



THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

Par

SIMON WAGSCHAL

SYNTHÈSE D'HÉTÉROCYCLES ET RÉACTIONS PALLADO-CATALYSÉES

Soutenance prévue le 9 Décembre 2010 devant le jury composé de :

M. Jieping ZHU

M. Christophe MEYER

M. Jacques MADDALUNO

Mlle Laurence GRIMAUD

M. Laurent EL KAÏM

Professeur – EPFL

Directeur de recherche – ESPCI

Directeur de recherche – IRCOF

Chargée de recherche –

Ecole Polytechnique

Professeur – ENSTA

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Directeur de thèse

Directeur de thèse

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été réalisés au Laboratoire de Chimie Organique de l'Unité de Chimie et Procédés de l'Ecole Nationale Supérieure de Techniques Avancées, sous la direction des Docteurs Laurence Grimaud et Laurent El Kaïm.

Je tiens à les remercier de m'avoir accueilli au sein de leur laboratoire et d'avoir été aussi disponibles pendant ces quatre années. Ils ont su me donner goût à la chimie organique et l'envie de sans cesse "gratter" de nouvelles idées sur n'importe quel bout de papier qui traîne (n'est-ce pas, Laurent). Enfin, un grand merci à Laurence de m'avoir permis d'apprendre une méthode de travail et de suivre une formation solide en RMN.

J'adresse mes sincères remerciements au Professeur Jacques Maddaluno pour avoir accepté de présider ce jury. Je remercie aussi vivement le Professeur Jieping Zhu et le Docteur Christophe Meyer pour le travail de rapporteur qu'ils ont effectué sur ce manuscrit de thèse.

Je tiens également à remercier mes collègues de travail avec qui j'ai partagé ces quatre ans au laboratoire : Didier, mon voisin de paillasse sans qui le fond du labo n'aurait pas été le même, Romain aka 'Ti master, toujours de bonne humeur, Marion, pour ces quatre mois en Australie les soirées The L Word, et les nombreux concerts Parisiens auxquels nous avons assisté. Caro, merci pour tes calendriers sans qui ma thèse aurait été très fade... Anaëlle, t'es la prochaine sur la liste des futurs Docteurs, bon courage pour la fin du manuscrit et la suite ! Je tiens aussi à remercier Nico, ce fut un plaisir de t'avoir eu au labo et de te voir danser devant ta paillasse ! Vincent aka 'Ti 'Ti master, bon courage pour ton master en Juin et bonne chance sur la piste des ouvertures de furane !

A special thank for my mexican and indian friends Martha, Srinivas and Patil, it's been a pleasure working with you guys ! Good luck with everything and don't hesitate to come visit me if you want to keep practising skiing !!

Je tiens à adresser des remerciements très particuliers à Camille pour son soutien quotidien et indéfectible au cours de ces quatre ans. Ce fut une thèse "à deux" et j'ai vraiment hésité à demander qu'on te remette le grade de Docteur à titre honorifique ! Tu auras supporté mes moments de doute, de stress et d'euphorie (la chimie marche quand même de temps en temps), ça n'a pas été de tout

Table des matières

repos... Et encore milles mercis pour l'organisation de la soutenance, invités, traiteur, installation, resto, t'as tout géré de main de maître !

Ensuite, je tiens à remercier mes parents qui m'ont toujours soutenu et donner les moyens de suivre ces longues études jusqu'au bout ainsi que mon frère Antoine et ma sœur Lysiane pour avoir fait le déplacement depuis le Sud ou les tropiques ! Les éternels colocs de Vanves, Olivier et Jérémie, j'ai passé tellement de temps chez vous que j'aurais presque pu vous payer une partie du loyer ! Enfin, un grand merci à Lucie, Flo, Maud, Thomas, Alex, John qui ont fait le déplacement depuis toute la France pour venir assister à un spectacle de trois heures sans pause et sans musique ! Cette journée (et la soirée qui a suivi !) resteront un souvenir impérissable !

Table des matières

Table des matières	5
Liste des abréviations	10
Introduction générale	13
Chapitre 1 :.....	15
Bibliographie générale : Chimie des isonitriles et réactions multicomposants ...	15
Introduction	17
I. Les réactions multicomposants	18
II. Les isonitriles	19
A. Découverte et méthodes de synthèse des isonitriles	19
B. Réactivité des isonitriles	22
1. Acidité du proton en α	22
2. Interactions avec des radicaux	23
3. Réactivité du carbone terminal	24
a. Cycloadditions [4+1]	25
b. Insertion des isonitriles	27
III. La réaction de Ugi.....	28
A. Mécanisme de la réaction de Ugi.	29
B. Différents partenaires possibles pour la réaction de Ugi	30
1. Variation autour de l'isonitrile.....	30
2. Variation autour de l'amine.....	32
3. Variation autour de l'acide	34
4. Le couplage Ugi-Smiles	36
C. Post-condensations autour des réactions de type Ugi	38
1. Substitutions nucléophiles aromatiques	38
2. Condensations	39
3. Cycloadditions	41
a. Diels-Alder	41
b. Cycloadditions [2+2] et [2+3]	43
4. Couplage organométallique	43
a. Arylations.....	43
b. Heck.....	45
c. Métathèse	46

Chapitre 2 : Extension de la réaction de Joullié au couplage Ugi-Smiles..... 51

I.	Synthèse d'imines cycliques et réactions multicomposants : Bibliographie.....	53
A.	Oxydation d'amines cycliques.....	53
1.	Chloration/Élimination	53
2.	Emploi d'iode hypervalent.....	56
3.	Oxydation enzymatique.....	57
B.	Cyclisation	58
1.	Condensation d'Asinger.....	58
2.	La réaction d'Aza-Wittig	60
3.	Autres voies de synthèse	62
C.	Systèmes insaturés	64
II.	Nouvelle réaction 3- composants : le couplage Joullié-Smiles	65
A.	Cycles à six chaînons :	65
B.	Cycles à cinq chaînons :	69
C.	Cycles à huit chaînons :	74

Chapitre 3 : Synthèse de triazoles par une cascade Nef/Huisgen 77

I.	Fragmentation de Huisgen et réaction de Nef : Bibliographie.....	79
A.	La réaction de Huisgen.....	79
B.	La réaction de Nef.....	83
1.	Couplage intermoléculaire	83
2.	Couplage intramoléculaire	84
II.	Nouvelle synthèse de 3-acyl-1,2,4-triazoles 4,5-disubstitués.....	88
A.	Optimisation	92
B.	Résultats obtenus	100

Chapitre 4 : Nouvelle voie de synthèse de pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines 111

I.	Bibliographie	114
A.	Additions intramoléculaires d'énolates sur un alcyne.....	114
1.	Enolates	114
2.	Anions issus de sulfones	116
B.	Post-condensations sur des adduits de Ugi avec additions d'énolates	118
II.	Nouvelle synthèse de pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidines.....	120
A.	Aldéhydes aromatiques	121
B.	Le formaldéhyde comme partenaire dans le couplage Ugi-Smiles	135
C.	Aldéhydes aliphatiques.....	142

Chapitre 5 : Synthèse d'aldéhydes α,β -insaturés par ouverture de furane..... 163

I.	Ouverture de furanes par des électrophiles : Bibliographie	166
A.	Traitement en milieu acide	166
B.	Oxydation.....	168
1.	La réaction d'Achmatowicz.....	168
2.	Photooxygénation	170
C.	Attaque de carbocations.....	170
1.	Sels de tropylium	170
2.	Ion iminium.....	171
D.	Additions de carbènes	172
II.	Synthèse d'hétérocycles par ouverture de furane catalysée au palladium	175
A.	Etude préliminaire	175
B.	Etude mécanistique	179
C.	Résultats obtenus	193
1.	A partir d'adduits de Ugi-Smiles	193
2.	A partir de substrats simplifiés	198
3.	A partir d'amides tertiaires :.....	201
4.	Applications	203
D.	Extension aux benzofuranes	205

Conclusion générale	213
Références bibliographiques	217
Partie expérimentale.....	227
Partie expérimentale Chapitre 2	231
Partie expérimentale Chapitre 3	247
Partie expérimentale Chapitre 4	257
A. Aromatic derived substrates :.....	260
B. Formaldehyde derived substrates :	278
C. Aldéhydes aliphatiques.....	290
Partie expérimentale Chapitre 5	336
A. Synthesis of Ugi-Smiles derived 3-vinyl-[4,0,3]-heterocycles.....	340
B. Synthesis of pyrimidine and aniline derived 3-vinyl-[4,0,3]-heterocycles.....	357
C. Synthesis of 4-vinylisoquinolin-2-ones	374
D. Extension aux benzofuranes	383



Abréviations

Liste des abréviations

- Ac : acétyle
APTS : acide *para*-toluène sulfonique
Ar : aromatique
Bn : benzyle
Boc : *tert*-butyloxycarbonyle
BV : plus basse orbitale vacante
Bt : benzotriazole
CCM : chromatographie sur couche mince
Cod : cyclooctadiène
Cy : cyclohexyle
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCE : 1,2-dichloroéthane
DCM : dichlorométhane
DIPEA : diisopropyléthylamine
DMA : diméthylacétamide
DMPA : acide diméthylolpropionique
DMF : diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
Equiv. : nombre d'équivalents
Et : éthyle
HO : plus haute orbitale occupée
IBX : acide *o*-iodoxybenzoïque
IMCRs : réactions multicomposants à partir d'isonitriles
LDA : diisopropylamide de lithium
MCRs : réactions multicomposants
m-CPBA : acide *mé*ta-chloroperbenzoïque
Me : méthyle
Ms : méthanesulfonyle
MW : micro-ondes
NBS : *N*-bromosuccinimide
NCS : *N*-chlorosuccinimide

Abréviations

NMP : *N*-méthyl-2-pyrrolidone

Tf : triflate (trifluorométhanesulfonyle)

Pr : propyle

t-Bu : *tert*-butyle

ta : température ambiante

TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle

TEA : triéthylamine

TFA : acide trifluoracétique

TFE : trifluoroéthanol

THF : tétrahydrofurane

THP : tétrahydropyranyle

TMS : triméthylsilyle

Ts : *para*-toluènesulfonyle

Ph : phényle

Phth : Phthaloyle

PMB : *para*-méthoxybenzyle

RCM : Ring Closing Metathesis

Introduction générale

Depuis une dizaine d'années, la mise en place de criblages à haut débit pour la recherche de molécules biologiquement actives a provoqué un besoin croissant en composés toujours plus complexes et variés. Dans ce contexte, la chimie combinatoire est apparue comme une solution permettant d'atteindre rapidement un grand nombre de produits potentiellement actifs.

Les réactions multicomposants se sont alors imposées comme un outil idéal pour répondre à ces attentes : elles sont capables de former plusieurs liaisons en une seule étape pour atteindre des structures complexes, elles sont de plus économes en atomes, faciles à mettre en oeuvre et donc automatisables.

La mise au point de ces réactions est devenu un domaine de recherche attrayant car elle requiert la prise en compte des réactivités respectives de tous les composés présents dans le milieu ainsi que les intermédiaires formés *in situ*.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes tout d'abord intéressés à la mise au point de nouvelles réactions multicomposants impliquant des isonitriles ainsi qu'à des transformations pallado-catalysées consécutives à la réaction développée au laboratoire, le couplage Ugi-Smiles.

Après une brève introduction sur les isonitriles et les réactions multicomposants associées, nous présenterons nos travaux concernant l'extension de la réaction de Ugi-Smiles aux imines cycliques.

Dans un deuxième temps, nous aborderons une nouvelle voie de synthèse de triazoles par un couplage 3-composants entre un isonitrile, un chlorure d'acide et un tétrazole.

Nous nous intéresserons ensuite à une cascade Ugi-Smiles/Sonogashira/Cyclisation permettant l'accès direct à plusieurs dérivés de pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines hautement substituées.

Enfin, nous décrivons une ouverture de furanes pallado-catalysée permettant la formation d'hétérocycles vinyliques.

Chapitre 1 :

Bibliographie générale : Chimie des isonitriles et réactions multicomposants

Introduction

Les réactions multicomposants¹ (MCRs) sont définies comme étant des processus permettant d'assembler la plupart des atomes initiaux d'au moins trois réactifs dans le même pot (**Schéma I.1**). Au cours d'une MCR, les produits ne réagissent pas simultanément en une étape mais plutôt selon une séquence d'actes élémentaires définie par la réactivité de chacun. Si l'un d'eux est irréversible, la réaction devient alors particulièrement efficace.

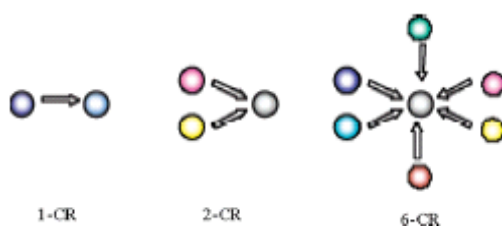


Schéma I.1 : Les réactions multicomposants.

Les produits de départ sont généralement commerciaux ou aisément préparés et une grande diversité de structures est accessible en changeant simplement un ou plusieurs des partenaires engagés. Elles constituent ainsi une alternative aux synthèses séquentielles classiques et sont devenues des outils efficaces en industrie pharmaceutique pour la création de bibliothèques de produits destinées au criblage à haut débit. Ainsi, si un produit naturel s'avère être synthétisable selon une MCR, cette procédure offre de nombreux avantages en termes de flexibilité, temps et coût.

Après un développement inégal depuis leur mise au point il y a près d'un siècle, elles connaissent aujourd'hui un essor constant au point que des bases de données répertorient les types de structures accessibles par MCRs sont régulièrement mises à jour².

¹ Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.

² <http://www.organic-chemistry.org/Highlights/mcr.shtml>

I. Les réactions multicomposants

Considérée comme la première MRC, la synthèse d'acides α -aminés via celle d' α -aminonitriles fut publiée par Strecker en 1850³. Des hétérocycles tels que les dihydropyridines furent obtenues par Hantzsch en 1882 selon une réaction 4-composants entre l'ammoniaque, un aldéhyde et un ester acétoacétique⁴ (**Schéma I.2**). Près d'un siècle plus tard, la compagnie pharmaceutique Bayer AG a utilisé cette réaction pour synthétiser la Nifédipine, un médicament visant à soigner les maladies cardiovasculaires.

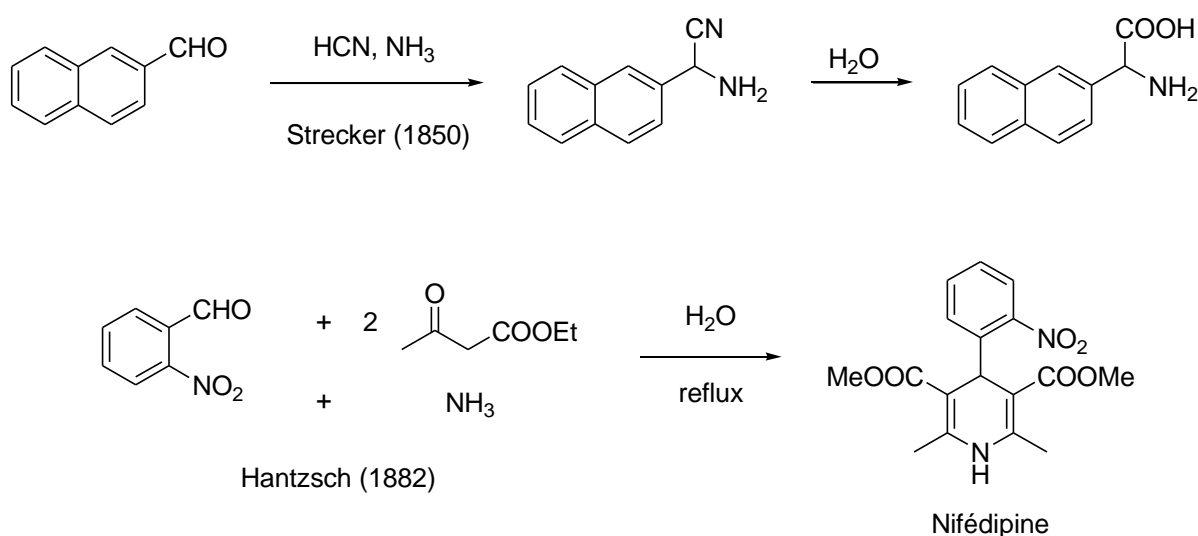


Schéma I.2 : Les premières réactions multicomposants.

En 1917, la synthèse de la tropinone par Robinson à partir de méthylamine, du dialdéhyde succinique et de 3-oxoglutarate de diméthyle représente la première application importante des MCRs dans le cadre de la synthèse de produits naturels⁵. Enfin, on notera la réaction de Bucherer-Bergs, extension de la réaction de Strecker rendue irréversible par addition de dioxyde de carbone⁶. Cette MCR est toujours largement utilisée pour la synthèse d' α -acides aminés non naturels (**Schéma I.3**).

³ Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.

⁴ Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.

⁵ Robinson, R. *J. Chem. Soc. (London)* **1917**, 111, 876.

⁶ (a) Bergs, H. DE-B 566,094, **1929**. (b) Bucherer, T.; Barsch, H. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 151.

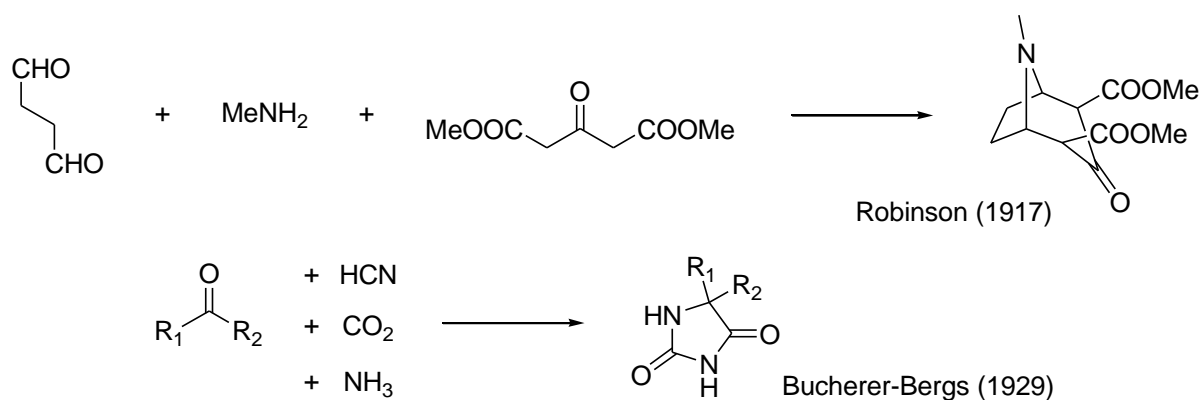


Schéma I.3 : Synthèses de la tropinone et hydantoïne par MCR.

Les réactions multicomposants faisant intervenir les isonitriles (IMRCs) constituent l'une des plus grandes classes des MCRs en terme de structures accessibles et de publications. Nous reviendrons sur ces réactions après avoir présenté ces composés particuliers.

II. Les isonitriles

A. Découverte et méthodes de synthèse des isonitriles

Les isonitriles ont été synthétisés pour la première fois en 1859 par Lieke⁷, qui tentait alors d'obtenir des nitriles par addition de cyanure d'argent sur des dérivés halogénés (**Schéma I.4**). En effet, en hydrolysant le produit obtenu, il isola non pas l'acide carboxylique mais le formamide correspondant.

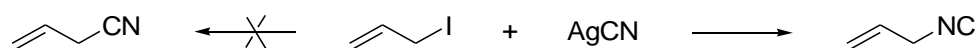


Schéma I.4 : Synthèse de Lieke (1859).

⁷ Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 112, 316.

Les isonitriles sont des composés peu toxiques mais dont l'odeur est fortement désagréable. Plusieurs substances naturelles biologiquement actives possédant le groupement isonitrile ont été isolées⁸ (Schéma I.5).

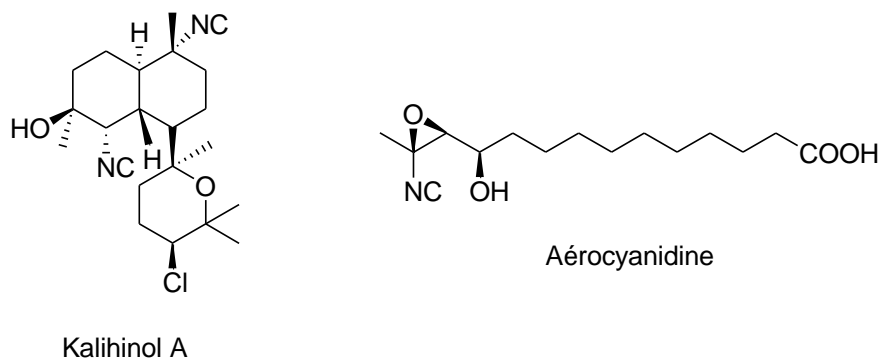


Schéma I.5 : Le Kalihinol A extrait de *Chromobacterium spec.* (Malaria) et l'aérocyanidine (antibiotique).

Il existe deux voies de synthèse d'isonitriles classiques parmi l'ensemble des méthodes de préparation proposées.

Publiée par Hoffmann en 1867⁹, la méthode dite carbylamine est une voie de synthèse d'isonitriles impliquant la formation *in situ* d'un dichlorocarbène qui réagit ensuite avec une amine primaire (Schéma I.6). Cependant, cette synthèse est difficilement généralisable et les rendements sont faibles. De plus, l'obtention d'un mélange de nitrile et d'isonitrile fait que cette méthode reste peu utilisée pendant près d'un siècle.

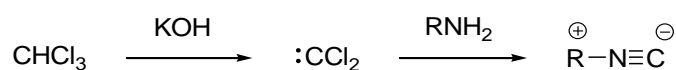


Schéma I.6 : Méthode carbylamine d'Hoffmann.

C'est en 1972 que Ugi montra l'intérêt d'un mélange eau/dichlorométhane et d'un agent de transfert de phase permettant d'améliorer la sélectivité de l'attaque du dichlorocarbène sur l'amine primaire¹⁰. Les rendements obtenus sont alors améliorés et les réactions reproductibles. C'est grâce à ce nouveau protocole que la chimie des isonitriles prend son plein essor (Schéma I.7).

⁸ Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.

⁹ Hoffmann, A. W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114.

¹⁰ Weber, W. P.; Gokel, G. W.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 587.

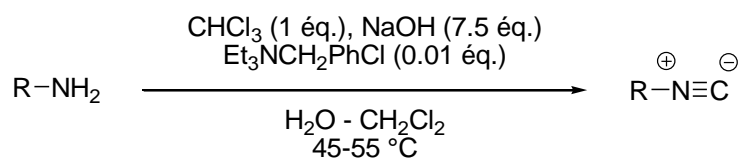


Schéma I.7 : Nouvelle synthèse d'isonitriles par Ugi.

Une méthode alternative consiste à déshydrater le formamide¹¹ en utilisant un agent déshydratant comme par exemple le mélange POCl₃ – pyridine (Schéma I.8).

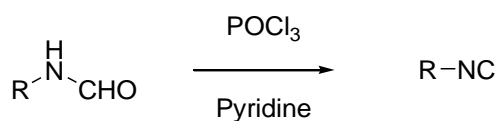


Schéma I.8 : Synthèse d'isonitriles par déshydratation du formamide.

Enfin, d'autres synthèses alternatives continuent d'être proposées. Le groupe de Porcheddu a récemment montré l'efficacité de la trichlorotriazine dans la déshydratation de formamides et la synthèse d'isonitriles aliphatiques et aromatiques¹² (Schéma I.9).

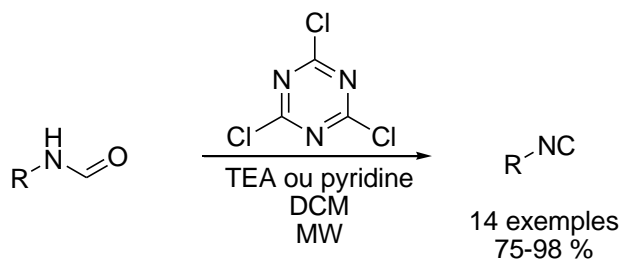


Schéma I.9 : Nouvelle synthèse d'isonitriles par micro-ondes et agent déshydratant.

¹¹ Obrecht, R.; Herrmann, R.; Ugi I. *Synthesis* **1985**, 400.

¹² Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Salaris, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2361.

B. Réactivité des isonitriles

Le potentiel des isonitriles tient dans la réactivité exceptionnelle de leur groupe fonctionnel (**Schéma I.10**). Ils constituent une des rares catégories de produits stables possédant un carbone divalent et ils sont susceptibles de réagir avec les nucléophiles et les électrophiles. Leur tolérance envers d'autres groupes fonctionnels et leur capacité à créer de nouvelles liaisons font de la chimie des isonitriles un outil très utile en synthèse organique.

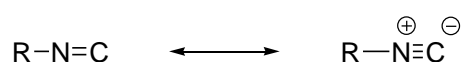


Schéma I.10 : Formes mésomères des isonitriles.

1. Acidité du proton en α

Une propriété importante des isonitriles réside dans l'acidité relative du proton situé en α de l'atome d'azote. La présence de groupes électro-attracteurs (sulfone, ester, nitrile, ester phosphorique, fluorène, ...) permet de renforcer l'acidité de ce proton au point qu'une base faible suffit pour alkyler l'isonitrile. Cette propriété fut judicieusement mise à profit en synthèse hétérocyclique : imidazolines et imidazoles¹³, oxazolines et oxazoles¹⁴, pyrroles¹⁵, triazoles¹⁶... Plus récemment, l'équipe d'Orru a étudié plus particulièrement la formation de 2-imidazolines¹⁷ appliquée à la synthèse de carbènes *N*-hétérocycliques dans des complexes de rhodium et d'iridium¹⁸ (**Schéma I.11**).

¹³ Van Leusen, A. M.; Wieldeman, J.; Oldenziel, O. H. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153.

¹⁴ Schröder, R.; Schöllkopf, U.; Blume, E.; Hoppe, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 533.

¹⁵ Van Leusen, A. M.; Siderius, H.; Hoogenboom, B. E.; Van Leusen, D. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5337.

¹⁶ Van Leusen, A. M.; Hoogenboom, B. E.; Houwing, H. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 711.

¹⁷ (a) Bon, R. S.; Hong, C.; Bouma, M. J.; Schmitz, R. F.; De Kanter, F. J. J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Orru, R. V. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3759. (b) Bon, R. S.; Van Vliet, B.; Sprenkels, N. E.; Schmitz, R. F.; De Kanter, F. J. J.; Stevens, C. V.; Swart, M.; Bickelhaupt, F. M.; Groen, M. G.; Orru, R. V. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3542. (c) Elders, N.; Schmitz, R. F.; De Kanter, F. J. J.; Ruijter, E.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6135.

¹⁸ Bon, R. S.; De Kanter, F. J. J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Jahnke, M. C.; Hahn, F. E.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A. *Organometallics* **2007**, *26*, 3639.

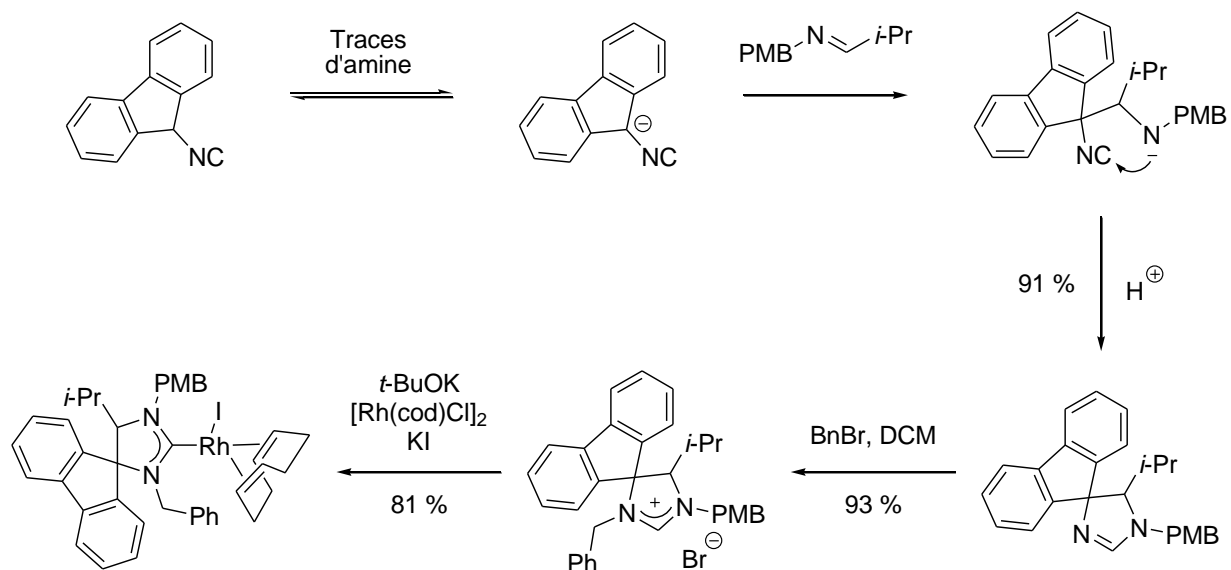


Schéma I.11 : Synthèse de carbènes *N*-hétérocycliques à partir de 9*H*-fluorénisonitrile.

2. Interactions avec des radicaux

Les radicaux sont capables de s'ajouter sur les isonitriles pour former une nouvelle espèce radicalaire de type imidoyle qui peut alors soit se fragmenter en un nitrile et un radical alkyle¹⁹, soit réagir sur des systèmes insaturés pour atteindre finalement des hétérocycles (Schéma I.12).

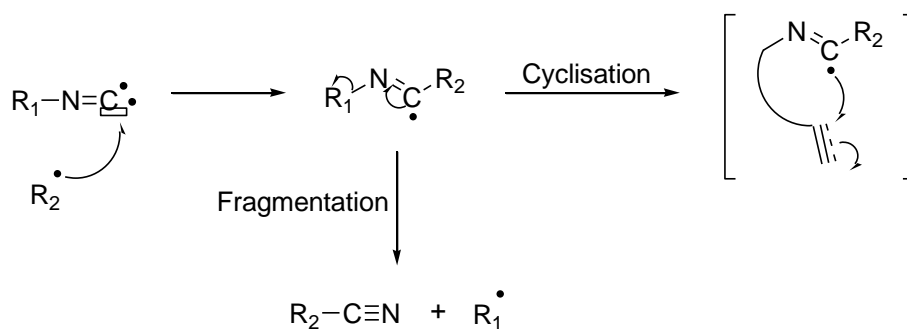
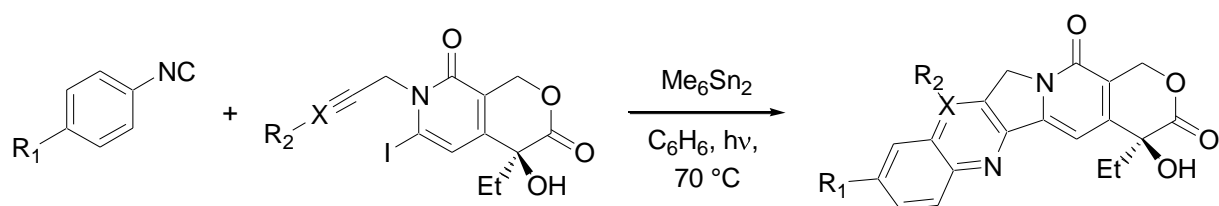


Schéma I.12 : Addition radicalaire sur un isonitrile.

¹⁹ Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303.

Curran a par exemple appliqué cette stratégie à la synthèse de dérivés antitumoraux de la famille de la (20S)-Camptothécine à partir d'isonitriles aromatiques²⁰ (Schéma I.13).



R ₁	R ₂	X	Rendement
H	H	C	63 %
OMe	Et	C	57 %
H	(CH ₂) ₂ OTHP	C	52 %
H	-	N	54 %

Schéma I.13 : Addition radicalaire sur un isonitrile en synthèse hétérocyclique.

3. Réactivité du carbone terminal

Nous avons mentionné précédemment que les isonitriles étaient capables de réagir avec les nucléophiles et les électrophiles sur le même atome. Une étude qualitative des orbitales frontières permet d'expliquer cette observation (Schéma I.14).

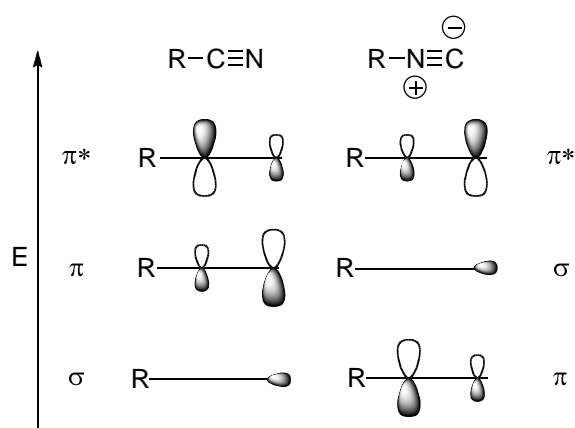


Schéma I.14 : Comparaison des orbitales frontières des groupements nitrile et isonitrile.

²⁰ (a) Josien, H.; Ko, S.-B.; Bom, D.; Curran, D. P. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 67. (b) Curran, D. P.; Liu, H.; Josien, H.; Ko, S.-B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11385.

Pour les nitriles, le plus gros coefficient orbitalaire (π^*) de l'orbitale basse vacante est celui de l'atome de carbone. L'attaque des nucléophiles a donc lieu sur cet atome. De plus, les électrophiles réagissent sur l'atome d'azote en raison d'un plus grand coefficient dans l'orbitale haute occupée (π).

Dans le cas des isonitriles, le coefficient orbitalaire du carbone dans l'orbitale π^* est plus grand que celui de l'azote : l'attaque nucléophile aura donc lieu sur l'atome de carbone. Quant aux électrophiles, ils réagissent aussi sur le carbone puisque l'orbitale $\sigma(\text{HO})$ n'est développée que sur celui-ci (**Schéma I.15**).

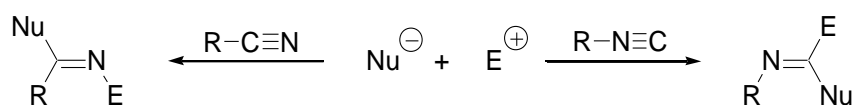


Schéma I.15 : α -adduits des nitriles et des isonitriles.

Les isonitriles sont donc des composés susceptibles de réagir avec plusieurs types d'électrophiles *via* leur carbone terminal.

a. Cycloadditions [4+1]

En 1998, Groebke²¹, Bienaymé²² et Blackburn²³ publièrent simultanément une nouvelle réaction 3-composant faisant intervenir un isonitrile, un aldéhyde et une 2-aminoazine en présence d'un acide de Brønsted (AcOH^{19} , HClO_4^{10}) ou d'un acide de Lewis ($\text{Sc}(\text{OTf})_3^{21}$). Le mécanisme proposé fait intervenir une cycloaddition [4+1] non concertée entre l'ion iminium et l'isonitrile (**Schéma I.16**).

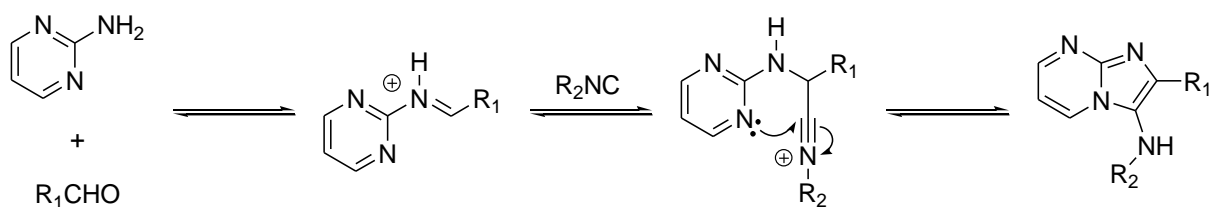


Schéma I.16 : Mécanisme de la réaction de Groebke-Blackburn-Bienaymé.

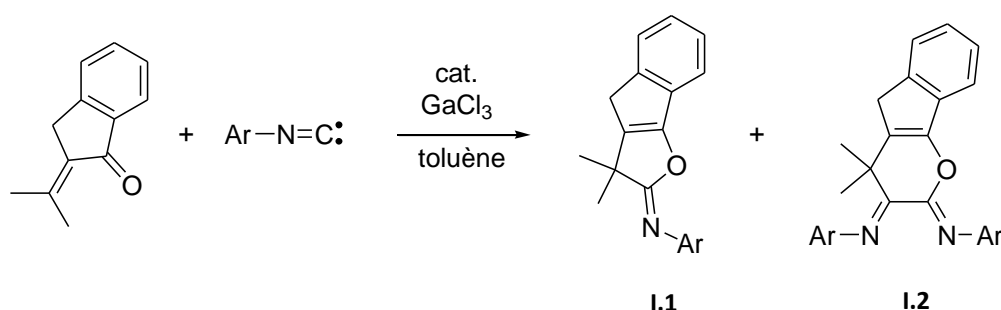
²¹ Groebke, K.; Weber, L.; Mehlin, F. *Synlett* **1998**, 661.

²² Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2234.

²³ Blackburn, C.; Guan, B.; Fleming, P.; Shiosaki, K.; Tsai, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3635.

Cette réaction s'est révélée très générale et l'équipe de Bienaymé a pu coupler plusieurs types de 2-aminoazines avec succès (2-aminopyridines, aminopyrazines, 2-aminothiazoles, 2-aminodiazoles, 2-aminoxazoles, 2-aminotriazoles, ...).

Parmi les nombreux exemples présents dans la littérature²⁴, on citera les travaux de l'équipe de Chatani qui a pu intégrer des cétones α,β -insaturées dans une cycloaddition [4+1] en présence d'isonitrile et d'une quantité catalytique de chlorure de Gallium²⁵. Dans certaines conditions, des produits de double addition de l'isonitrile ont pu être isolés, ce qui laisse là encore présager un mécanisme non concerté (**Schéma I.17**).



Ar	I.1	I.2
2,6-Me ₂	14 %	62 %
2-CF ₃	92%	0 %
2,6- ⁱ Pr ₂	0 %	68 %

Schéma I.17 : Résultats de cycloaddition [4+1] entre une cétone α,β -insaturée et un isonitrile.

²⁴ Quelques exemples sélectionnés : (a) Winkler, J. D.; Asselin, S. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3975. (b) Wu, Y.; Xu, K.; Xie, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 507. (c) Nair, V.; Menon, R. S.; Vinod, A. U.; Viji, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2293.

²⁵ (a) Oshita, M.; Yamashita, K.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 761. (b) Chatani, N.; Oshita, M.; Tibisu, M.; Ishii, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7812.

b. Insertion des isonitriles

La réaction de Nef des isonitriles (appelée dorénavant réaction de Nef) consiste en l' α -insertion d'un isonitrile sur un chlorure d'acide ²⁶ (**Schéma I.18**). Le chlorure d'imidoyle ainsi obtenu peut soit être hydrolysé pour conduire à l' α -cétoamide soit réagir avec d'autres nucléophiles comme nous le verrons plus en détail dans le chapitre 3.

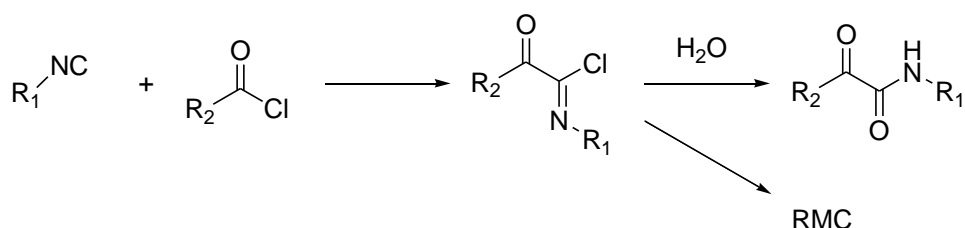


Schéma I.18 : Réaction de Nef et formation de α -cétoamides.

De même, les isonitriles sont capables de s'insérer dans la liaison O-H d'un acide carboxylique²⁷. Un transfert d'acyle 1,3 conduit finalement au *N*-formylamide **I.3** (**Schéma I.19**).

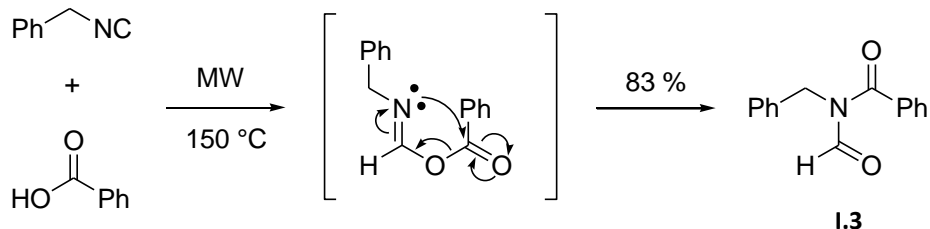


Schéma I.19 : Addition d'acide carboxylique sur un isonitrile.

D'autre part, on peut citer les α -additions d'organométalliques conduisant à des intermédiaires de type imidoyle²⁸ (**Schéma I.20**). Il est ainsi possible d'atteindre de nombreux dérivés carbonylés après couplage avec un électrophile et hydrolyse acide.

²⁶ Nef, J. U. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1892**, 210, 269.

²⁷ (a) Li, X. C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5446 (b) Jones, G. O.; Li, X. C.; Hayden, A. E.; Houk, K. N.; Danishefsky, S. J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4093. (c) Li, X. C.; Yuan, Y.; Berkowitz, W. F.; Todaro, L. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13222. (d) Li, X. C.; Yuan, Y.; Kan, C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13225. Pour une application synthétique récente : Basso, A.; Banfi, L.; Galatini, A.; Guanti, G.; Rastrelli, F.; Riva, R. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4068.

²⁸ Periasamy, M. P.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 611.

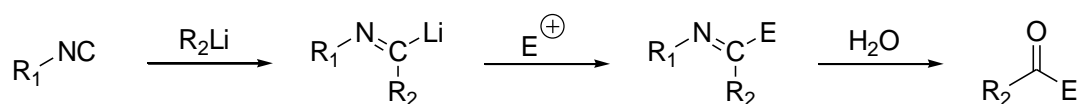


Schéma I.20 : Addition d'organolithiens sur un isonitrile.

III. La réaction de Ugi

Parmi l'ensemble des IMRCs, on trouve les réactions de Passerini²⁹ et de Ugi³⁰ (Schéma I.21). La réaction de Passerini implique un dérivé carbonylé, un isonitrile et un nucléophile. La réaction de Ugi est définie quant à elle par la réaction d'un dérivé carbonylé, d'une amine, d'un isonitrile et d'un acide carboxylique.

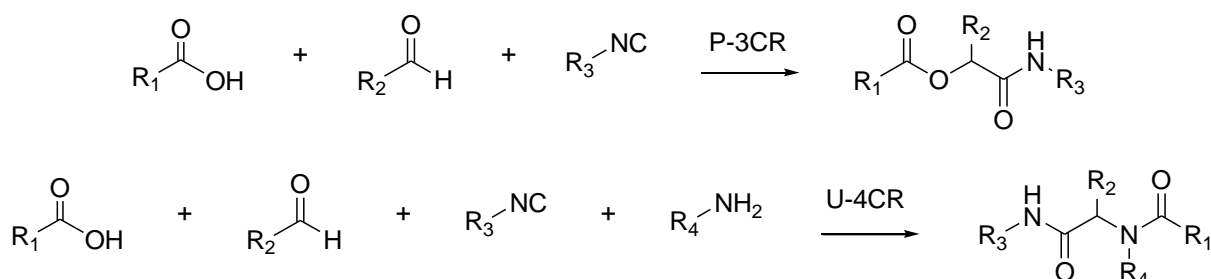


Schéma I.21 : les réactions de Passerini (1921) et Ugi (1959)

Nous n'étudierons pas en détail la réaction de Passerini pour mieux détailler la réaction de Ugi. Cette dernière fournit généralement de meilleurs rendements et s'avère plus intéressante en termes de taille de bibliothèques disponibles (un réactif supplémentaire) et de structures possibles pour le produit final.

²⁹ a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126. b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181.

³⁰ a) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386. b) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, 72, 267.

A. Mécanisme de la réaction de Ugi.

Cette réaction nécessite des solvants polaires et des concentrations élevées. Les alcools (méthanol, éthanol, trifluoroéthanol) donnent de très bons rendements ainsi que les solvants polaires aprotiques (DMF, THF...).

Le mécanisme généralement admis proposé par Ugi³¹ comprend la formation de l'imine et la protonation de celle-ci par l'acide carboxylique. Cette espèce protonée est plus réactive vis-à-vis de l'isonitrile qui s'additionne alors *via* une attaque nucléophile. Le nitrilium **I.4** formé est alors piégé par l'anion carboxylate pour former l'imidate **I.5** qui, *in fine*, subit un transfert d'acyle irréversible connu sous le nom de réarrangement de Mumm (**Schéma I.22**).

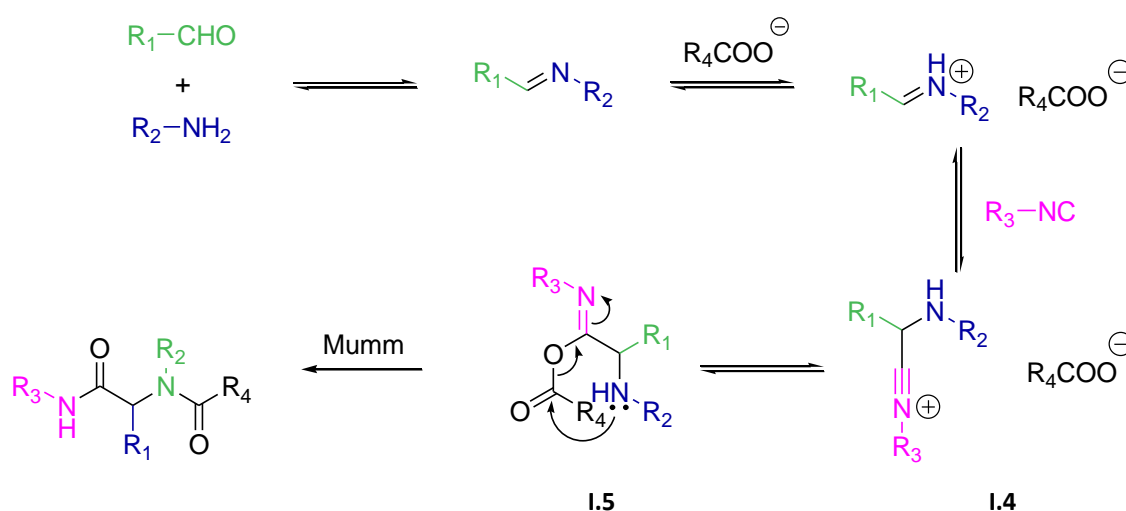


Schéma I.22 : Mécanisme de la réaction de Ugi.

La majorité des travaux effectués de nos jours sur la réaction de Ugi concernent soit la recherche de nouveaux partenaires soit l'élaboration de réactions de post-condensation permettant d'atteindre de nouvelles structures.

³¹ Gokel, G.; Lüdke, G.; Ugi, I., "Isonitrile chemistry"; Ugi, I.(Ed), Academic Press, New York, 1971.

B. Différents partenaires possibles pour la réaction de Ugi

1. Variation autour de l'isonitrile

Zhu et *al.* ont montré que l'emploi d'**isocynoacétamides**³² conduit à la synthèse de 5-aminooxazoles avec de bons rendements³³ (**Schéma I.23**). Après l'attaque nucléophile de l'isonitrile sur l'imine protonée et formation de l'iminium, c'est la fonction carbonyle présente sur l'isonitrile qui piège l'espèce protonée de manière intramoléculaire.

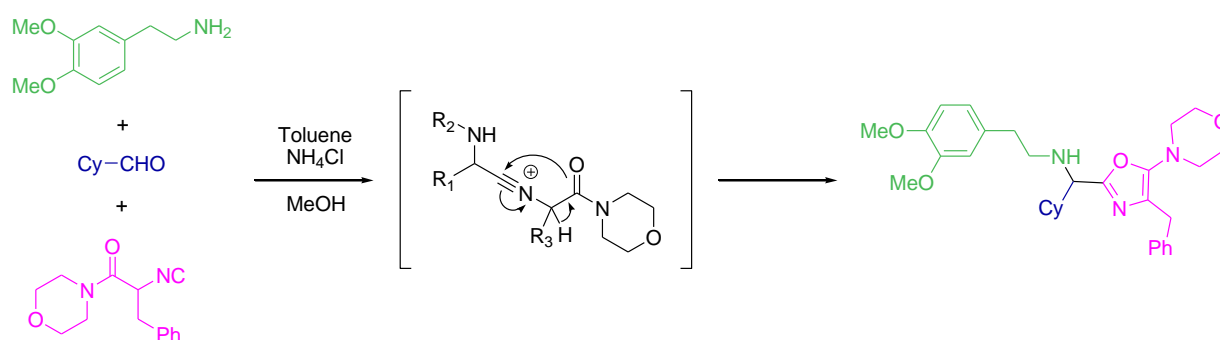


Schéma I.23 : Exemple et mécanisme de formation des pyrrolopyridines.

La transformation de l'amide secondaire de l'adduit de Ugi en ester ou acide carboxylique constitue un thème important de recherche. Plusieurs groupes ont ainsi travaillé sur la mise au point d'**isonitriles convertibles** dans le but de synthétiser ces α -amino acides ou esters.

³² Pour une revue récente sur les isocynoacétates : Gulevich, A. V.; Zhdanko, A. G.; Orru, R. V. A.; Nenajdenko, V. G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5235.

³³ Sun, X.; Janvier, P.; Zhao, G.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *J. Org. Lett.* **2001**, *3*, 877.

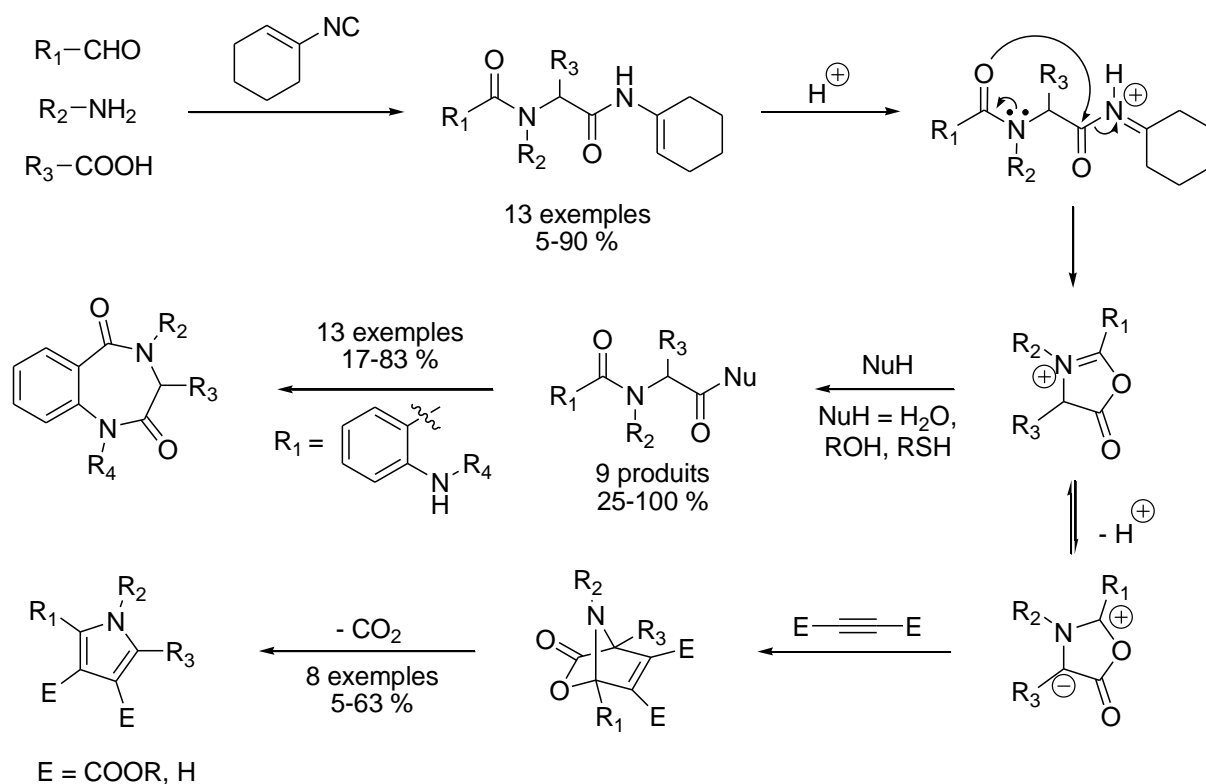


Schéma I.24 : Nouvelles structures accessibles par l'emploi d'un isonitrile convertible.

Armstrong proposa tout d'abord l'emploi de 1-isocyanocyclohexène³⁴. Un passage de l'adduit de Ugi en milieu acide permet de générer une münchnone par cyclisation et perte de cyclohexèneimine. Cette espèce est susceptible de réagir avec plusieurs nucléophiles (eau, alcools, thiols, ...) et des dipolarophiles. Dans le cas où l'acide employé est un dérivé de l'acide *o*-aminobenzoïque, une bibliothèque de benzodiazépines a pu être constituée³⁵ (Schéma I.24).

Cependant, cet isonitrile n'est stable à -30 °C que quelques semaines et sa synthèse laborieuse. Ugi imagina alors un adduit obtenu à partir de (β -isocynoéthyl)-alkylcarbonates³⁶ (Schéma I.25). Ce groupement cyclise sur l'amide en milieu basique et l'attaque d'un nucléophile libre la 4,4-diméthyl-2-oxazoline-2-one. Ce type d'isonitrile fut aussi utilisé en synthèse sur phase solide par plusieurs groupes³⁷.

³⁴ Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2574.

³⁵ Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8935.

³⁶ Lindhorst, T.; Bock, H.; Ugi, I. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7411.

³⁷ (a) Hulme, C.; Peng, J.; Morton, G.; Salvino, J.; Herpin, T.; Labaudiniere, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7227. (b) Hulme, C.; Ma, L.; Cherrier, M.; Romano, J.; Morton, G.; Duquenne, C.; Salvino, J.; Labaudiniere, R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1883. (c) Chen, J. J.; Golebiowski, A.; McClenagan, J.; Klopfenstein, S. R.; West, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2269. (d) Kennedy, A. L.; Fryer, A. M.; Josey, J. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1167.

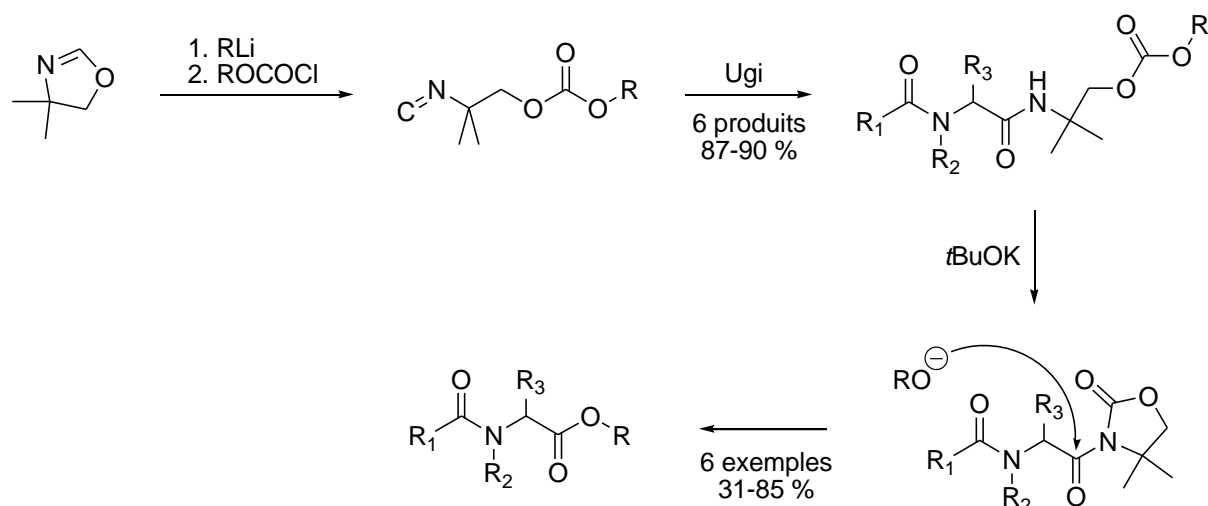


Schéma I.25 : Synthèse de dérivés d'acides α -aminés *N*-acylés.

2. Variation autour de l'amine

L'emploi d'**ammoniaque** dans un couplage de Ugi a fait l'objet de plusieurs études³⁸. Cependant, une réaction 6-composants (produit **I.7**) est en compétition avec le couplage désiré (produit **I.6**) et un encombrement stérique de l'aldéhyde est nécessaire pour que les rendements soient satisfaisants (**Schéma I.26**).

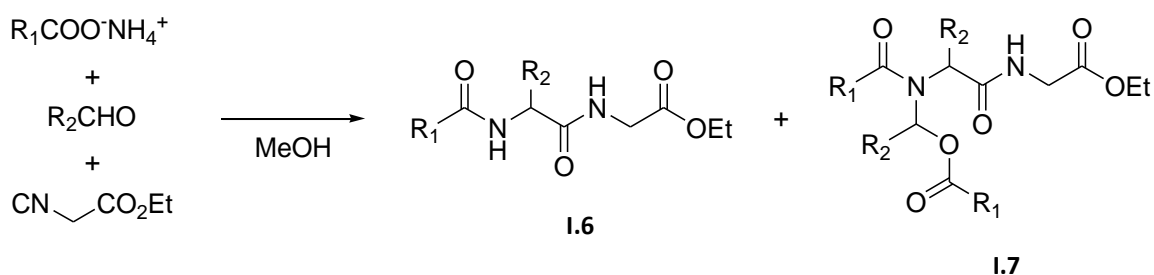


Schéma I.26 : Couplage de l'ammoniaque dans une réaction de Ugi.

³⁸ (a) Floyd, C. D.; Harnett, L. A.; Miller, A.; Patel, S.; Saroglou, L.; Whittaker, M. *Synlett* **1998**, 637. (b) Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2003**, 1591. (c) Pick, R.; Bauer, M.; Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2005**, 757. (d) Thompson, M. J.; Chen, B. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7084.

Un protocole permettant de s'affranchir de cet inconvénient a cependant été récemment mis au point dans notre laboratoire³⁹. Ainsi, l'emploi d'un excès d'ammoniaque et une activation micro-ondes fournissent de bons rendements sans produit secondaire (**Schéma I.27**).

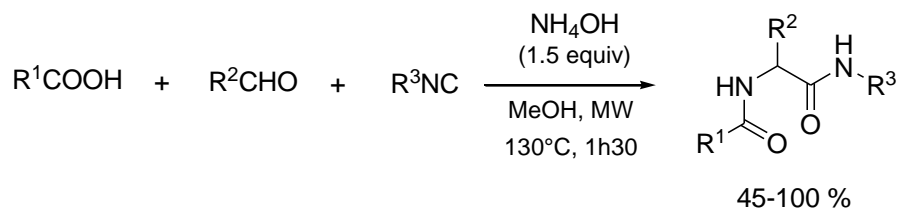


Schéma I.27 : Couplage de l'ammoniaque par activation micro-ondes dans une réaction de Ugi.

Si le couplage de Ugi est généralement réalisé avec une amine primaire dans le but d'isoler des α -acylamides, l'emploi d'**amines secondaires** ne conduit pas à un réarrangement de Mumm 'classique'. En effet, le transfert de l'acyle ne peut avoir lieu sur l'atome d'azote de l'amine. Dans le cas de la pipéridine, c'est l'azote issu de l'isonitrile qui est dans la majeure partie des cas acylé par un réarrangement de Mumm pour conduire finalement à des α,α' -diacylimides⁴⁰ (**Schéma I.28**).

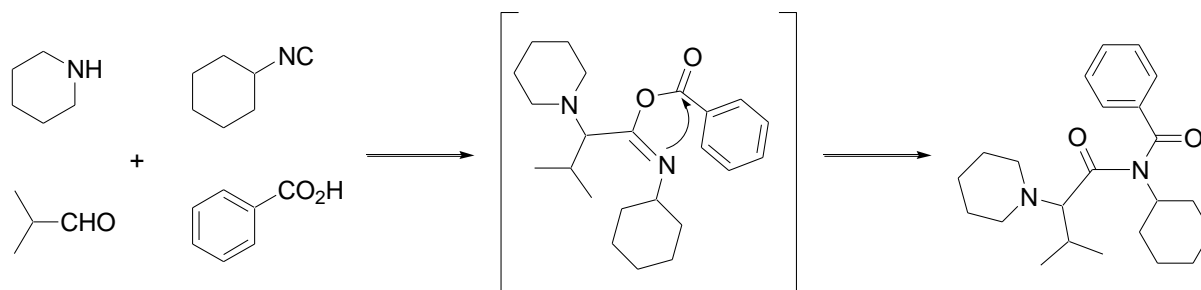


Schéma I.28 : Emploi d'amines secondaires dans un couplage de Ugi.

Une réactivité différente a été récemment observée dans le cas de diamines secondaires comme la **pipérazine**. Contrairement à l'exemple précédent, c'est cette fois-ci l'atome d'azote de la pipérazine qui provoque le réarrangement de Mumm⁴¹ (**Schéma I.29**).

³⁹ El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L.. *Synlett*, **2010**, sous presse.

⁴⁰ McFarland, J. W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2179.

⁴¹ Giovenzana, G. B.; Tron, G. C.; Di Paola, S.; Menegotto, I. G.; Pirali, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1099.

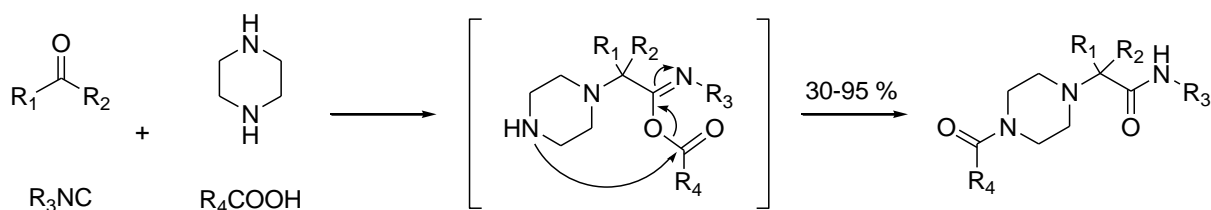


Schéma I.29 : Réaction de Ugi avec des diamines secondaires.

3. Variation autour de l'acide

Le choix du composé acide dans un couplage de Ugi est crucial car il doit d'une part permettre la protonation de l'imine et piéger le nitrilium. D'autre part, il doit pouvoir induire un réarrangement irréversible qui déplace les équilibres successifs vers le produit désiré. Rapidement après avoir découvert ce couplage, Ugi intégra avec succès un grand nombre d'acides dans la réaction multicomposants : l'eau, les cyanates et thiocyanates ou les monoesters d'acides carboniques en sont des exemples.

Les **acides thiocarboxyliques** réagissent de la même manière que leur analogues oxygénés, avec un réarrangement final de type Mumm où le groupement acyle est transféré de l'atome de soufre vers l'atome d'azote⁴² (Schéma I.30).

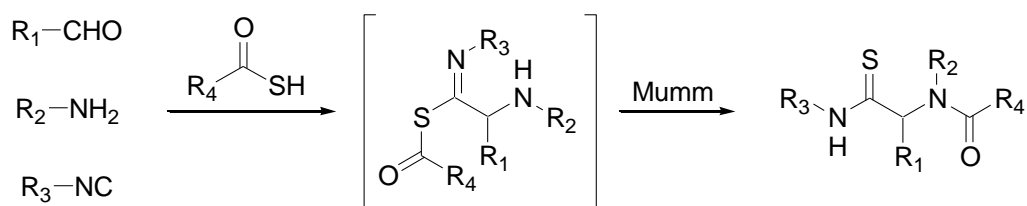


Schéma I.30 : Couplage de Ugi et acides thiocarboxyliques.

Dömling a par exemple couplé ces acides avec des 3,3-(diméthylamino)-1-isocyanoacrylates dans la synthèse de thiazoles⁴³ (Schéma I.31).

⁴² Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 8.

⁴³ Kolb, J.; Beck, B.; Almstetter, M.; Heck, S.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Mol. Diversity*, **2003**, *6*, 297.

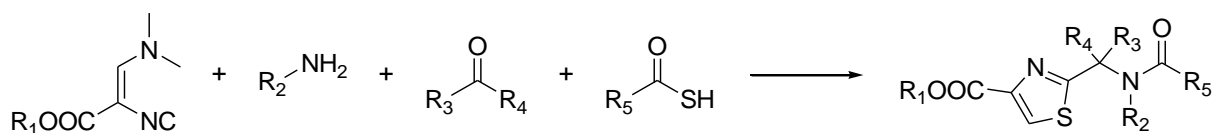


Schéma I.31 : Synthèse de thiazole par MCR.

L'**acide hydrazoïque** est un autre partenaire acide efficace pour la réaction de Ugi⁴⁴. Le réarrangement final est une 1,5-électrocyclisation qui conduit à des tétrazoles 1,5-disubstitués. Marcaccini et son équipe ont pu grâce à cette réaction synthétiser plusieurs dérivés de tétrazolisoindolinones⁴⁵ (**Schéma I.32**). Par souci de sécurité, l'acide hydrazoïque est généré *in situ* à partir d'azoture de triméthylsilyle.

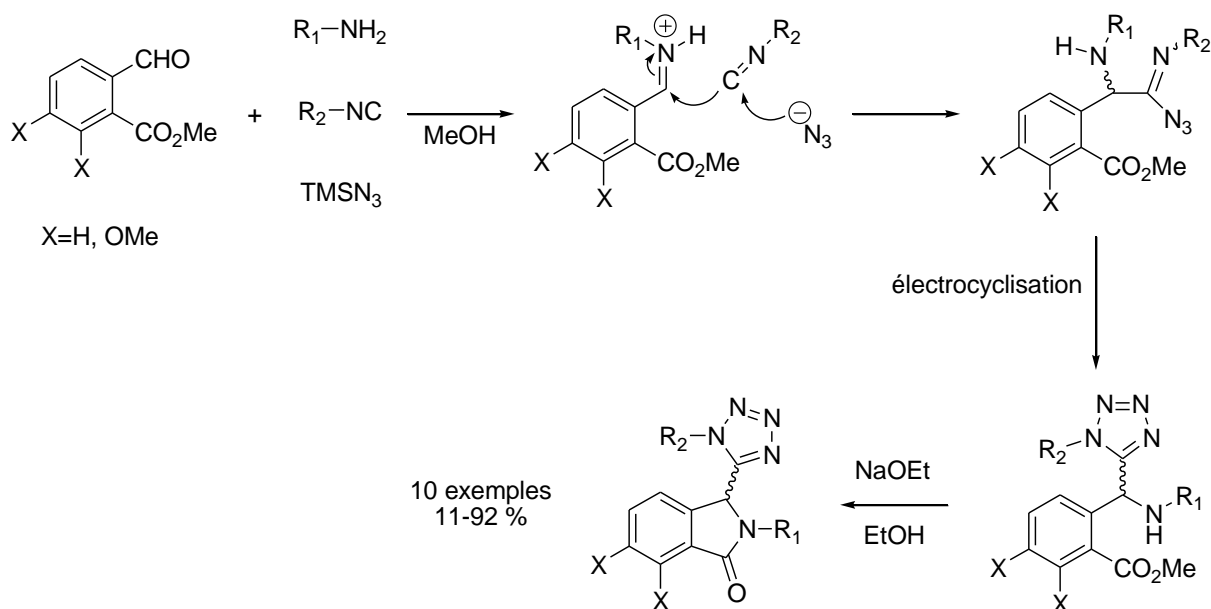


Schéma I.32 : Synthèse de tétrazoles par une cascade Ugi-TMSN₃/Amidation intramoléculaire.

⁴⁴ Ugi, I.; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *61*, 666. Pour quelques exemples sélectionnés : (a) Achatz, S.; Dömling, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6360. (b) Nixey, T.; Kelly, M.; Semin, D.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3681. Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2735.

⁴⁵ Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Menchi, G.; Pepino, R.; Torroba, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 149.

4. Le couplage Ugi-Smiles

Laurence Grimaud, Laurent El Kaïm et leur équipe ont récemment montré qu'un phénol déficient en électrons comme l'*o*-nitrophénol peut être utilisé avec succès en tant qu'acide dans la réaction de Ugi⁴⁶ (Schéma I.33).

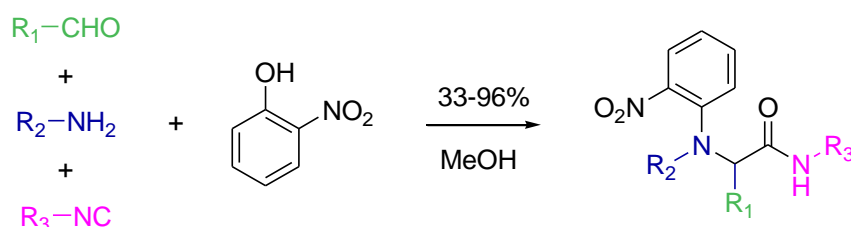


Schéma I.33 : Equation bilan du couplage Ugi-Smiles.

L'*o*-nitrophénol est en effet capable d'activer l'imine pour l'attaque nucléophile de l'isonitrile. L'anion phénolate s'additionne ensuite sur l'intermédiaire nitrilium pour finalement induire un réarrangement de Smiles irréversible (Schéma I.34).

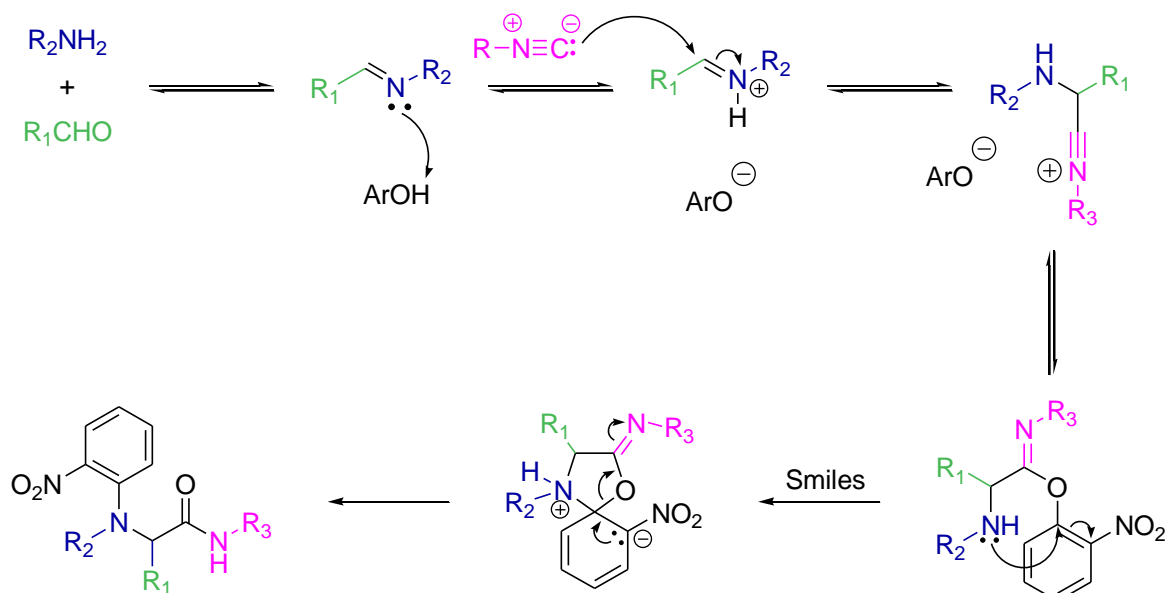


Schéma I.34 : Mécanisme proposé pour le couplage Ugi-Smiles.

⁴⁶ El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961.

Les aldéhydes aliphatiques et aromatiques permettent d'obtenir de bons rendements alors que les cétones nécessitent un temps de réaction beaucoup plus long et les rendements sont plus faibles. Cette réaction, qui constitue le premier exemple d'un réarrangement de Smiles dans une réaction de Ugi, a pu être appliquée à d'autres phénols comme le *para*-nitrophénol ou le salicylate de méthyle.

De plus, une investigation plus approfondie a permis d'étendre ces résultats à des phénols hétérocycliques⁴⁷ : les 2-hydroxypyridines et pyrimidines et les 4-hydroxypyrimidines se révèlent efficaces et donnent des rendements moyens à élevés (38-96 %). D'autre part, l'emploi de 2-mercaptopyrimidines conduit directement à des thioamides substitués avec des rendements autour de 70 % (**Schéma I.35**).

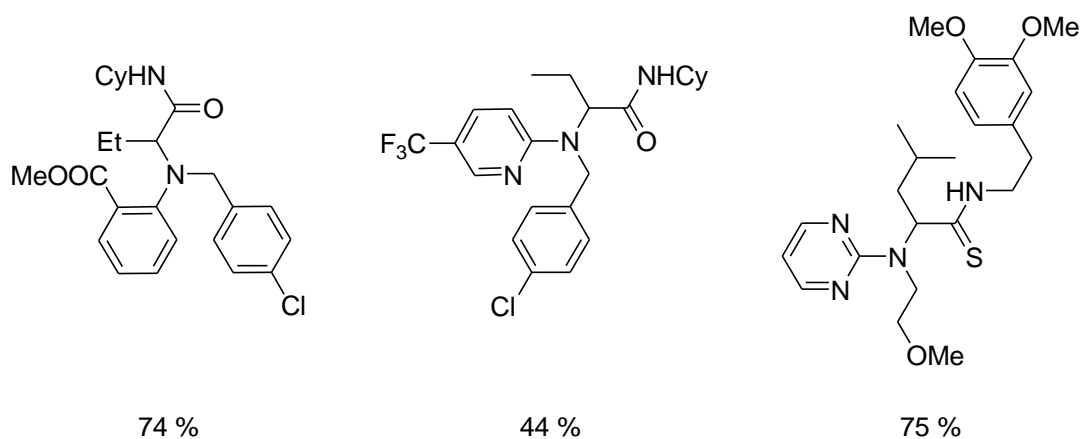


Schéma I.35 : Quelques nouvelles structures atteintes grâce au couplage Ugi-Smiles.

Il existe donc un grand nombre de produits susceptibles de réagir au sein des réactions de type Ugi. En une seule étape, il est possible d'atteindre une multitude de structures distinctes. Nous allons maintenant voir qu'un choix judicieux dans les produits de départ peut conduire à une transformation supplémentaire.

⁴⁷ (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Gizolme, M.; Oble, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4019. (b) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Gizolme, M.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169.

C. Post-condensations autour des réactions de type Ugi

Si la recherche de nouveaux partenaires dans des réactions multicomposants est le sujet de nombreuses études, la mise au point de transformations consécutives à la synthèse des adduits de type Ugi est le principal thème de recherche de la chimie des IMRCs.

Ces post-condensations font l'objet de nombreuses publications depuis quelques dizaines d'années et l'étendue des structures accessibles par cette stratégie ne cesse de progresser. Dans la majorité des cas, ces molécules sont des hétérocycles obtenus par cyclisation.

La plupart du temps, l'un des partenaires de la réaction multicomposants possède une deuxième fonction. C'est cette particularité qui va rendre possible une nouvelle réaction et ainsi la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques.

Nous allons maintenant présenter une sélection d'exemples de post-condensations, représentative de la diversité de structures accessibles par cette stratégie.

1. Substitutions nucléophiles aromatiques

Zhu et *al.* ont proposé un accès rapide à des macrocycles par une cascade Ugi/Cycloétherification⁴⁸. Le noyau aromatique fluoré est porté par l'isonitrile et est activé par un groupement nitro en position *ortho* (Schéma I.36).

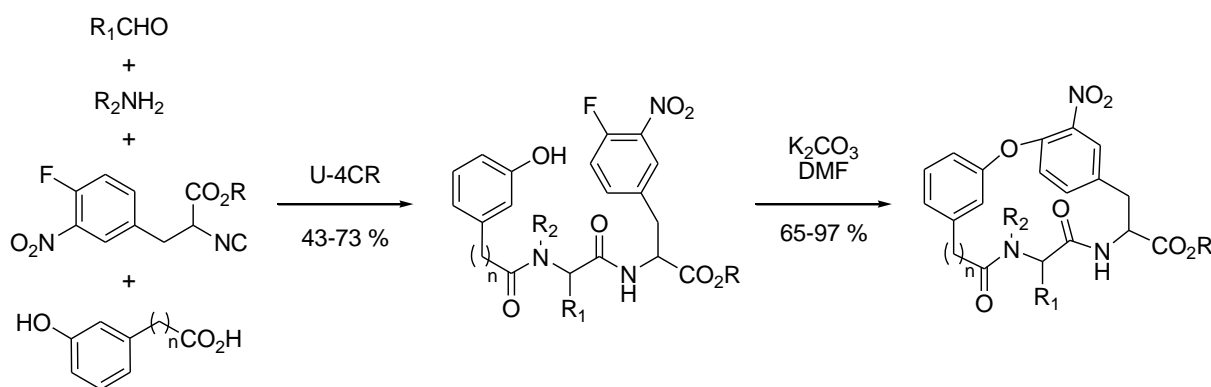


Schéma I.36 : Synthèse de macrocycles par un tandem Ugi/S_NAr.

⁴⁸ (a) Cristau, P.; Vors, J.-P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4079. (b) Cristau, P.; Vors, J.-P.; Zhu, J. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7859.

Spatz et son équipe ont récemment proposé une nouvelle synthèse d'imidazo[1,5-*a*] et de pyrazolo[1,5-*a*]quinoxalines par une réaction de Ugi suivie d'une substitution nucléophile aromatique⁴⁹. L'acide comporte les noyaux imidazole et pyrazole. et l'attaque de l'aniline fluoro-substituée en position *ortho* fournit des tricycles complexes avec de bons rendements (**Schéma I.37**).

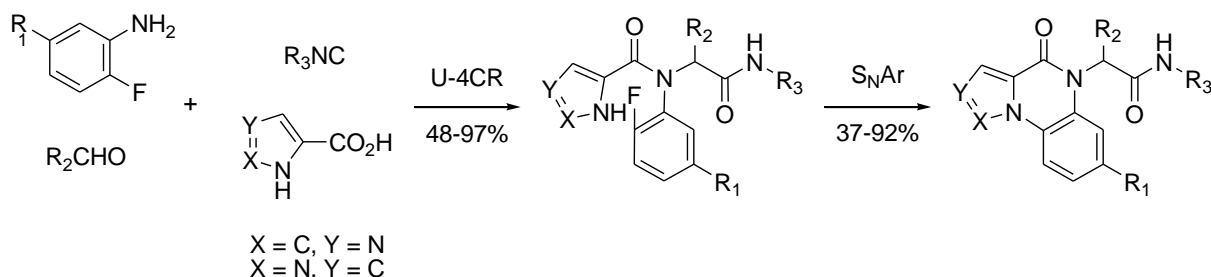


Schéma I.37 : Synthèse de quinoxalines tricycliques par une cascade Ugi/S_NAr.

2. Condensations

L'équipe de Marcaccini a synthétisé des quinolin-2-(1*H*)-ones *via* une cascade Ugi/Knoevenagel⁵⁰. L'emploi d'acides maloniques ou tosylacétiques et de *o*-acylanilines dans le couplage à quatre composants permet d'obtenir à la fois une position acide et un site électrophile dans l'adduit intermédiaire. La molécule désirée est isolée après traitement basique sans même purifier le produit de Ugi (**Schéma I.38**).

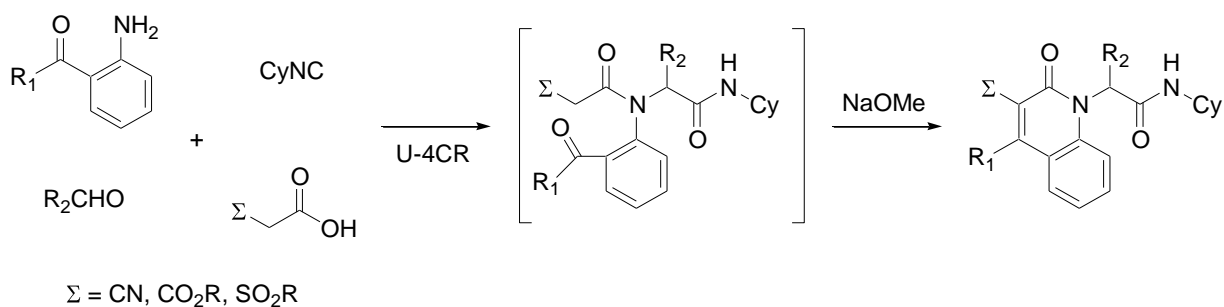


Schéma I.38 : Cascade Ugi/Knoevenagel.

La méthode UDC (Ugi-Déprotection-Cyclisation) a été mise au point par Hulme et son équipe et fait intervenir un produit de départ de la réaction de Ugi difonctionnel contenant une amine

⁴⁹ Spatz, J. H.; Umkehrer, M.; Kalinski, C.; Ross, G.; Burdack, C.; Kolb, J.; Bach, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8060.

⁵⁰ Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M. C.; Basurto, S.; García-Valverde, M.; Torroba, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3999.

protégée par un groupement Boc. Après synthèse de l'adduit de Ugi, l'amine est déprotégée et peut alors réagir de manière spontanée et intramoléculaire pour conduire à de nouveaux produits cycliques (Schéma I.39).

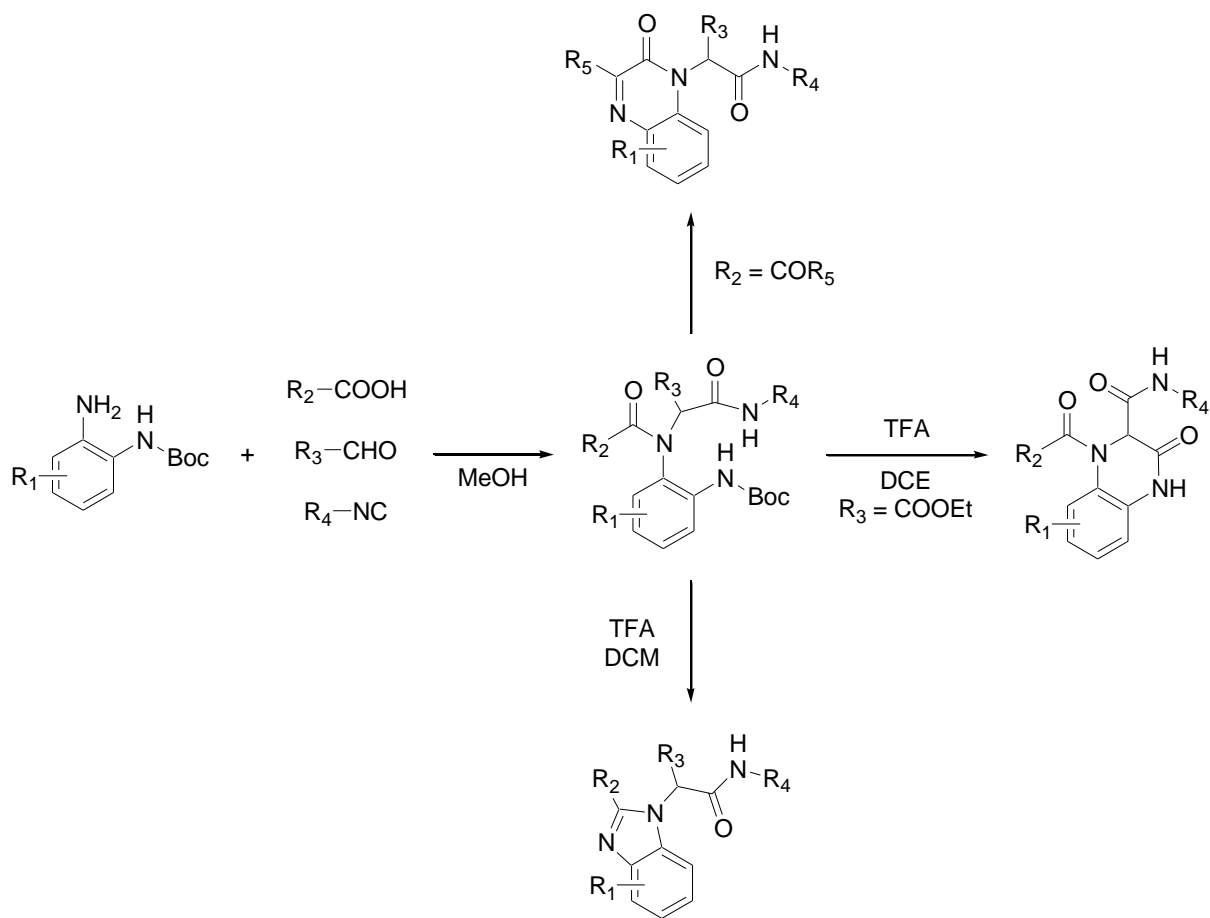


Schéma I.39 : Synthèse d'hétérocycles par la méthode UDC.

Différents hétérocycles peuvent être obtenus en fonction du produit de départ sur lequel se trouve la fonction amine protégée et de la nature des autres partenaires dans la réaction multicomposants. Des dihydroquinoxalines⁵¹, des quinoxalines⁵² et des benzimidazoles⁵³ ont ainsi été synthétisés avec de bons rendements à partir d'une *o*-aminoaniline protégée. On citera également les travaux de Hulme et son équipe sur la substitution nucléophile aromatique combinée à la stratégie UDC développée dans ce laboratoire⁵⁴. La synthèse de dicétopipérazines bicycliques sur support solide⁵⁵ par la même stratégie UDC a aussi été proposée.

⁵¹ Hulme, C.; Cherrier, M.-P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5295.

⁵² Nixey, T.; Tempest, P.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1637.

⁵³ Tempest, P.; Ma, V.; Thomas, S.; Hua, Z.; Kelly, M.G.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4959.

⁵⁴ (a) Tempest, P.; Ma, V.; Kelly, M. G.; Jones, W.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4963. (b) Tempest, P.; Pettus, L.; Gore, V.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1947.

La présence du groupement nitro dans le partenaire phénol du couplage Ugi-Smiles a pu être efficacement exploitée par réduction catalysée par du palladium sur charbon. Tout d'abord, des structures de type benzopyrazinone ont pu être obtenues par cyclisation sur l'amide en milieu acide⁵⁶ (**Schéma I.40**).

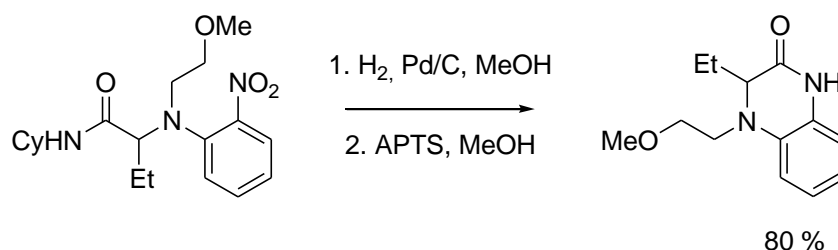


Schéma I.40 : Synthèse de benzopyrazinone en deux étapes à partir d'adduit de Ugi-Smiles.

Une synthèse de benzotriazoles et benzimidazoles a d'autre part été réalisée au laboratoire après déallylation du groupement amine et réduction du groupement nitro⁵⁷ (**Schéma I.41**).

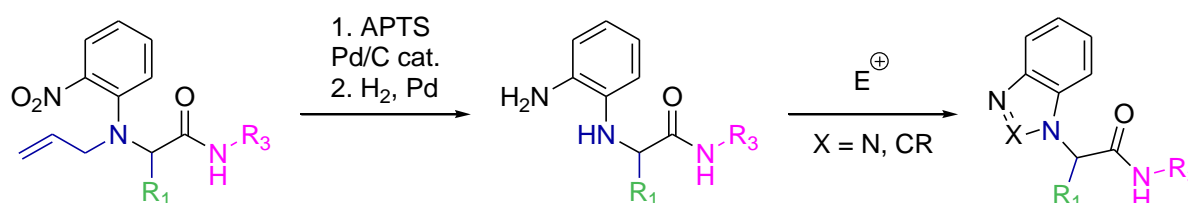


Schéma I.41 : Application du couplage Ugi-Smiles à la synthèse hétérocyclique.

3. Cycloadditions

a. Diels-Alder

Paulvannan a réalisé de nombreux travaux sur le tandem Ugi/Diels-Alder dans le cas de furanes⁵⁸ mais aussi de pyrroles⁵⁹, moins classiques. Ces derniers permettent d'atteindre des

⁵⁵ (a) Golebiowski, A.; Klopfenstein, S. R.; Shao, X.; Chen, J. J.; Colson, A.-O.; Grieb, A. L.; Russel, A. F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2615.
(b) Golebiowski, A.; Jozwik, J.; Klopfenstein, S. R.; Colson, A.-O.; Grieb, A. L.; Russel, A. F.; Rastogi, V. L.; Diven, C. F.; Portlock, D. E.; Chen, J. J. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 584.

⁵⁶ El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961.

⁵⁷ Coffinier, D.; El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 995.

structures complexes à trois hétérocycles accolés avec de très bons rendements et une excellente diastéréosélectivité (**Schéma I.42**).

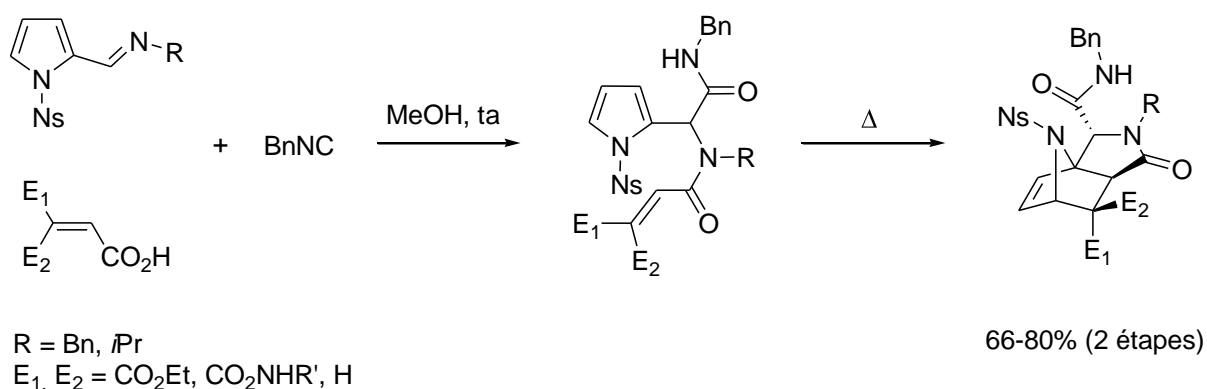


Schéma I.42 : Tandem Ugi/Diels-Alder avec des pyrroles.

Le groupe de Wright s'est concentré sur la séquence Ugi/Diels-Alder appliqué aux furanes et a montré que le produit final dépend directement des conditions réactionnelles choisies⁶⁰. En effet, alors que le chauffage de l'adduit conduit à un oxabicyclolactame, l'emploi d'acides de Lewis comme le triflate d'Ytterbium permet d'atteindre à une isoindolinone comportant une fonction phénol (**Schéma I.43**).

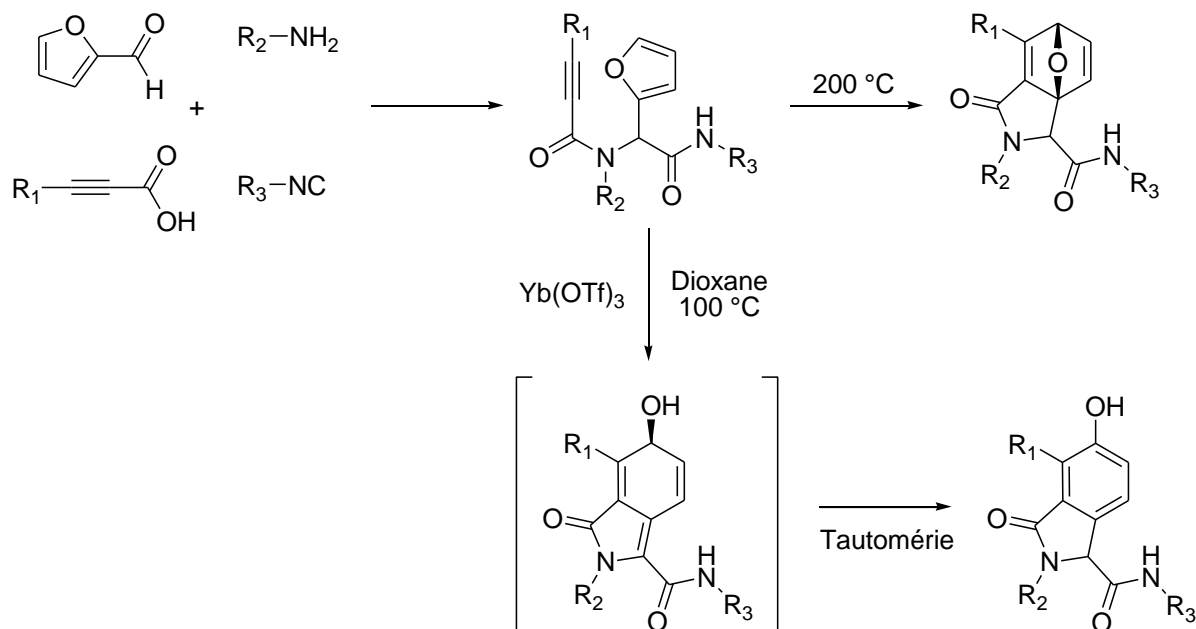


Schéma I.43 : Synthèse de différents hétérocycles accolés par un tandem Ugi/Diels-Alder.

⁵⁸ (a) Paulvannan, K.; Jacobs, J.W. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7433. (b) Paulvannan, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1851.

⁵⁹ Paulvannan, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1207.

⁶⁰ Wright, D.L.; Robotham, C.V.; Aboud, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 943.

b. Cycloadditions [2+2] et [2+3]

Le groupe de Akritopoulou-Zanze a étudié intensivement les cycloadditions [2+2] et [2+3] sur des adduits de Ugi et a proposé la synthèse d'isoxazoles⁶¹ et de triazoles accolés⁶², de même que des bi- et tricycles accolés par un tandem Ugi/photocycloaddition entre un alcène et une énone⁶³. Dans la majeure partie des cas, le produit est isolé sous la forme de deux diastéréoisomères (**Schéma I.44**).

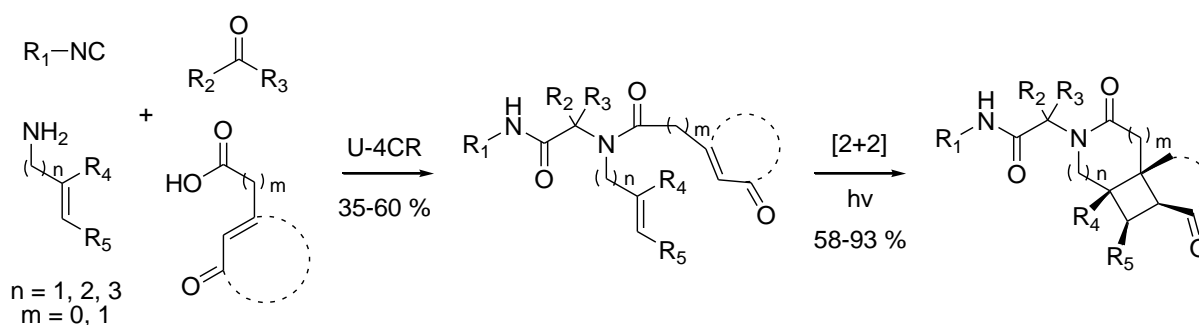


Schéma I.44 : Synthèse de dérivés de 3-azabicyclo[4.2.0]octan-4-one.

4. Couplage organométallique

a. Arylations

L'équipe de Zhu a travaillé sur plusieurs moyens de fonctionnaliser les adduits de Ugi en incorporant dans les produits de départ des noyaux aromatiques iodés en position *ortho* (**Schéma I.45** - composé **I.8**). Ensuite, plusieurs transformations sont possibles selon le métal utilisé. En effet, dans le cas où $n = 1$ (emploi d'*o*-iodobenzylisonitrile et d'acide *o*-iodobenzoïque dans le couplage de Ugi), l'iodure de cuivre conduit au squelette **I.9** par *N*-arylation alors que le palladium (0) entraîne la formation du dérivé de benzodiazépine **I.10** grâce à une cascade *N*-arylation/Activation de liaison C-H/Formation de diaryles. De plus, il est aussi possible de transformer **I.9** en **I.10** en présence de catalyseur au palladium⁶⁴.

⁶¹ Akritopoulou-Zanze, I.; Gracias, V.; Moore, J. D.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3421.

⁶² Akritopoulou-Zanze, I.; Gracias, V.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8439.

⁶³ Akritopoulou-Zanze, I.; Whitehead, A.; Waters, J. E.; Henry, R. F.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1299.

⁶⁴ Cuny, G.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14475. Pour une fonctionnalisation plus poussée de **I.9** voir Salcedo, A.; Neuville, L.; Rondot, C.; Retailleau, P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 857.

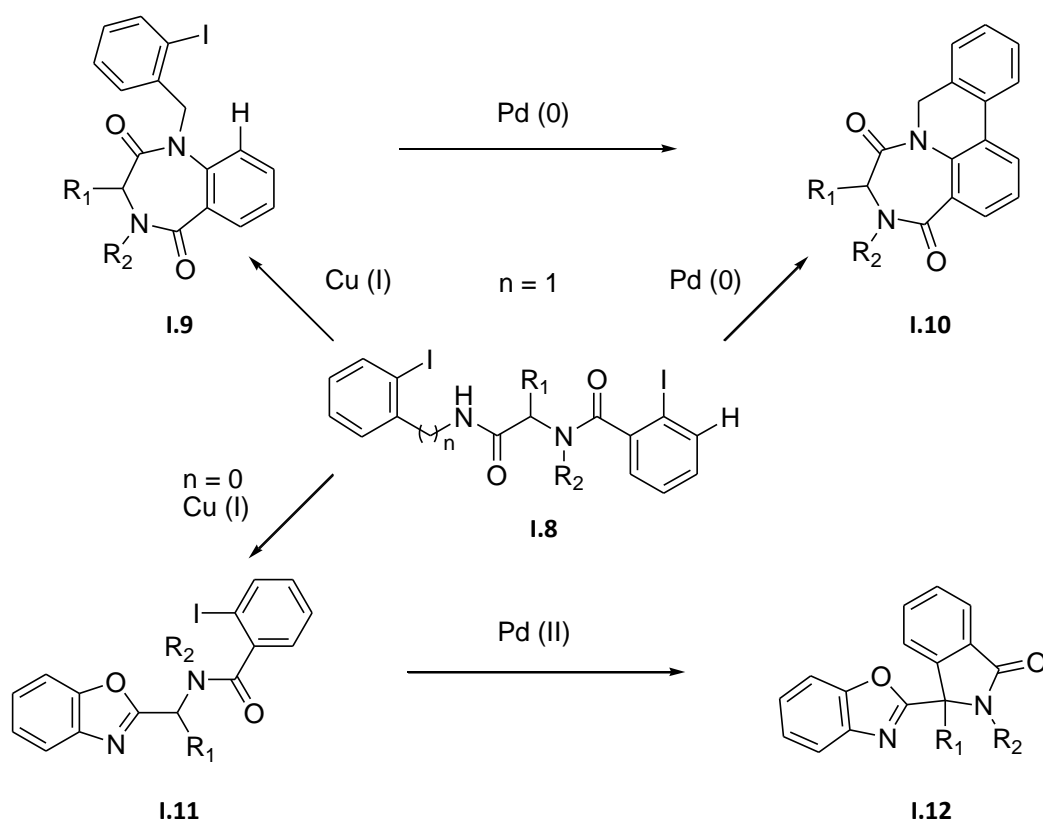


Schéma I.45 : Différents hétérocycles à partir d'un adduit de Ugi.

Dans le cas où $n = 0$, le benzoxazole **I.11** est obtenu par traitement en présence de Cu(I) via une *O*-arylation intramoléculaire⁶⁵. On remarquera que contrairement au cas où $n = 1$, aucun produit résultant d'une *N*-arylation n'est isolé. Enfin, une catalyse à l'acétate de palladium fournit le composé **I.12** noyau isoindolinone par le biais d'une *C*-arylation.

Ces quelques exemples⁶⁶ montrent à quel point le champ de structures possibles par traitement organométallique d'un adduit de Ugi est vaste.

⁶⁵ Salcedo, A.; Neuville, L.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3600.

⁶⁶ Pour des synthèses d'oxindoles par couplage organométallique du même type : (a) Bonnaterre, F.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4351. (b) Erb, W.; Neuville, L.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3109.

b. Heck

Plusieurs isoquinolines furent synthétisées par un tandem Ugi/Heck⁶⁷. Le noyau aromatique iodé en position *ortho* est porté soit par un acide benzoïque, soit par un benzaldéhyde. Dans tous les cas, on observe une isomérisation de la double liaison *exo* et les rendements sont supérieurs à 80% pour l'étape multicomposants et 75 % pour l'étape organométallique (**Schéma I.46**).

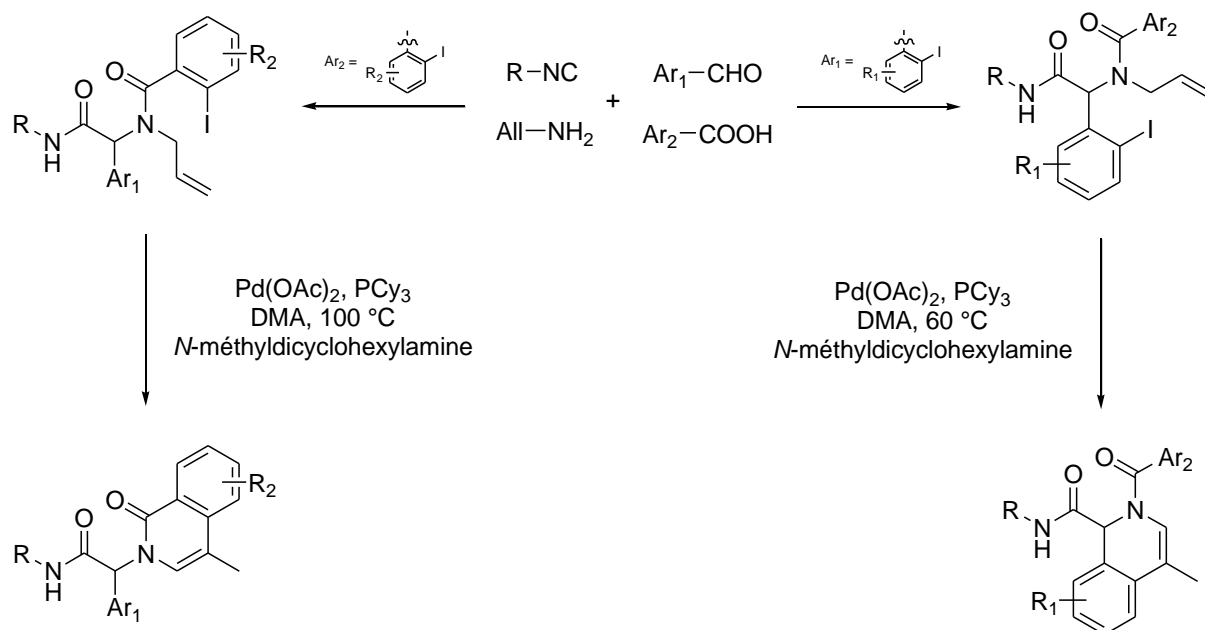


Schéma I.46 : Nouvelles familles d'isoquinolines.

Des travaux similaires de Gracias⁶⁸ et *al.* ont montré que dans d'autres conditions (réaction de Heck par irradiation micro-ondes) il est possible de conserver la double liaison exocyclique. Aussi, l'étape clé de la synthèse par le groupe de Fukuyama d'un précurseur tétracyclique de la (+)-Naphthyridinomycine est une cascade Ugi/Heck⁶⁹.

Une synthèse d'indoles fut décrite dans notre laboratoire par une cascade Ugi-Smiles/Heck à l'aide de 2-iodo-4-nitrophénol⁷⁰. Ce résultat a pu être étendu aux pyridines et aux pyrimidines et

⁶⁷ Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Cui, J.; Shi, X.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3155.

⁶⁸ Gracias, V.; Moore, J.D.; Djuric, S.W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 417.

⁶⁹ Mori, K.; Rikimaru, K.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3095.

⁷⁰ El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3417.

plusieurs familles de dérivés d'indoles ont été synthétisées en un pot à partir du phénol iodé (**Schéma I.47**). Les rendements obtenus sont compris entre 51 et 75 % sur deux étapes.

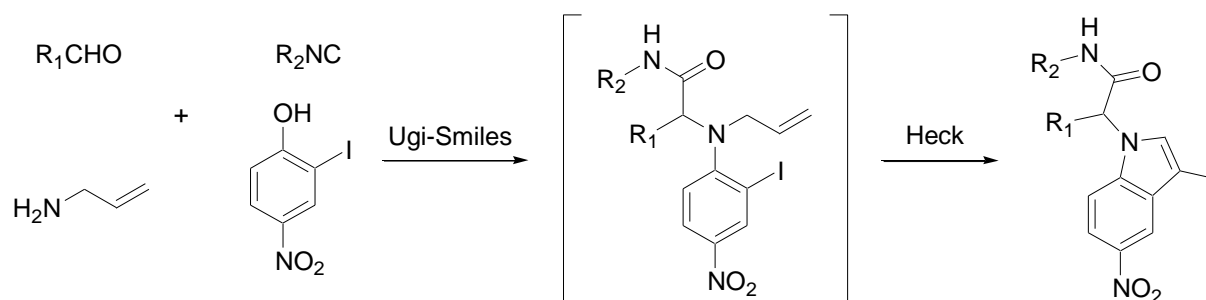


Schéma I.47 : Cascade Smiles/Heck pour la synthèse d'indoles.

c. Métathèse

La réaction de métathèse a été plusieurs fois combinée avec la réaction de Ugi pour la synthèse de lactames de tailles diverses⁷¹. On notera la synthèse de peptides macrocycliques variés grâce à la combinaison de la réaction de Ugi et la métathèse⁷².

Une cascade Ugi-Smiles/Métathèse a été rendue possible par l'emploi de pyrimidin-4-ols substitués en *ortho* par un groupement allyle. En présence d'un aldéhyde, d'un isonitrile et de l'allylamine, on isole l'adduit de Ugi avec un bon rendement (52-70 %) et une réaction de métathèse permet d'obtenir des pyrimidoazépines⁷³ (**Schéma I.48**).

⁷¹ (a) Krelaus, R.; Westermann, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5987. (b) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7655. (c) Beck, B.; Larbig, G.; Mejat, B.; Magnin-Lachaux, M.; Picard, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1047.

⁷² Hebach, C.; Kazmaier, U. *Chem. Commun.* **2003**, 596.

⁷³ El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Gizolme, M.; Oble, J. J. *Org. Chem.* **2007**, *72*, 5835.

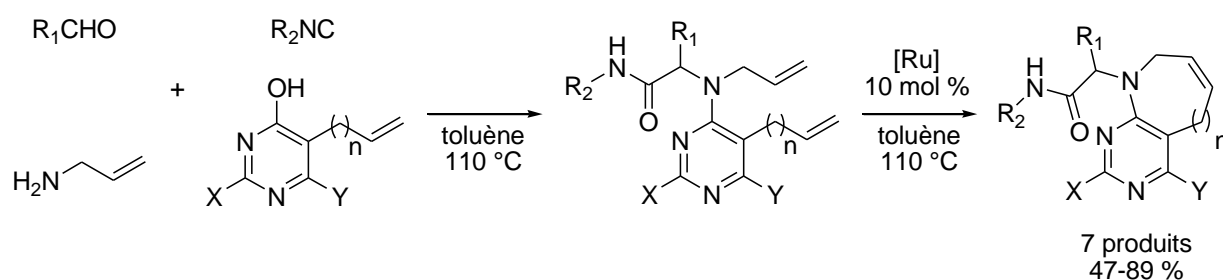


Schéma I.48 : Synthèse de pyrimido azépines en deux étapes par une cascade Ugi-Smiles/RCM.

Nous allons voir que ces différents types de post-condensations ont parfois été couplés pour atteindre une complexité toujours plus grande. Tout d'abord, l'équipe de Judd a proposé une synthèse élégante de lactames complexes par une cascade Ugi/Métathèse/Heck⁷⁴ (Schéma I.49).

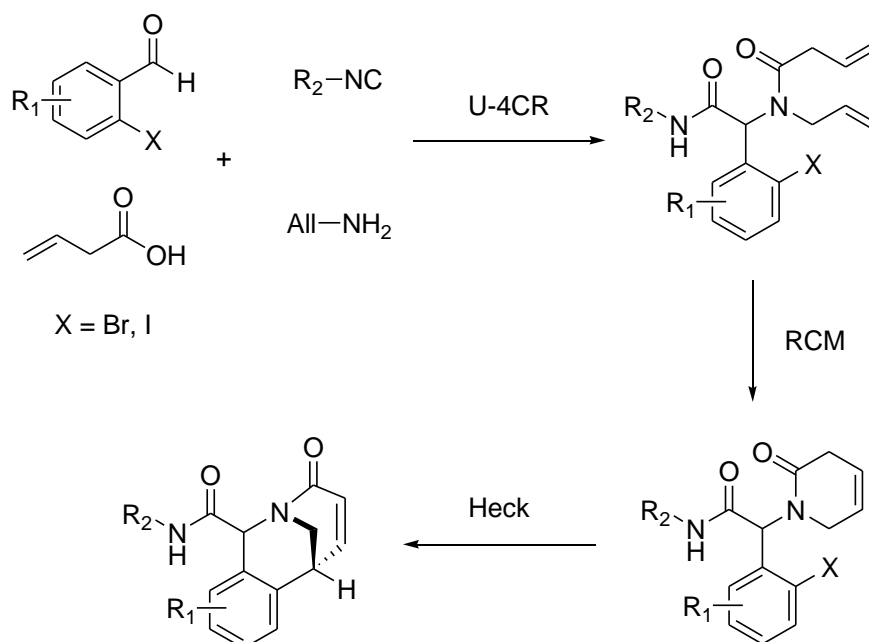


Schéma I.49 : Cascade Ugi/RCM/Heck appliquée à la synthèse de lactames polycycliques.

Enfin, un tétracycle à 7-5-5-7 chaînons accolés a pu être atteint par une cascade Ugi/Diels-Alder/Métathèse⁷⁵. L'emploi de furfuraldéhyde permet la réaction de Diels-Alder et celle-ci se déroule dans le même pot que la réaction multicomposants. L'adduit de Diels-Alder est isolé sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 67 % et les amides secondaires sont ensuite allylés.

⁷⁴ Ribelin, T. P.; Judd, A. S. Akritopoulou-Zanze, I.; Henry, R. F.; Cross, J. L.; Whittern, D. N.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5119.

⁷⁵ Lee, D.; Sello, J. K.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709.

Enfin, en présence du catalyseur de Grubbs de deuxième génération, une réaction de métathèse comportant une ouverture du bicyclic ponté permet la création de deux nouveaux cycles avec un rendement de 69% (**Schéma I.50**).

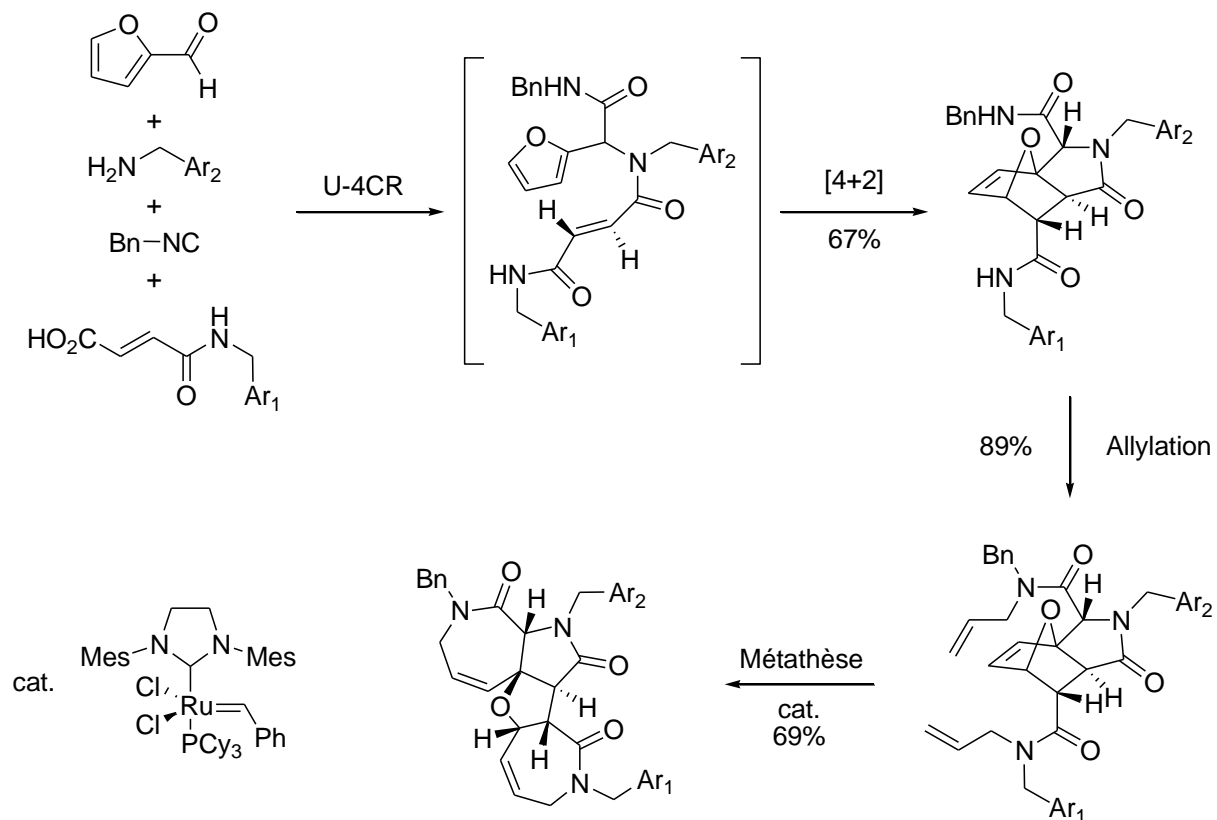


Schéma I.50 : Synthèse de tétracycles accolés par une cascade Ugi/Diels-Alder/Métathèse.

En l'espace d'une vingtaine d'années, le nombre de publications concernant la réaction de Ugi et les post-condensations associées n'a cessé de croître. La recherche de nouveaux partenaires a de plus conduit au développement du couplage Ugi-Smiles avec l'emploi de phénols appauvris comme partenaire acide. Afin de mieux apprécier l'étendue de cette nouvelle réaction, nous avons cherché à intégrer au cours de ce travail de thèse de nouveaux partenaires dans ce couplage 4-composants.

Chapitre 2 :

Extension de la réaction de Joullié au couplage Ugi-Smiles

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication :

El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. Wagschal, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1741-1743.

La recherche de nouveaux partenaires capables de réagir au sein de la réaction de Ugi représente un défi important afin d'étendre au maximum le nombre de structures accessibles par le couplage 4-composants. Ceci est tout aussi valable pour la réaction de Ugi-Smiles et nous avons voulu savoir si des composés bifonctionnels, en particulier les imines cycliques, pouvaient être placées en présence d'isonitriles et de phénols appauvris et conduire à un adduit de Ugi-Smiles. En effet, il nous a semblé intéressant de tester la compatibilité de ses produits peu stables et difficiles d'accès avec les conditions du couplage de Ugi-Smiles.

Nous présenterons, dans un premier temps, une partie bibliographique consacrée aux imines cycliques, leur synthèse et leur réactivité face aux additions d'isonitriles. Nous aborderons, dans un second temps, nos propres résultats sur la mise au point de cette nouvelle réaction 3-composants.

I. Synthèse d'imines cycliques et réactions multicomposants : Bibliographie

Nous allons présenter les principales voies de synthèse d'imines cycliques ayant été engagées dans une réaction multicomposants avec des isonitriles. L'oxydation d'amines cycliques, les réactions de cyclisation et l'activation de systèmes insaturés ont été les méthodes principales utilisées.

A. Oxydation d'amines cycliques

Il existe deux stratégies principales pour oxyder une amine cyclique en imine : la chloration /élimination ou l'emploi d'un oxydant comme l'acide *o*-iodoxybenzoïque.

1. Chloration/Élimination

Plusieurs réactifs sont capables de transformer une amine secondaire en une chloramine. Le *N*-chlorosuccinimide (NCS) est un agent chlorant et un oxydant largement utilisé comme source de chlore. Les dérivés hypochloreux (HOCl, NaOCl, CaOCl, *t*BuOCl, ...) sont d'autres exemples de produits chlorants. Couplés avec une base comme le DBU ou le méthanolate de sodium, ces réactifs permettent

d'oxyder une amine cyclique en imine grâce à une séquence chloration/élimination de HCl (**Schéma II.1**).

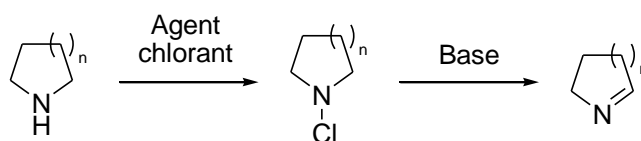


Schéma II.1 : Synthèse d'imines cycliques par chloration/élimination.

En 1982, la première réaction 3-composants impliquant une imine cyclique, un isonitrile et un acide carboxylique fut reportée par le groupe de Joullié. Cette approche s'inscrivait dans un projet de synthèse d'alcaloïdes cyclopeptidiques à 14 chaînons⁷⁶.

En particulier, les molécules appartenant à la famille de l'amphibine B possèdent une chaîne linéaire semblable à un *N*-acyloamino carboxamide. Ce fragment pourrait donc être obtenu par une réaction de type Ugi. Une analyse rétrosynthétique montre que l'imine **II.1**, un acide carboxylique **II.2** et l'isonitrile **II.3** sont les produits de départ nécessaires pour ce nouveau couplage de type Ugi (**Schéma II.2**).

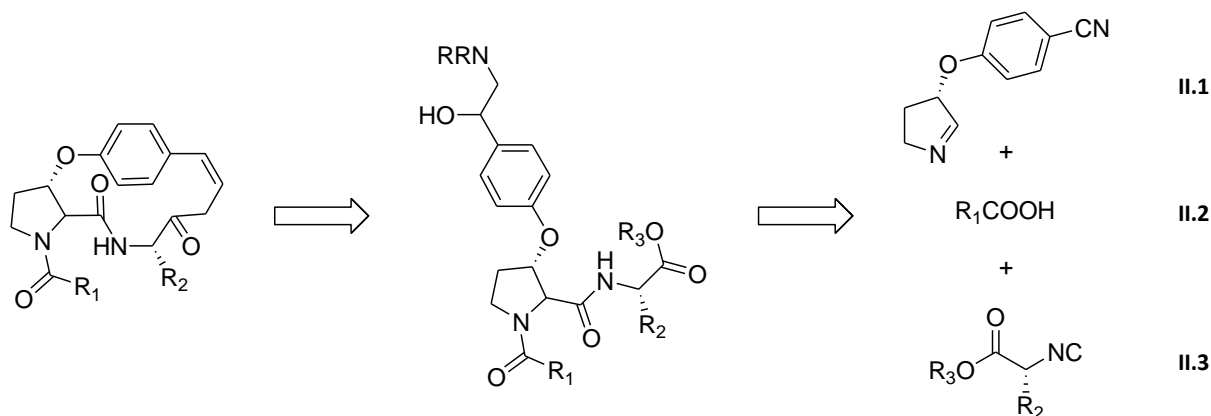


Schéma II.2 : Rétrosynthèse d'alcaloïdes cyclopeptidiques.

L'imine cyclique fut obtenue par chloration de la pyrrolidine en présence d'hypochlorite de *tert*-butyle puis déshydrohalogénée à l'aide de DBU (**Schéma II.3**).

⁷⁶ (a) Nutt, R. F.; Joullié, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5852. (b) Bowers, M. M.; Carroll, P.; Joullié, M. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1989**, 857.

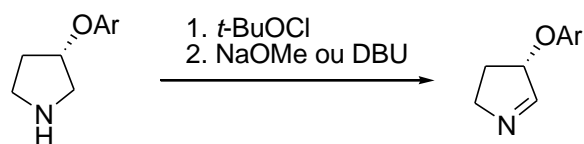


Schéma II.3 : Synthèse d'imine cyclique par chloration/élimination.

Les molécules synthétisées à partir de l'imine cyclique possédant un centre asymétrique ont été obtenues avec un rapport constant de 55 : 45 entre les diastéréoisomères *cis* et *trans* (Schéma II.4).

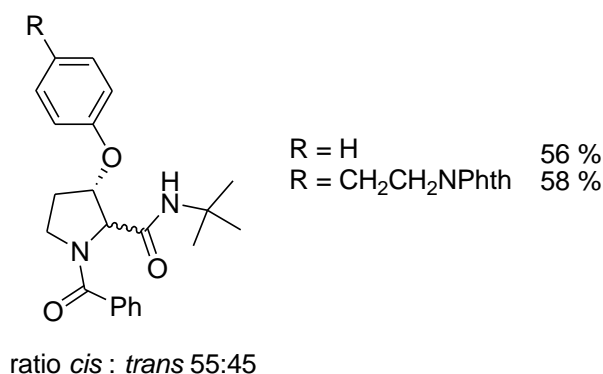


Schéma II.4 : Premiers adduits de Joullié-Ugi.

Cette stratégie fut également employée par l'équipe de Chapman dans la création d'une bibliothèque d'analogues de sucres azotés à partir de pyrrolidines polyhydroxylées⁷⁷. Près d'une douzaine d'acides carboxyliques (alkyle, aryle, hétéroaryle, acides aminés, dérivés de sucres, ...) et d'isonitriles (primaire, secondaire, tertiaire) furent engagées dans le couplage multicomposants. Après déprotection des alcools, pas moins de 132 produits différents furent synthétisés et testés biologiquement (Schéma II.5).

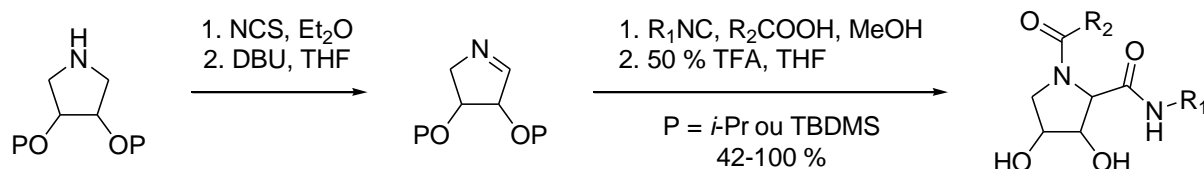


Schéma II.5 : Synthèse de pseudopeptides par le couplage de Joullié-Ugi.

⁷⁷ Chapman, T. M.; Davies, L. G.; Gu, B.; Block, T. M.; Scopes, D. C.; Hay, P. A.; Courtney, S. M.; McNeill, L. M.; Schofield, C. J.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 506.

2. Emploi d'iode hypervalent

L'acide *o*-iodoxybenzoïque (IBX), découvert en 1893⁷⁸, est un réactif dont l'efficacité ne fut démontrée que près d'un siècle plus tard grâce aux travaux de Dess et Martin⁷⁹. Depuis, des avancées dans sa synthèse⁸⁰ ont rendu ce réactif et la chimie des dérivés iodés hypervalents plus attractifs. En particulier, Nicolaou et son équipe ont montré que l'IBX était capable d'oxyder des amines non encombrées en imines⁸¹. Deux mécanismes ionique et radicalaire pour la transformation de l'IBX en l'acide *o*-iodosobenzoïque (IBA) sont proposés, car même si le premier semble plus probable, le second ne peut être exclu (Schéma II.6).

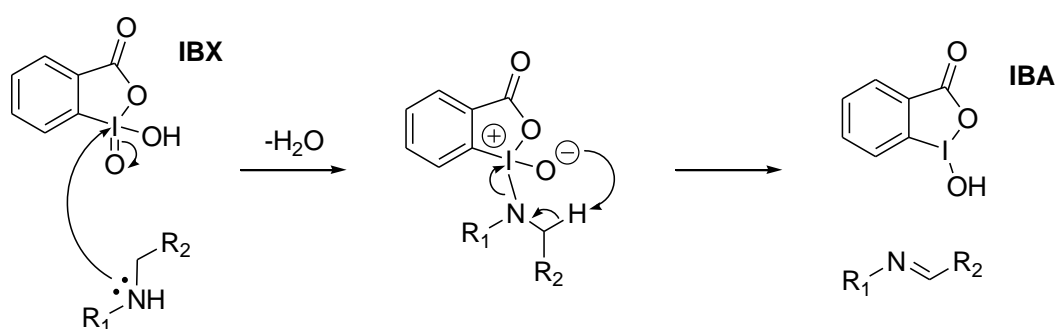


Schéma II.6 : Mécanisme ionique.

Ainsi, des tétraisoquinolines ont récemment pu être engagées avec succès dans un couplage 3-composants en présence d'IBX⁸². L'amine est en effet oxydée *in situ* par le composé iodé hypervalent et l'imine ainsi générée réagit alors avec l'acide carboxylique et l'isonitrile pour atteindre l'adduit de Ugi (Schéma II.7).

⁷⁸ Hartman, C.; Meyer, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 1727.

⁷⁹ Pour une revue sur l'oxydation Dess-Martin : Dess, D. B.; Martin, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.

⁸⁰ Frigerio, M.; Santogostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.

⁸¹ Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4077.

⁸² Ngouansavanh, T.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5775.

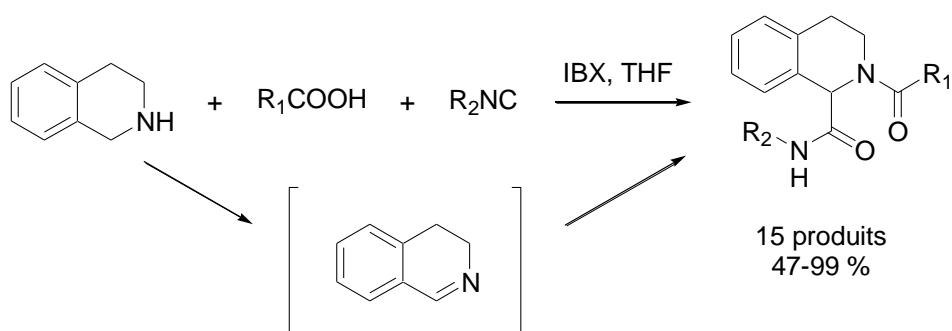
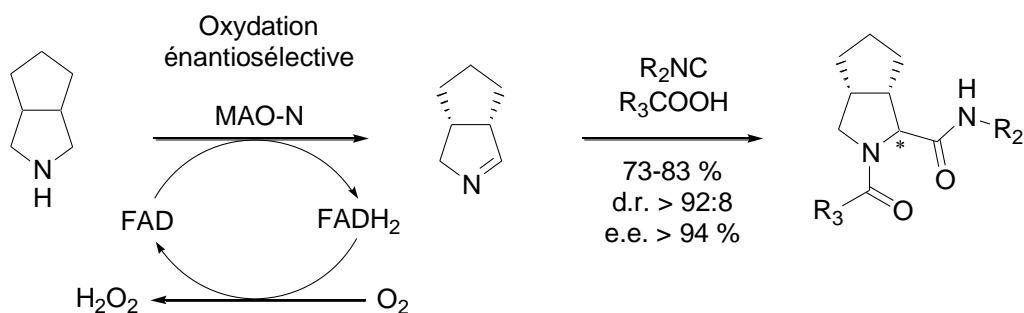


Schéma II.7 : Synthèse d'adduits de Ugi par oxydation *in situ* de tétraisoquinoline.

3. Oxydation enzymatique

Orru et son équipe ont récemment utilisé une enzyme⁸³ (monoamine oxydase N, notée MAO-N) pour obtenir des imines cycliques énantiomériquement enrichies à partir de pyrrolidines substituées symétriques⁸⁴. L'excès diastéréoisomérique obtenu après l'oxydation biocatalytique et l'encombrement stérique des imines obtenues permet d'obtenir des adduits de Joullié-Ugi avec une excellente sélectivité (Schéma II.8).



FAD : Flavine Adénine Dinucléotide

Schéma II.8 : Formation d'adduits de Ugi à partir d'imines obtenues par oxydation enzymatique.

⁸³ Köhler, V.; Bailey, K. R.; Znabet, A.; Raftery, J.; Helliwell, M.; Turner, N. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2182.

⁸⁴ Znabet, A.; Ruijter, E.; de Kanter, F. J. J.; Köhler, V.; Helliwell, M.; Turner, N. J.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5289.

B. Cyclisation

1. Condensation d'Asinger

Asinger a décrit la synthèse d'hétérocycles en faisant réagir un α -mercaptoaldéhyde sur un aldéhyde en présence d'ammoniac gazeux. Les cétones permettent aussi d'obtenir de bons résultats (**Schéma II.9**).

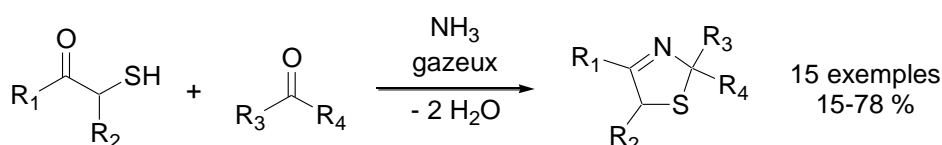


Schéma II.9 : Synthèses de 3-thiazolines par la réaction d'Asinger.

Dömling et Ugi ont étendu cette réaction à la synthèse de 5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazine en utilisant le 3-hydroxy-2,2-diméthylpropionaldéhyde⁸⁵ ou la 1,3-dihydroxyacétone⁸⁶ en présence d'un autre composé carbonilé et d'ammoniac (**Schéma II.10**).

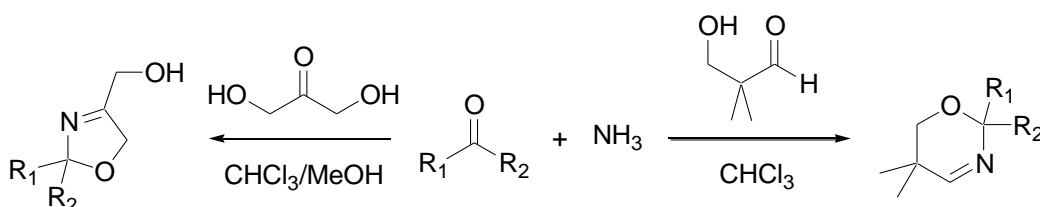


Schéma II.10 : Synthèses d'oxazoles et d'oxazine par la réaction d'Asinger modifiée.

La même équipe a d'ailleurs proposé une réaction à sept composants en couplant les réactions d'Asinger et d'Ugi dans le même pot⁸⁷. L'ammoniaque, l'hydrosulfide de sodium et les deux aldéhydes réagissent ensemble pour former l'adduit d'Asinger. Le couplage de Ugi entre l'imine cyclique obtenue, l'isonitrile, le dioxyde de carbone et le méthanol conduit au produit final (**Schéma II.11**).

⁸⁵ Dömling, A.; Ugi, I. K. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9495.

⁸⁶ Dömling, A.; Bayler, A.; Ugi, I. K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 755.

⁸⁷ Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 563.

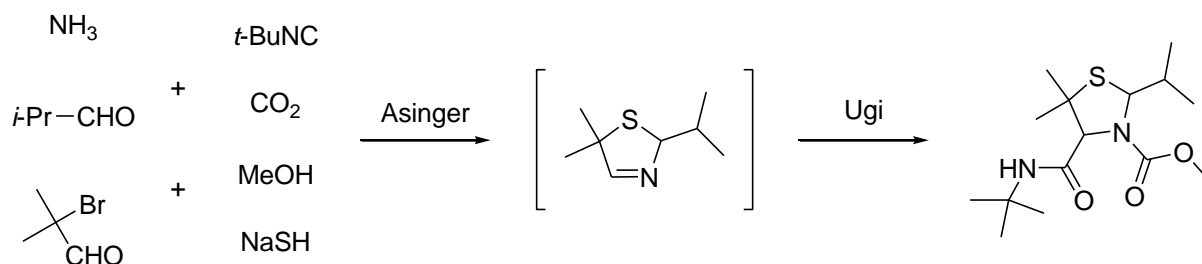


Schéma II.11 : Couplage à 7-composants.

Une stratégie similaire a permis à Martens et son équipe d'engager des 2*H*-1,3-oxazines et des 2*H*-1,3-benzoxazines dans le couplage à 4 composants⁸⁸ (Schéma II.12).

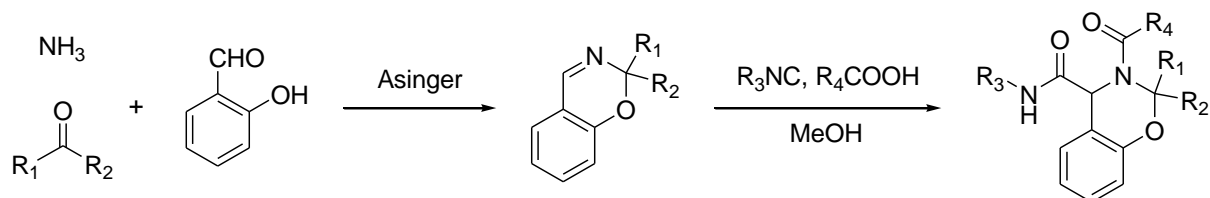


Schéma II.12 : Réaction de Ugi à partir de 2*H*-1,3-benzoxazines.

Martens étudia aussi le rapport diastéréoisomérique obtenu après réaction de Joullié-Ugi sur des 3-thiazolines énantiomériquement pures⁸⁹ (Schéma II.13).

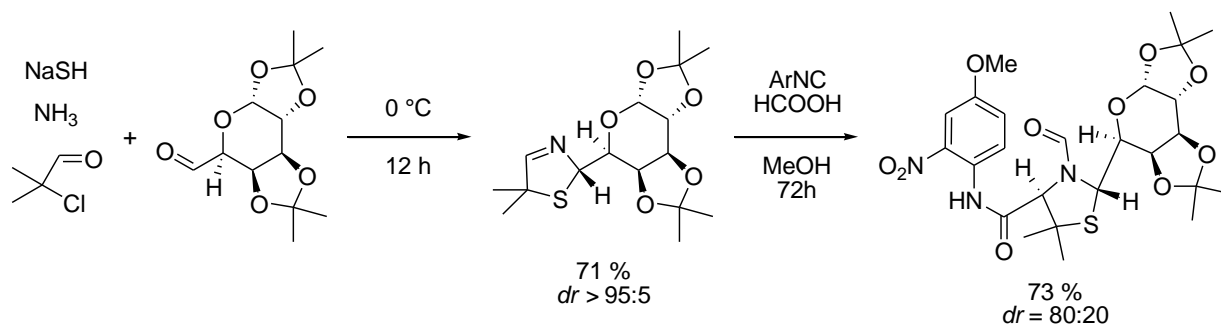


Schéma II.13 : Etude de la diastéréosélectivité de la réaction de Joullié-Ugi.

⁸⁸ Groger, H.; Hatam, M.; Martens, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1713.

⁸⁹ Schlemminger, I.; Janknecht, H. H.; Maison, W.; Saak, W.; Martens, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7289.

2. La réaction d'Aza-Wittig

La réaction de Wittig s'est révélée être un outil très efficace pour la synthèse de liaisons double carbone-carbone à partir d'ylures de phosphore⁹⁰. Leurs équivalents azotés, les phosphazènes, ont quant à eux été largement utilisés pour la formation d'imines⁹¹ (**Schéma II.14**).

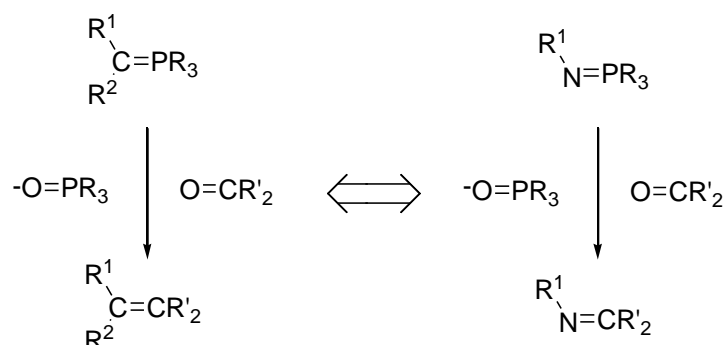


Schéma II.14 : Analogie Wittig/Aza-Wittig pour la synthèse de liaisons double carbone-carbone/carbone-azote.

Le groupement azoture est transformé dans un premier temps en phosphazène en présence d'une phosphine par la réaction de Staudinger⁹², puis le phosphazène réagit sur le carbonyle pour obtenir une double liaison carbone-azote par dégagement d'oxyde de phosphine.

L'équipe de Banfi et Riva a par exemple choisi d'utiliser la version intramoléculaire de la cascade Staudinger/Aza-Wittig pour synthétiser des imines cycliques lors de l'étude de post-condensations sur la réaction de Joullié-Ugi⁹³ (**Schéma II.15**).

⁹⁰ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.

⁹¹ Palacios, F.; Alonso, C.; Aparicio, D.; Rubiales, G.; de los Santos, J. M. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 523.

⁹² Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta*, **1919**, *2*, 635.

⁹³ (a) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6637. (b) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Merlo, C.; Repetto, C.; Riva, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1114. Pour un autre exemple, voir : (a) Timmer, M. S. M.; Risseeuw, M. D. P.; Verdoes, M.; Filippov, D. V.; Plaisier, J. R.; Van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; Van Boom J. H. *Tetrahedron : Asymmetry* **2005**, *16*, 177.

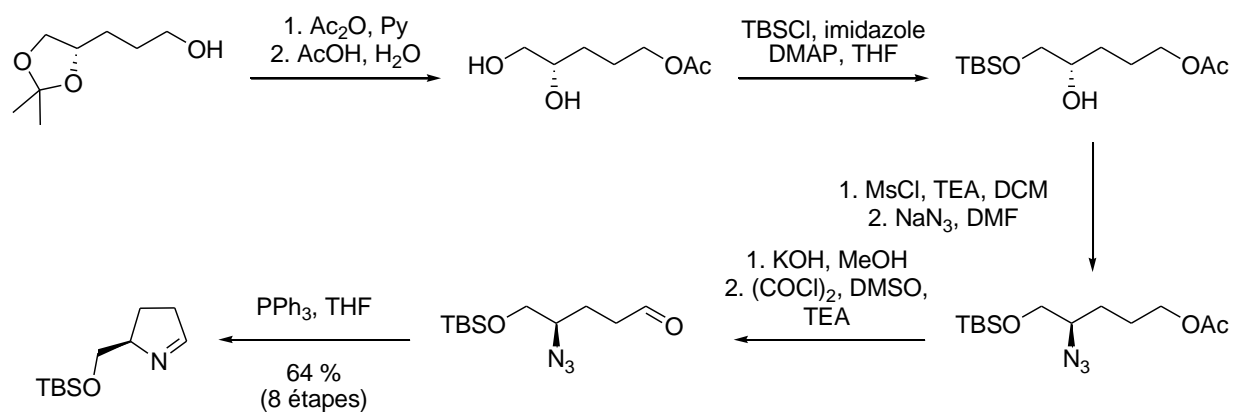


Schéma II.15 : Synthèse d'imine cyclique par une cascade Staudinger/Aza-Wittig.

L'intérêt de cette synthèse réside dans l'introduction d'un groupement hydroxyle silylé en position α de l'imine. Après couplage de Joullié-Ugi et déprotection, cet alcool est capable de réagir avec le groupement de l'acide carboxylique et atteindre ainsi de nouvelles structures bicycliques (**Schéma II.16**).

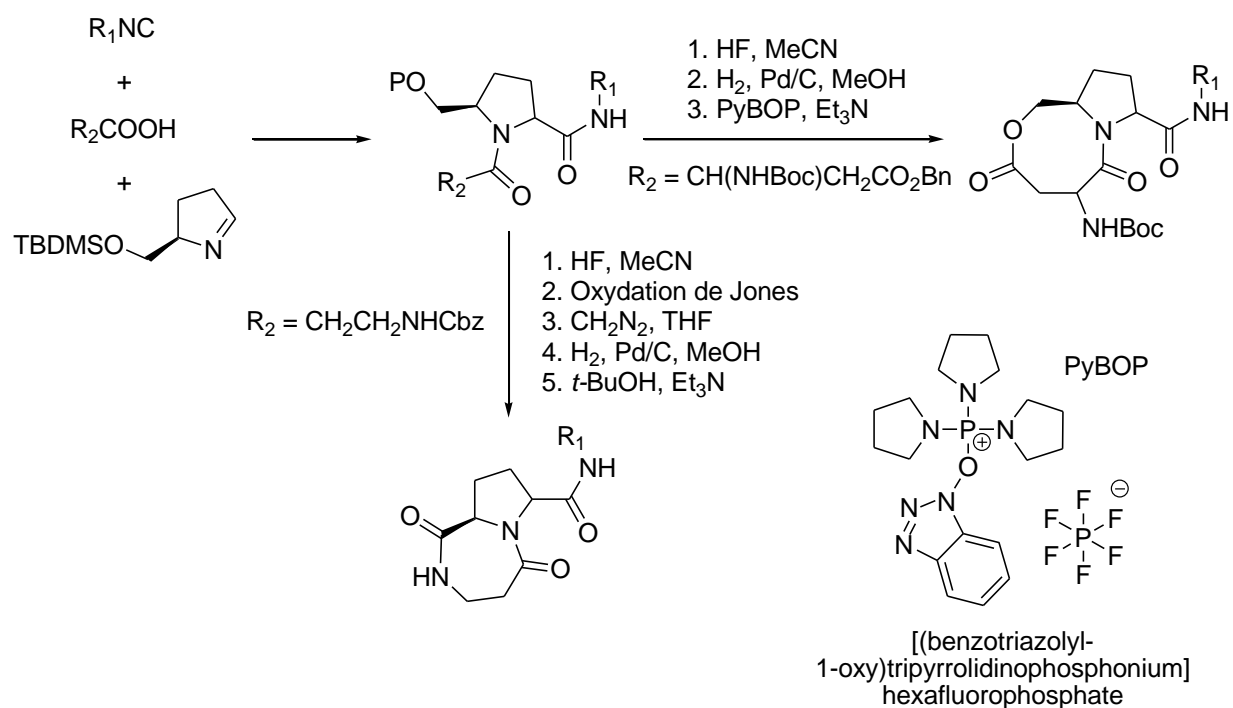


Schéma II.16 : Post-condensations sur des adduits de Joullié-Ugi.

3. Autres voies de synthèse

Le groupe de Martens proposa une synthèse de dérivés pipécoliques à partir de tétrahydropyridines 3,3,6-trisubstituées, obtenues à partir de cyanodioxolanes⁹⁴. Après addition d'une espèce organométallique, le nitrile est réduit en amine en présence d'hydrures. L'aldéhyde est déprotégé en milieu acide pour donner l'imine cyclique après neutralisation du milieu (**Schéma II.17**).

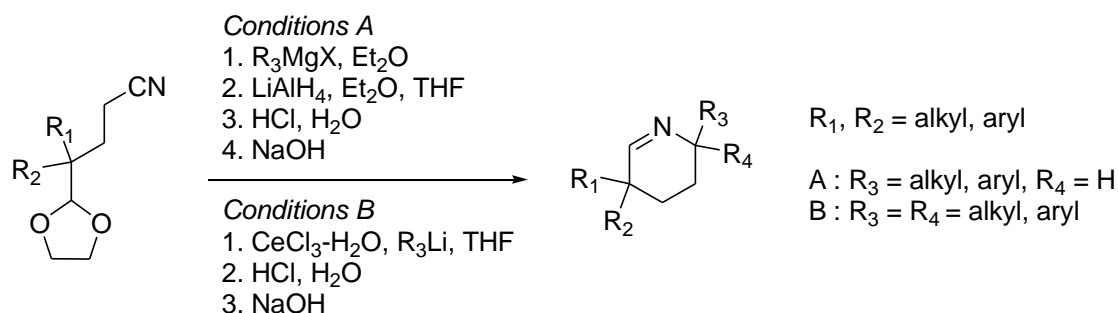


Schéma II.17 : Synthèse d'imines cycliques à partir de cyanodioxolanes.

Ces imines furent couplées avec succès avec un équivalent d'isonitrile et d'acide carboxylique pour former les pipéridines correspondantes avec de bons rendements (**Schéma II.18**).

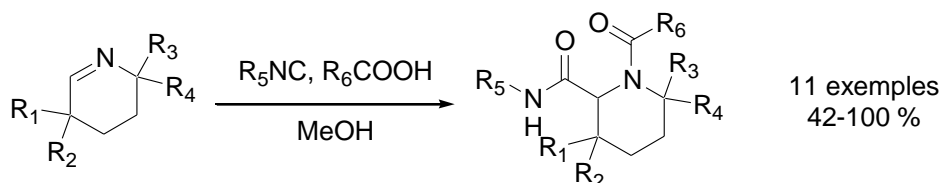


Schéma II.18 : Emploi de 3,4,5,6-tétrahydropyridines dans une réaction de Ugi à trois composants.

⁹⁴ Maison, W.; Lutzen, A.; Kosten, M.; Schlemminger, I.; Westerhoff, O.; Martens, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 3515.
 (b) Maison, W.; Lutzen, A.; Kosten, M.; Schlemminger, I.; Westerhoff, O.; Saak, W.; Martens, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1867.

Les imines cycliques substituées en position 2 ont été étudiées par Nenajdenko au sein d'un couplage de type Ugi⁹⁵. Ces produits de départ sont ici obtenus par addition de lithiens sur des lactames silylés⁹⁶. Les imines à cinq et six chaînons donnent des rendements globalement bons même si la nature du substituant en position 2 de l'imine s'avère cruciale. En effet, aucun adduit de Ugi-Joullié n'a pu être isolé dans le cas de la 2-phénylpyrroline (**Schéma II.19**).

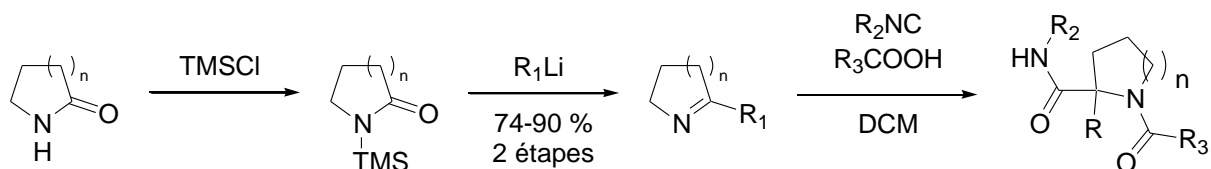


Schéma II.19 : Réaction de Ugi avec des imines cycliques 2-substituées.

Des imines cycliques ont pu aussi être obtenues par réaction du chloroacétaldéhyde sur la mono-*N*-alkyléthylènediamine⁹⁷. Cette stratégie fut mise au point par le groupe de Rossen et appliquée dans une réaction de Ugi conduisant à des pipérazines-2-carboxamides. Un équivalent de base est nécessaire pour capter l'acide chlorhydrique dégagé lors de la formation de l'imine (**Schéma II.20**).

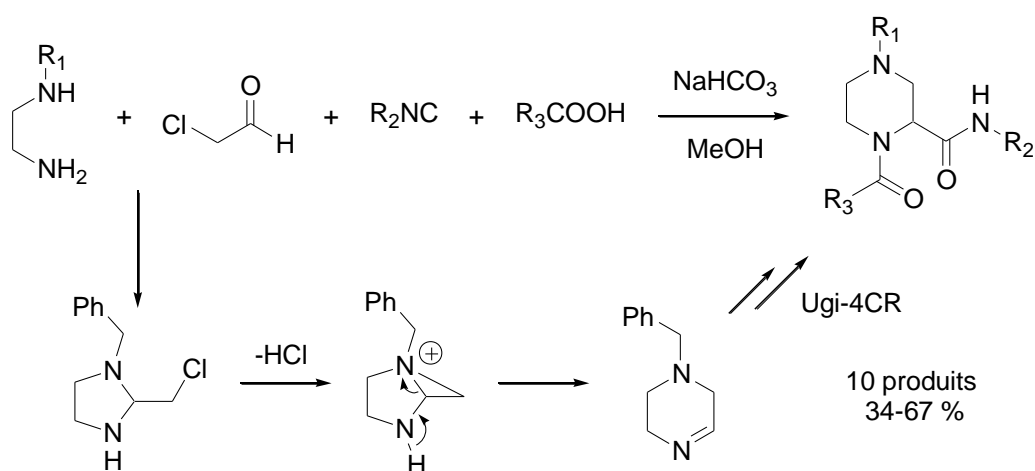


Schéma II.20 : Synthèse de pipérazine-2-carboxamides.

⁹⁵ Nenajdenko, V. G.; Gulevich, A. V.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5922.

⁹⁶ Hua, D.; Miao, S.; Bharathi, N.; Katsuhira, T.; Bravo, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3682.

⁹⁷ Rossen, K.; Sager, J.; DiMichele, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3183.

C. Systèmes insaturés

Lavilla a étudié les α -carbamoylations sur des dihydropyridines (DHP) 3-substituées⁹⁸. En milieu acide, les DHPs sont en équilibre tautomérique avec l'ion iminium et peuvent ainsi subir l'attaque d'un isonitrile en position 6. La fonction amide est obtenue après hydrolyse (**Schéma II.21**).

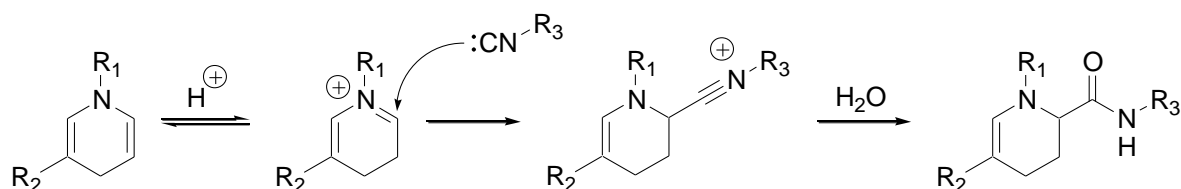


Schéma II.21 : α -carbamoylation sur des dihydropyridines.

Ce type de réactivité est cependant très éloigné du cadre de notre étude et nous n'approfondirons pas ce domaine⁹⁹.

Les additions d'isonitriles sur des imines cycliques ont permis la synthèse de nombreuses structures hétérocycliques complexes, diverses et variées. Plusieurs groupes de recherche ont concentré leurs efforts sur l'étude de ces nouvelles réactions multicomposants basées sur les travaux précurseurs de Joullié.

Au cours de notre étude du couplage Ugi-Smiles, nous avons voulu nous inscrire dans cette continuité et tenter d'étendre cette nouvelle réaction aux imines cycliques.

⁹⁸ Masdeu, C.; Diaz, J. L.; Miguel, M.; Jiménez, O.; Lavilla, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7907.

⁹⁹ Pour des exemples sélectionnés d'additions d'isonitriles sur des DHPs : (a) Masdeu, C.; Gómez, E.; Williams, N. A. O.; Lavilla, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *47*, 3043. (b) Williams, N. A. O.; Masdeu, C.; Diaz, J. L.; Lavilla, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5789.

II. Nouvelle réaction 3- composants : le couplage

Joullié-Smiles

Nous avons pu voir que l'emploi d'imines cycliques dans la réaction de Joullié permet d'obtenir directement des composés hétérocycliques complexes²¹. Cette extension de la réaction de Ugi offre ainsi un accès à des molécules cycliques que la réaction 4-composants traditionnelle ne peut atteindre.

Par analogie, nous avons souhaité étudier dans quelle mesure une imine cyclique pouvait réagir en présence d'un isonitrile et d'un phénol appauvri en électrons.

A. Cycles à six chaînons :

Plusieurs méthodes ont été précédemment citées pour la synthèse d'imines cycliques et nous avons choisi de préformer l'imine par une séquence chloration-élimination¹² d'après les travaux de Chapman.

Le premier essai fut réalisé sur la 4-benzylpipéridine, amine commerciale simple à détecter par CCM. Agitée à température ambiante en présence d'un léger excès de NCS (1.1 équiv.) dans l'éther, l'amine est consommée au bout de quelques heures. La chloramine est obtenue après extraction et évaporation des produits volatils.

On ajoute ensuite la chloramine brute et un équivalent de DBU dans le THF à température ambiante et on agite le milieu réactionnel jusqu'à ce que la chloramine ait disparue. Après une filtration sur Célite®, le solvant est évaporé et l'imine est obtenue de manière quantitative après deux étapes.

L'imine brute est alors mise en solution dans le méthanol avec un équivalent de cyclohexylisonitrile et d'*o*-nitrophénol. Le mélange est agité à 60 °C pendant une nuit et le produit brut est purifié par flash chromatographie sur gel de silice. Le rendement obtenu en adduit **II.1** sur trois étapes est de 34 % pour ce premier essai (**Schéma II.22**).

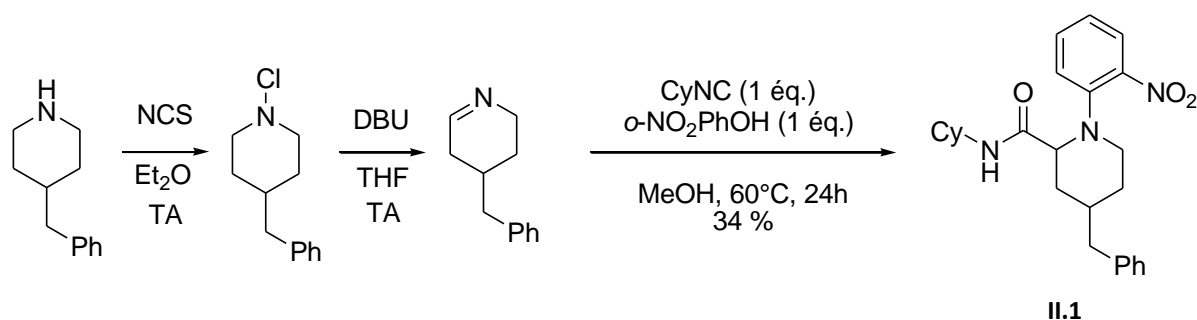


Schéma II.22 : Premier essai de couplage Joullié-Smiles.

Les imines cycliques sont cependant des composés très peu stables susceptibles de se dégrader. Le trimère a par exemple été isolé dans le cadre de réactions faisant intervenir des imines cycliques¹⁰⁰ (**Schéma II.23**). Il est donc impératif de démarrer la réaction 3-composants juste après la synthèse de l'imine cyclique. De ce fait, les temps de réaction pour la chloration et l'élimination doivent être réduits au minimum pour permettre de réaliser les trois étapes et leurs traitements en une journée.

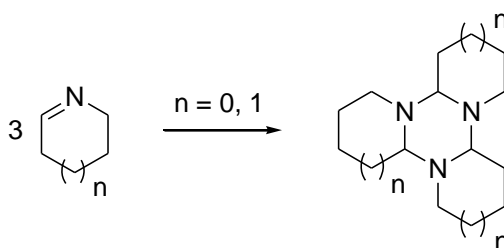


Schéma II.23 : Instabilité des imines cycliques et trimérisation.

La chloration est une réaction rapide à température ambiante et un suivi par CCM montre que le produit a entièrement réagi au bout d'une heure si le milieu réactionnel est chauffé à 30 °C.

Nous avons ensuite cherché à réduire le temps de réaction de l'élimination en faisant varier la température, la concentration et la base utilisée pour l'élimination.

En se plaçant à 30 °C, nous avons testé plusieurs conditions basiques différentes : *tert*-butanolate de potassium dans le *tert*-butanol, méthanolate de sodium dans le méthanol ou l'hydrure de sodium dans l'éthanol. Si chacune d'entre elles permet d'obtenir l'imine cyclique (suivi par CCM de la disparition de la chloramine), aucune ne fournit de résultats satisfaisants au niveau des temps de réaction obtenus (supérieurs à 4h). Le DBU s'avère être en fin de compte la meilleure solution. D'autre

¹⁰⁰ (a) Köhler, V.; Bailey, K. R.; Znabet, A.; Raftery, J.; Helliwell, M.; Turner, N. J. *Angew. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2182. (b) De Kimpe'J, N.; Stevens, C. J. *Org. Chem.* **1993**, *58*, 2904.

part, le temps de réaction n'est pas satisfaisant si le milieu n'est pas assez concentré et la concentration choisie est de 0,3 M. Finalement, la température s'est révélée décisive pour accélérer la réaction et c'est en chauffant au reflux THF que le temps de réaction fut le plus court (2h30). Le **schéma II.24** résume les conditions désormais employées pour la synthèse quantitative de l'imine.

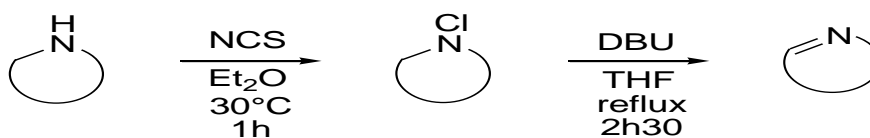


Schéma II.24 : Conditions pour la chloration-élimination après optimisation.

Si l'augmentation de la température et la concentration permet d'obtenir des temps de réactions acceptables pour la séquence chloration/élimination, elle favorise également la trimérisation, c'est pourquoi il peut paraître surprenant de jouer sur ces paramètres. De même, la concentration élevée requise pour le couplage Ugi-Smiles (1M) favorise ces réactions parasites de trimérisation. Ceci permet d'expliquer qu'avec un seul équivalent d'imine, le produit de Ugi-Smiles n'est obtenu qu'avec un rendement de 34 %.

En faisant réagir deux équivalents d'imine cyclique par rapport à l'*o*-nitrophénol et à l'isonitrile dans le couplage Ugi-Smiles, un rendement de 77 % est atteint (**Schéma II.25**).

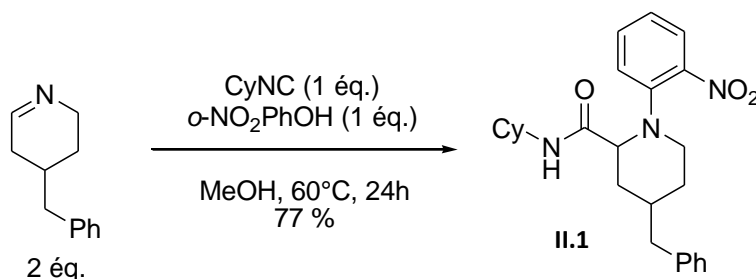
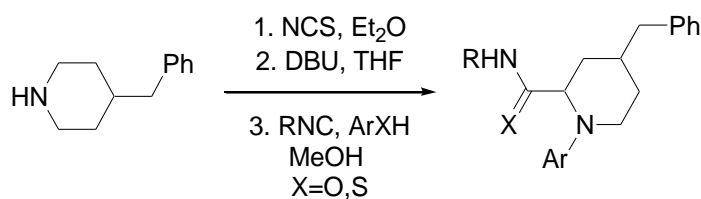


Schéma II.25 : Couplage Joullié-Ugi-Smiles optimisé.

La réaction de Joullié peut donc être étendue au couplage Ugi-Smiles pour des cycles à six chaînons. Plusieurs hétérocycles et isonitriles ont alors été testés (**Tableau II.1**). L'*o*-nitrophénol donne de bons rendements (50 à 88 %) selon la réactivité de l'isonitrile employé (**Tableau II.1** - Entrées 1 et 2). On observe cependant des rendements plus faibles pour les 2-hydroxypyridines (**Tableau II.1** - Entrées 3 et 4). Les pyrimidines hydroxylées en position 4 fournissent de bons rendements globaux sur les trois étapes (**Tableau II.1** - Entrée 5). De plus, il est possible d'atteindre des pipéridines substituées

par un thioamide à partir de thiols aromatiques comme dans le cas de la 2-mercaptopyrimidine (Tableau II.1 - Entrée 6).



Entrée	ArXH	Isonitrile	Produit	Rendement
1				88 %
2				50 %
3				48 %
4				45 %
5				67 %
6				65 % ¹

¹Réaction dans le toluène, 80 °C, 5 jours.

Tableau II.1 : Résultats obtenus pour le couplage Joullié-Ugi-Smiles à partir de l'imine à six chaînons.

Il est intéressant de remarquer que le produit de Joullié-Smiles est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère (> 95 % par RMN). Une explication possible serait une attaque axiale sur l'iminium cyclique (**Schéma II.26**).

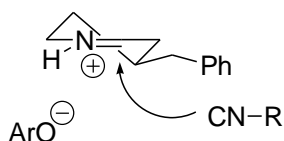


Schéma II.26 : Attaque axiale possible de l'isonitrile sur l'imine cyclique à six chaînons.

Pour étendre au maximum la portée de ce nouveau couplage, nous avons testé différentes tailles d'imines cycliques.

B. Cycles à cinq chaînons :

Le phthalimide est un produit commercial courant qui, une fois réduit en présence de borane, présente le squelette de la pyrrolidine (**Schéma II.27**). Cependant, même si l'imine cyclique a pu être isolée, celle-ci ne peut être couplée avec succès au sein du couplage à 3 composants.

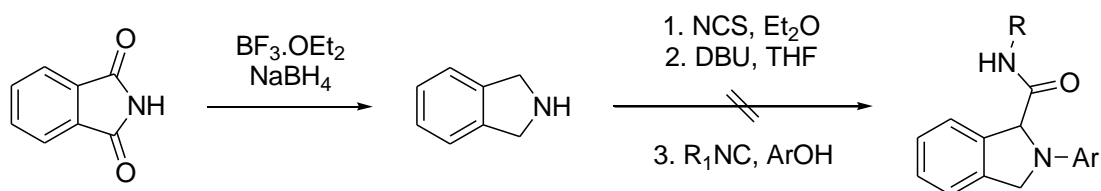


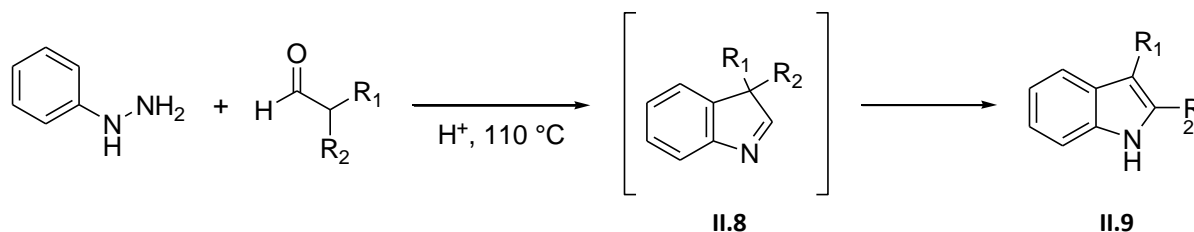
Schéma II.27 : Essai de couplage avec le phthalimide réduit.

Ce résultat est cohérent avec la réactivité observée dans le cadre des travaux de Nenadjenko où aucun produit de couplage n'a pu être isolé dans le cas de la 2-phénylpyrroline (**Schéma II.19**). La conjugaison de l'imine avec un noyau aromatique abaisse probablement sa réactivité.

Liu a proposé une synthèse d'indoles à partir de phénylhydrazine et d'aldéhydes substitués en α ¹⁰¹. Le mécanisme de cette nouvelle version de la réaction de Fischer passe par un intermédiaire

¹⁰¹ Liu, K. G.; Robichaud, A. J.; Lo, J. R.; Mattes, J. F.; Cai, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5769.

indolénine 3,3-disubstituée **II.8** qui se réarrange en indole **II.9** par déplacement d'un groupement R_i. Or, une étude approfondie des solvants et acides a même montré que l'indolénine peut être isolée avec un bon rendement selon les conditions réactionnelles (**Schéma II.28**).



Entrée	Solvant	Catalyseur	Equiv.	Ratio II.8:II.9
1	AcOH	HCl	1.0	0:100
2	AcOH	ZnCl ₂	1.0	100:0
3	Toluene	MsOH	2.0	100:0
4	Toluene	TFA	1.0	97:3
5	EtOH	HCl	1.0	95:5

Schéma II.28 : Synthèse d'indoles 2,3-disubstitués.

Il nous a semblé intéressant de tester une telle structure dans un couplage Joullié-Smiles et nous avons donc tenté d'isoler cette indolénine en testant les conditions des entrées 2 à 5. Malheureusement, toutes ces tentatives se sont révélées infructueuses et l'indole fut le produit finalement obtenu.

Nous avons alors choisi de synthétiser un cycle à cinq chaînons sans cycle aromatique accolé. A partir de l'acide L-tartrique et de la benzylamine, on obtient une *N*-benzyl-3,4-dihydroxy-pyrrolidine-2,5-dione¹⁰² que l'on réduit en pyrrolidine à l'aide de LiAlH₄¹⁰³. Les deux groupes hydroxyles sont protégés sous forme d'éthers silylés¹⁰⁴ et l'amine est débenzylée sous pression atmosphérique de dihydrogène en présence d'hydroxyde de palladium¹⁰⁵ (**Schéma II.29**).

¹⁰² Murray, R. W.; Iyanar, K.; Chen, J.; Wearing, J. T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8099.

¹⁰³ Bridgeman, E.; Cavill, J. L.; Schofield, D. J.; Wilkins, D. S.; Tomkinson, N. C. O. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8521.

¹⁰⁴ Ryu, Y.; Kim, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 103.

¹⁰⁵ Goti, A.; Cardona, F.; Brandi, A. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 1659.

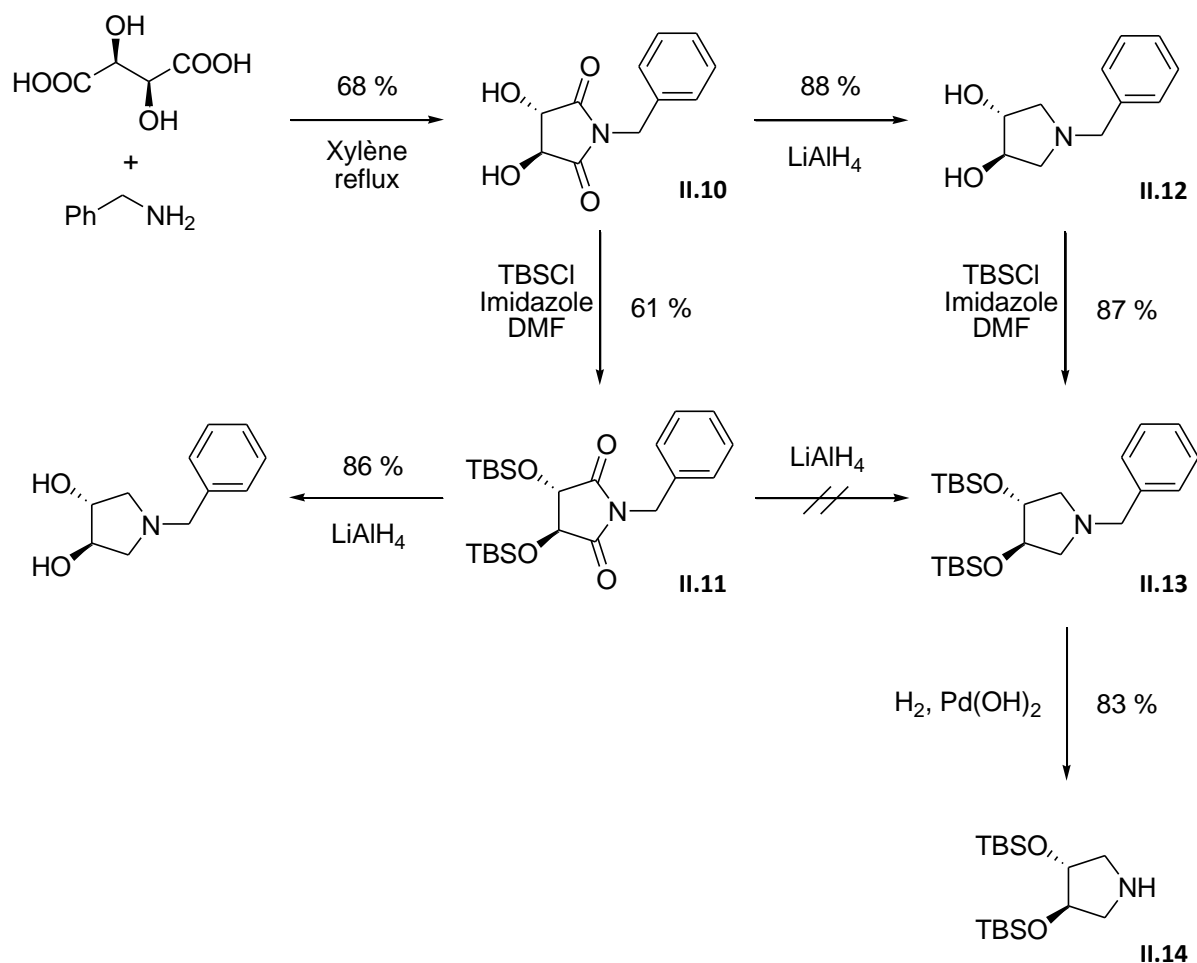


Schéma II.29 : Synthèse de la pyrrolidine de départ.

La réduction des liaisons doubles carbone-oxygène doit être réalisée avant la protection des groupements hydroxyles car dans le cas contraire, l'emploi d'hydrure d'aluminium conduit au diol libre et une nouvelle protection est nécessaire.

Une fois l'amine isolée, nous avons tenté d'obtenir l'imine cyclique dans les mêmes conditions opératoires choisies pour la synthèse de l'imine à six chaînons mais aucun produit de couplage de Joullié n'a pu être isolé. Une nouvelle étude des conditions de chloration et de déhydrohalogénéation est donc réalisée.

La synthèse de la *N*-chloropyrrolidine se déroule parfaitement dans des conditions plus diluées (1.1 équivalent de NCS, 0.3 M dans l'éther).

Pour l'élimination, l'éther et le THF furent testés à température ambiante et à 30 °C. La réaction dans le THF à 50 °C ou au reflux ne conduit pas non plus à l'imine souhaitée. Or, l'intérêt du

système basique DBU/toluène fut démontré pour la synthèse de composés similaires¹⁰⁶. Le milieu réactionnel est donc agité pendant la nuit à température ambiante et une extraction au toluène permet, après collecte des différentes phases organiques, d'isoler l'imine cyclique à cinq chaînons avec un bon rendement (>95 %).

Deux réactions de couplage furent alors tentées avec respectivement un et deux équivalents d'imine. Les rendements furent respectivement de 36 % et 78 %, ce qui est cohérent avec les résultats observés pour les cycles à six chaînons (**Schéma II.30**). Là encore, l'emploi d'un deuxième équivalent permet de doubler le rendement obtenu dans les conditions stœchiométriques.

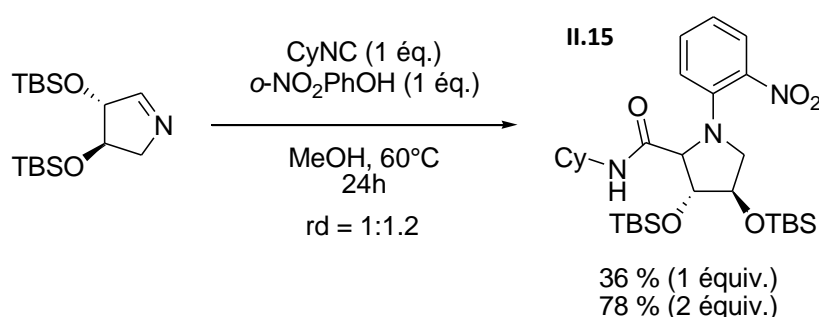
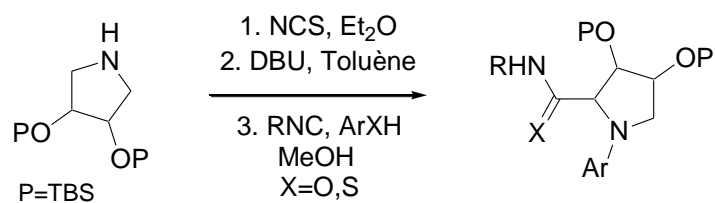


Schéma II.30 : Synthèse de pyrrolidines substituées via un couplage de Joullié-Smiles.

Plusieurs hétérocycles et isonitriles furent testés pour ce couplage (**Tableau II.2**). Tout comme le cyclohexylisonitrile, le 3-méthoxypropylisonitrile en présence d'*o*-nitrophénol fournit un rendement de l'ordre de 80 % (**Tableau II.2** - Entrée 1). Comme pour les imines à six chaînons, les pyridin-2-ols appauvris sont moins réactifs et des rendements d'environ 50 % sont obtenus (**Tableau II.2** - Entrée 2). Le pyrimidin-4-ol donne également de bons résultats (**Tableau II.2** - Entrée 3). Deux thioamides ont pu être synthétisés grâce au couplage du 5-trifluorométhylpyridine-2-thiol et du pyrimidine-2-thiol (**Tableau II.2** - Entrées 4 et 5).

¹⁰⁶ Harakawa, Y.; Yoshifuji, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 2219.



Entrée	ArXH	Isonitrile	Produit	Rdt
1				82 % rd = 1.2:1
2				53 % rd = 2:1
3				77 % rd = 2:1
4				65 % rd = 1:1
5				63 % rd = 2:1

Tableau II.2 : Résultats obtenus pour le couplage Joullié-Smiles à partir de l'imine à cinq chaînons.

L'essai de couplage avec le salicylate de méthyle ne conduit pas au produit désiré et seul le phénol de départ a pu être isolé (Schéma II.31).

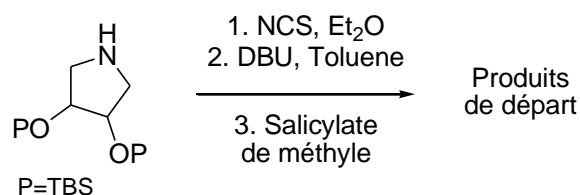


Schéma II.31 : Essai de couplage avec le salicylate de méthyle.

Contrairement à leurs homologues à six chaînons, les produits de Joullié-Smiles obtenus à partir de pyrrolidines ont été isolés sous la forme de deux diastéréoisomères avec un ratio de 1:1.2 (Schéma II.32). Overkleeft a pu observer le même type de sélectivité sur des substrats proches¹⁰⁷.

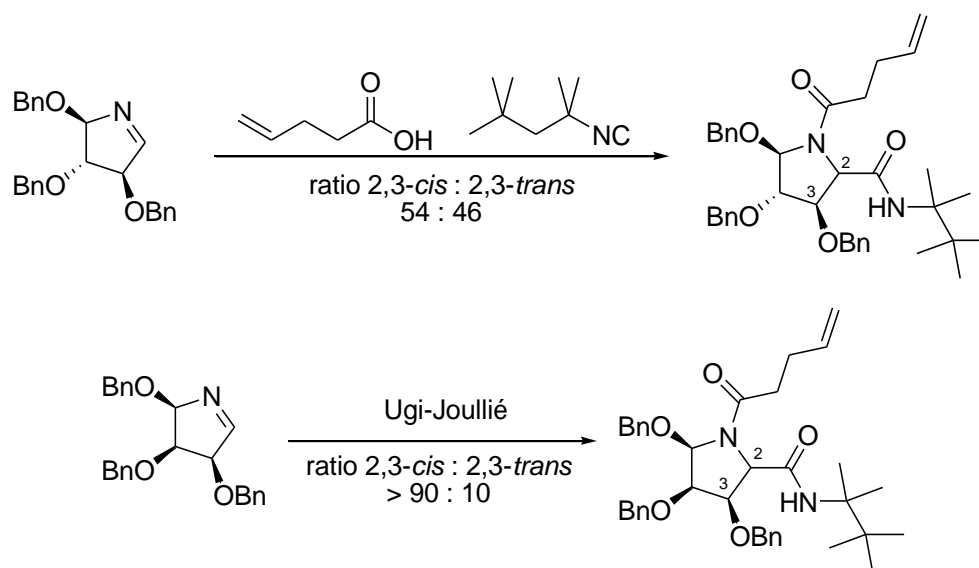


Schéma II.32 : Travaux réalisés par Overkleeft sur l'influence des substituents de la pyrrolidine sur la stéréochimie du produit de Joullié.

C. Cycles à huit chaînons :

L'azocane est une amine commerciale cyclique à huit chaînons et nous avons cherché à intégrer l'imine correspondante dans le couplage 3-composants (Schéma II.33). Là encore, l'imine a pu être isolée mais un problème survient au niveau de la réaction 3-composants et la structure désirée ne peut être isolée.

¹⁰⁷ Bonger K. M.; Wennekes T.; Filippov D. V.; Lodder G.; van der Marel G. A.; Overkleeft H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3678.

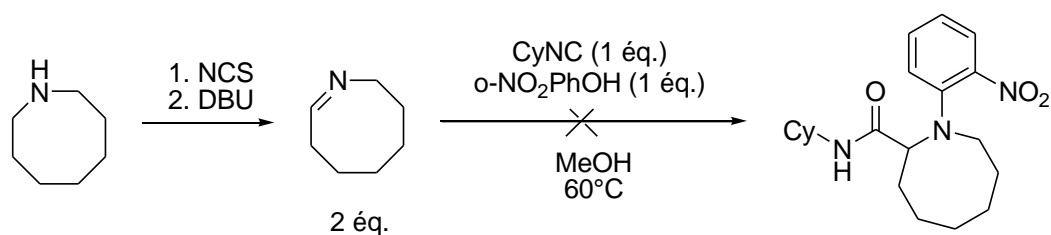


Schéma II.33 : Tentative de couplage de l'imine cyclique à huit chaînons.

Malgré l'instabilité des imines cycliques et les conditions de température plus élevées requises pour le couplage de Ugi-Smiles (60 °C au lieu de température ambiante pour la réaction de Ugi), deux familles de cycles azotés ont pu être isolés avec de bons rendements globaux (48-88 % sur trois étapes).

Cette nouvelle réaction de Joullié-Ugi-Smiles ouvre donc une nouvelle voie de synthèse efficace vers les *N*-arylpipéridines et pyrrolidines. Il s'agit du premier exemple de couplage Ugi-Smiles faisant intervenir des imines cycliques.

Chapitre 3 :

Synthèse de triazoles par une cascade Nef/Huisgen

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication :

El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Wagschal, S. *Synlett* **2009**, 1315-1317.

La mise au point de réactions de type Ugi intégrant de nouveaux partenaires acides est un défi majeur dans la chimie des isonitriles, comme nous avons pu le voir au premier chapitre. Dans cette partie, nous nous sommes intéressés à la réactivité du tétrazole et en particulier à la fragmentation de Huisgen. Ces hétérocycles sont des composés possédant des propriétés acides proches de celles d'un acide carboxylique et nous avons donc cherché à les utiliser pour activer l'électrophilie d'une imine, soit dans le cas d'un couplage de type Ugi, soit dans le cadre d'un couplage de Nef.

Après un rappel bibliographique sur les réactions de Nef et Huisgen, nous présenterons dans ce chapitre nos propres résultats sur la mise au point de cette nouvelle réaction 3-composants.

I. Fragmentation de Huisgen et réaction de Nef: Bibliographie

A. La réaction de Huisgen

Le premier exemple de synthèse de 1,3,4-oxadiazole à partir de tétrazole et d'anhydride d'acide fut publié en 1929 par Stollé¹⁰⁸. En effet, c'est en chauffant le 5-aminotétrazole en présence de deux équivalents d'anhydride acétique que l'hétérocycle azoté pu être isolé. La perte d'une molécule de diazote permet de générer l'intermédiaire nitrilimine (**Schéma III.1**).

¹⁰⁸ Stollé, R. *Chem. Ber.* **1929**, 62, 1122.

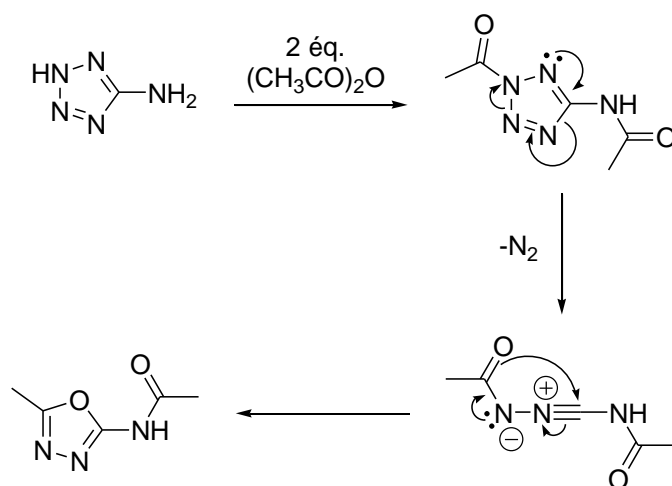


Schéma III.1 : Synthèse d'oxadiazole à partir d'un tétrazole et d'un anhydride d'acide.

Près de trente ans plus tard, Huisgen montra qu'en chauffant un acyltétrazole, on obtenait le 1,3,4-oxadiazole désiré de manière quantitative¹⁰⁹. De plus, ceci reste valable pour les analogues soufrés qui donnent quant à eux des 1,3,4-thiodiazoles (Schéma III.2).

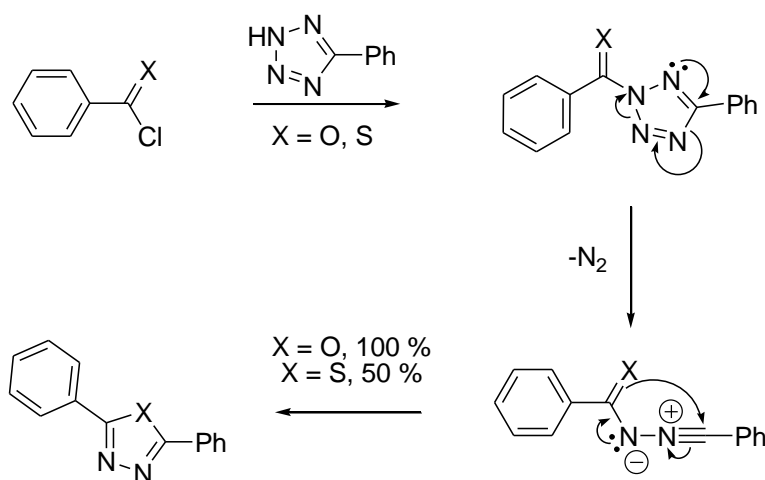


Schéma III.2 : Synthèse de 1,3,4-oxadiazole et 1,3,4-thiodiazole par la réaction de Huisgen.

Le potentiel de cette transformation fut rapidement exploité par le groupe de Huisgen qui remplace avec succès le chlorure d'acyle par de nombreux électrophiles. Parmi eux, les isocyanates et leurs analogues soufrés donnent respectivement des 2-amino-1,3,4-oxadiazoles et des 2-amino-1,3,4-thiodiazoles substitués en position 5 dans les deux cas¹¹⁰ (Schéma III.3).

¹⁰⁹ Huisgen, R.; Sauer, J.; Sturm, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1958**, *70*, 272.

¹¹⁰ Huisgen, R.; Sturm, H. J.; Seidel, M. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1555.

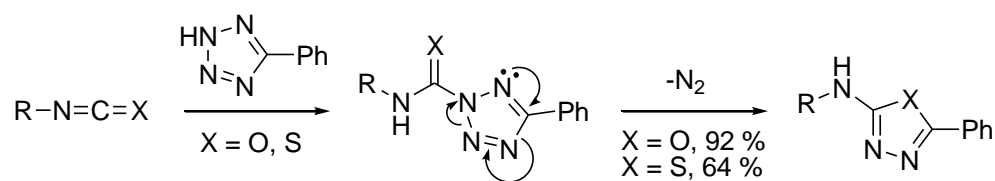


Schéma III.3 : Couplage d'isocyanate et d'isothiocyanate avec le phényltétrazole.

Les chlorures d'imidoyle se sont aussi révélés être des partenaires de choix pour la synthèse de 1,2,4-triazoles¹¹¹ substitués en positions 3, 4 et 5. La transformation reste valable pour les imidosulfonates mais avec des rendements plus modestes (Schéma III.4).

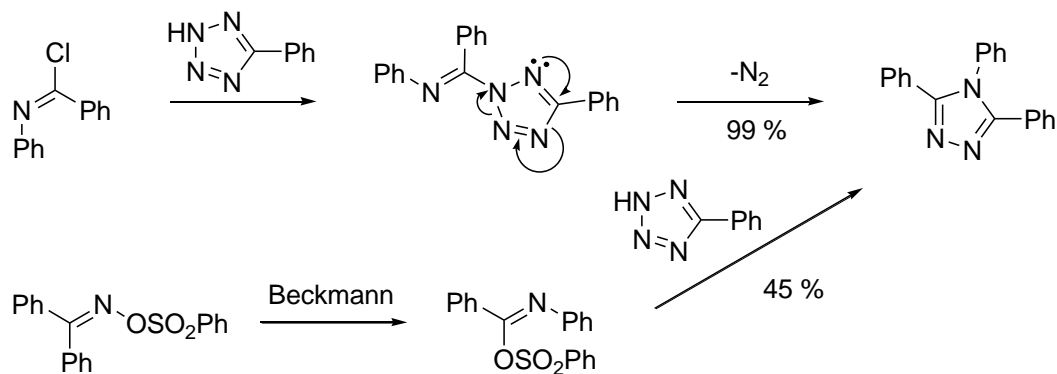


Schéma III.4 : Synthèse de triazoles trisubstitués à partir de chlorure d'imidoyle et d'imidosulfonates.

Enfin, Huisgen a montré que des triazoles accolés sont accessibles par cette méthode à partir d'azines chlorées en position 2³. Par exemple, des squelettes de type triazolopyridine et triazoloquinozoline ont été obtenus avec de bons rendements (Schéma III.5).

¹¹¹ Huisgen, R.; Sauer, J.; Seidel, M. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 2885.

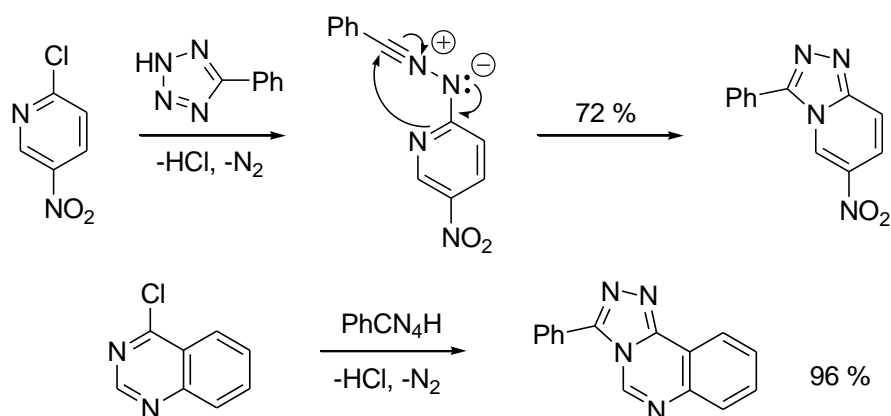


Schéma III.5 : Synthèse de bicycles par la réaction de Huisgen.

La réaction entre la trichlorotriazine et trois équivalents de phényltétrazole permet même d'obtenir un tétracycle avec neuf atomes d'azote (Schéma III.6).

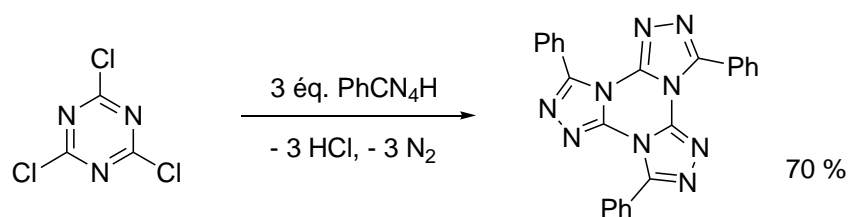


Schéma III.6 : Utilisation de la trichlorotriazine dans la réaction de Huisgen.

La réaction de Huisgen permet d'obtenir de très bons rendements dans la plupart des cas. Une grande variété d'hétérocycles a ainsi pu être synthétisée à partir de chlorures d'imidazole ou d'équivalents. Nous allons maintenant présenter une voie de synthèse de ces composés chlorés, la réaction de Nef.

B. La réaction de Nef

L' α -insertion d'un isonitrile sur un chlorure d'acyle, découverte en 1892 par Nef¹¹², conduit à la formation de chlorure d'imidoyle. Plus tard, il fut démontré que les isonitriles pouvaient aussi réagir en présence de bromures d'acide¹¹³ et de dérivés d'acide très électrophiles comme l'anhydride trifluoroacétique¹¹⁴ (Schéma III.7).

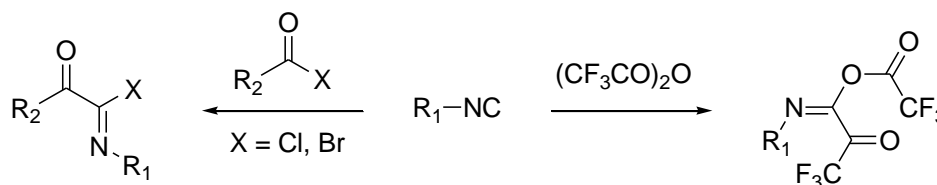


Schéma III.7 : Différents partenaires possibles pour la réaction de Nef.

L'intérêt principal de cette réaction réside dans les transformations consécutives à la formation de l'adduit de Nef. En effet, on a potentiellement un acylnitrillium très réactif, susceptible d'être piégé de manière inter- et intramoléculaire (Schéma III.8).

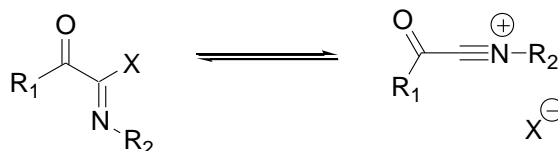


Schéma III.8 : Equilibre entre l'adduit de Nef et l'acylnitrillium.

1. Couplage intermoléculaire

Près de 70 ans plus tard, Ugi publia différentes études sur cette réaction¹¹⁵. Il montra que le chlorure d'imidoyle pouvait être piégé par l'acide hydrazoïque pour former des tétrazoles. De plus, il étudia la synthèse des α -cétoamides par hydrolyse du chlorure d'imidoyle¹¹⁶ (Schéma III.9).

¹¹² Nef, J. U. *Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 270, 267.

¹¹³ Westling, M. ; Livinghouse, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5389.

¹¹⁴ El Kaïm, L.; Pinot-Périgord, E. *Tetrahedron* **1998**, 54, 3799.

¹¹⁵ Ugi, I. ; Fetzer, U. *Chem. Ber.* **1961**, 94, 1116.

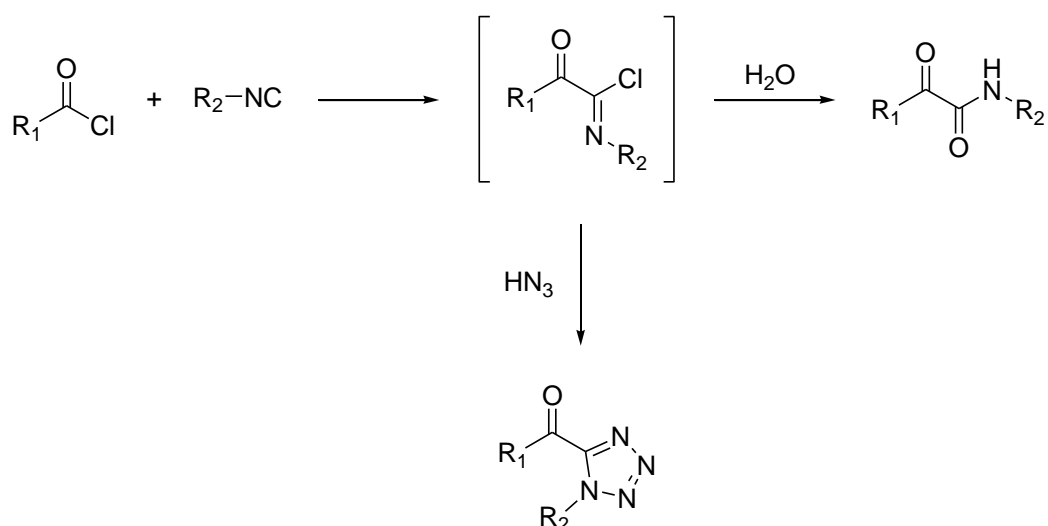


Schéma III.9 : Piégeage intermoléculaire de l'adduit de Nef par hydrolyse ou par cyclisation.

Le groupe de Livinghouse a pu intégrer des adduits de Nef dans une cycloaddition [3+2]¹¹⁷. En effet, dans le cas du benzylnitrile, la position benzylique peut être déprotonée en présence d'une amine tertiaire. En présence d'un accepteur de Michaël, des dérivés de pyrrolines ont pu être isolés avec des rendements de l'ordre de 45 % (Schéma III.10).

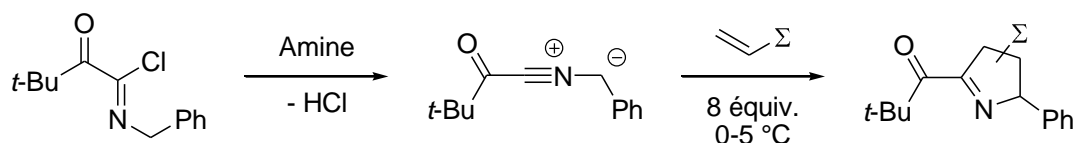


Schéma III.10 : Cycloaddition [3+2] d'adduits de Nef.

2. Couplage intramoléculaire

Il existe davantage de couplage d'adduits de Nef de manière intramoléculaire. Livinghouse a par exemple piégé le chlorure d'imidoyle dans une réaction de Pictet-Spengler¹¹⁸. Un équivalent d'ion argent est nécessaire pour générer l'acylnitrillium. La synthèse totale de l'Erythrine fut d'ailleurs accomplie à l'aide de cette stratégie (Schéma III.11).

¹¹⁶ Chen publia récemment un nouveau protocole pour cette synthèse par activation micro-ondes : Chen, J. J.; Deshpande, S. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8873.

¹¹⁷ Tian, W.-S.; Livinghouse, T.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 819.

¹¹⁸ Westling, M.; Smith, R.; Livinghouse, T. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1159.

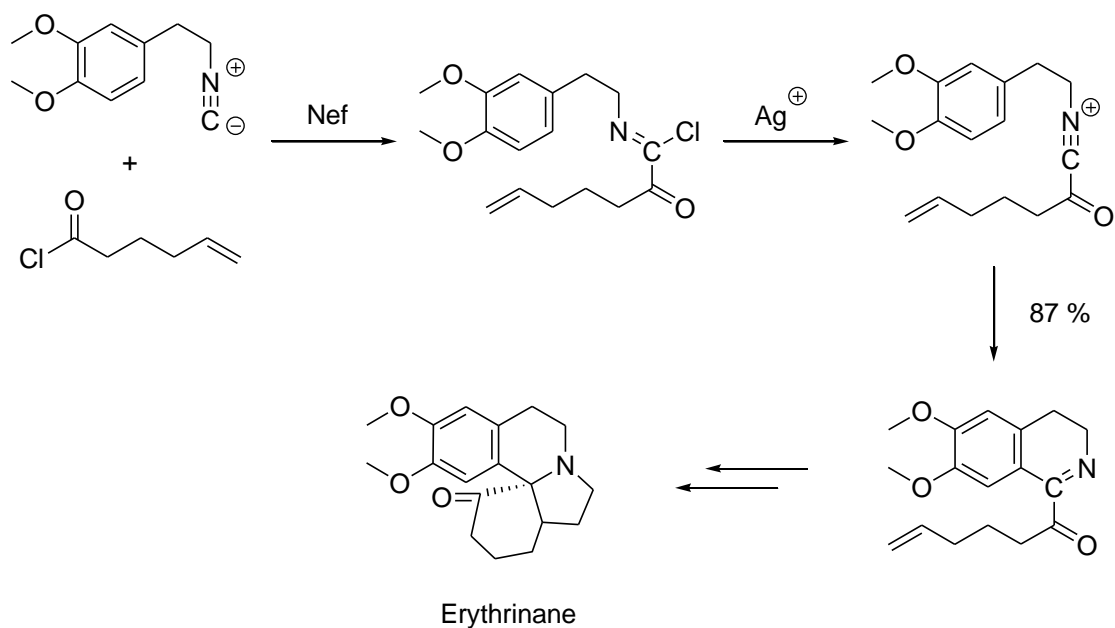


Schéma III.11 : Synthèse totale de l'Erythrinane par Livinghouse et *al.*

Livinghouse publia également une élégante synthèse de la Dendrobine, obtenue par addition d'un énoxy silane sur un chlorure d'imidoyle¹¹⁹ (Schéma III.12).

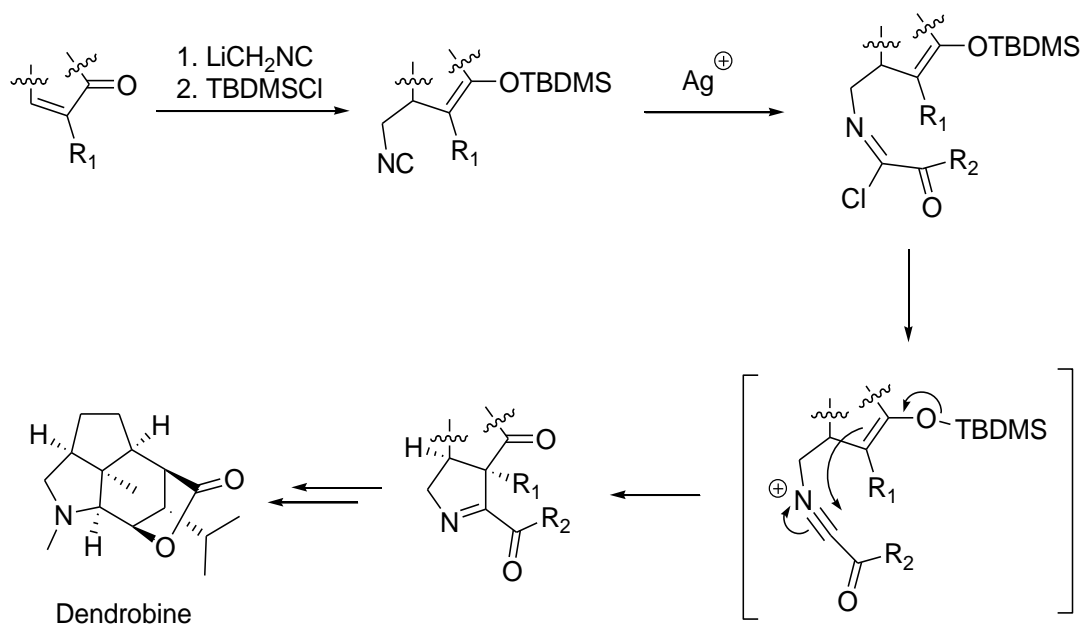


Schéma III.12 : Synthèse totale d'un alcaloïde par piégeage d'un ion acyliminium.

¹¹⁹ (a) Westling, M. ; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 590. (b) Lee, C. H. ; Westling, M. ; Livinghouse, T. ; Williams, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4089. (c) Livinghouse, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9947.

Pirali a récemment proposé une nouvelle synthèse d' α -cétoamides complexes en engageant un α -isocyanoacétamide dans la réaction de Nef¹²⁰. Dans ce cas, le chlorure d'imidoyle est piégé par la fonction amide de l'isonitrile de départ. Après transfert de proton, l'oxazole **X** est isolé avec de bons rendements. Enfin, un traitement en milieu acide fort permet d'ouvrir l'hétérocycle pour former l' α -cétoamide **III.1** avec pas moins de quatre degrés de liberté (**Schéma III.13**).

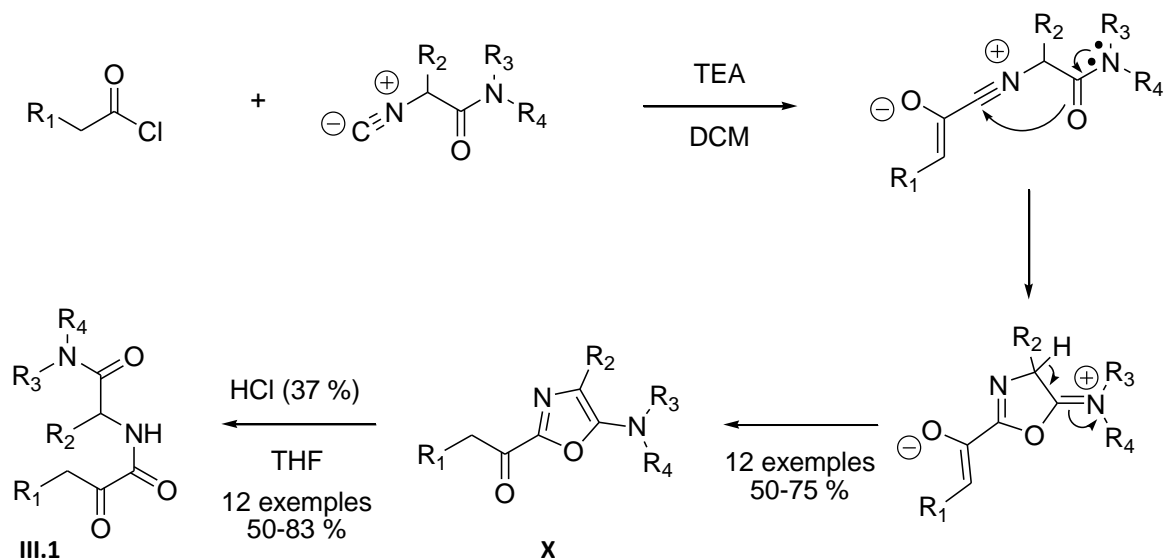


Schéma III.13 : Synthèse d' α -cétoamides par réaction d'un chlorure d'acyle sur un α -isocyanoacétamide.

Lors d'une étude réalisée au laboratoire sur la réaction de Nef, l'oxazole **III.2** a pu être isolé à partir de *para*-chlorobenzylisonitrile et de chlorure de benzoyle¹²¹ (**Schéma III.14**). En effet, un traitement en milieu basique permet de déprotoner la position benzylique ce qui provoque la cyclisation et la formation de l'hétérocycle.

¹²⁰ Mossetti, R.; Pirali, T.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 820.

¹²¹ Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Ronsseray, C. *Chem. Commun.* **2009**, 3907.

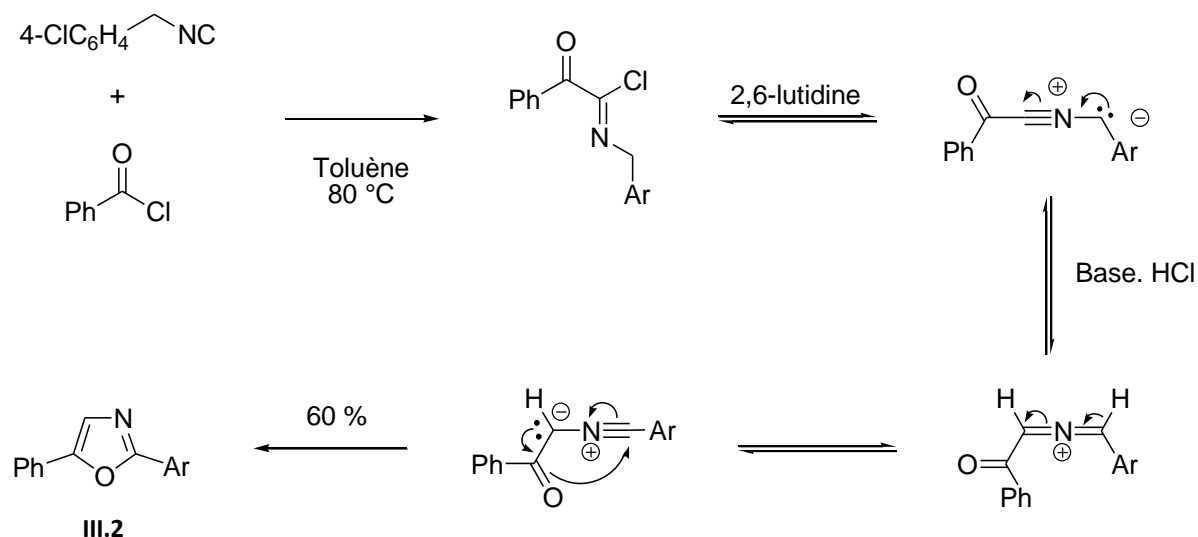


Schéma III.14 : Synthèse d'oxazoles 2,5-disubstitués à partir d'un isonitrile benzylique et d'un chlorure d'acyle.

Ainsi, il existe de nombreux exemples de couplage intramoléculaire d'adduits de Nef alors que seuls trois nucléophiles sont connus dans la littérature pour avoir piégé le chlorure d'imidoyle de manière intermoléculaire.

Nous nous sommes donc intéressés à la réaction intermoléculaire d'un tétrazole sur un adduit de Nef dans le cadre d'une cascade Nef/Huisgen.

II. Nouvelle synthèse de 3-acyl-1,2,4-triazoles 4,5-disubstitués

La recherche de nouveaux partenaires acides pour le couplage de Ugi a fait l'objet de plusieurs travaux comme nous avons pu le voir dans le premier chapitre. Les candidats doivent être suffisamment acides pour protoner l'imine et la rendre ainsi réactive vis-à-vis de l'attaque nucléophile de l'isonitrile. De plus, la base conjuguée doit pouvoir piéger l'ion nitrilium et prendre part à un réarrangement irréversible qui déplacera les équilibres précédents vers le produit final (**Schéma III.15**).

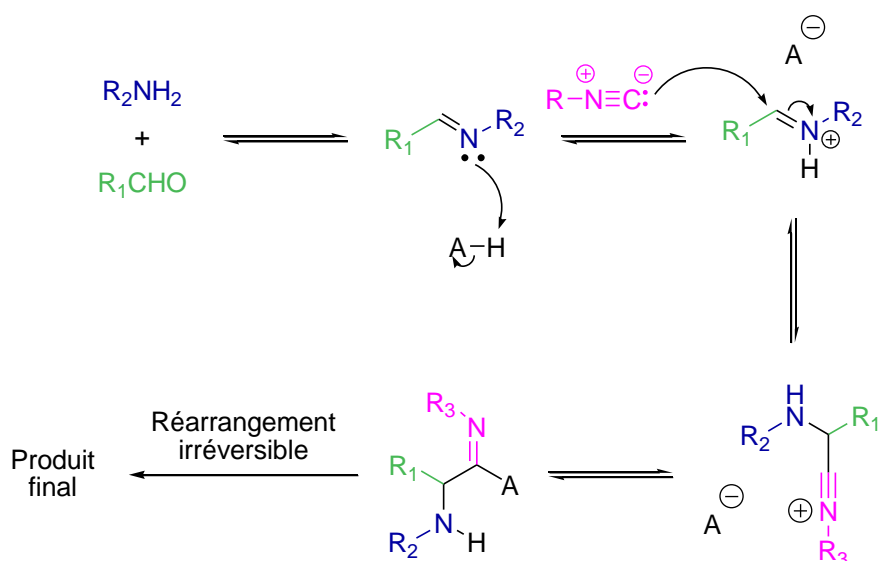


Schéma III.15 : Mécanisme de la réaction de Ugi dans le cas d'un acide quelconque.

Les tétrazoles sont des composés acides avec un pK_A de l'ordre de 5^{122} , proche de celui d'un acide carboxylique. Ils sont donc capables de protoner l'imine afin d'activer l'électrophilie de celle-ci. De plus, nous avons vu que ces hétérocycles pouvaient piéger un ion nitrilium pour former un triazole *via* un réarrangement - irréversible - de Huisgen. Les tétrazoles semblent donc remplir toutes les conditions nécessaires pour participer à un couplage de type Ugi en tant que partenaire acide (**Schéma III.16**).

¹²² Boraei, A. A. *J. Chem. Eng. Data* **2001**, 46, 939.

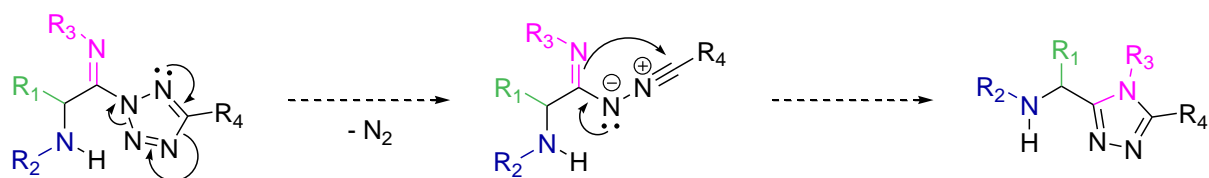


Schéma III.16 : Projet de couplage de tétrazoles au sein d'une réaction de Ugi.

Nous avons tout d'abord testé la faisabilité de ce couplage 4-composants avec l'isovaléraldéhyde, la diallylamine, le cyclohexylisonitrile et le phényltétrazole. Malheureusement, aucun des essais réalisés n'a permis d'isoler le triazole désiré (Schéma III.17).

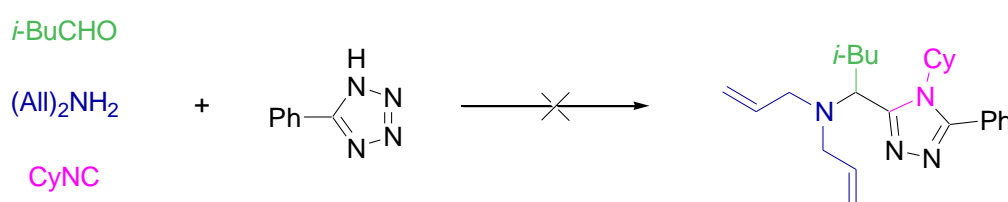


Schéma III.17 : Essai de couplage de tétrazoles au sein d'une réaction de Ugi.

Nous avons ensuite cherché à réaliser une cascade Mannich/Ugi en faisant réagir ensemble l'aldéhyde, l'amine et le tétrazole, puis en ajoutant l'isonitrile au milieu.

En effet, Katritsky a montré que les isonitriles étaient capables de s'insérer dans la liaison C-N des 1-imidoylbenzotriazoles¹²³. Contrairement aux halogénures d'imidoyle, ils sont plus faciles à isoler et présentent l'avantage d'être stables face à l'hydrolyse. Après insertion, l'action d'un thiol sur l'intermédiaire formé conduit à des α -aminothioacétimidates *N*-substitués et un traitement acide aqueux fournit des α -aminoamides (Schéma III.18).

¹²³ (a) Katritsky, A. R.; Button, M. A. C.; Busont, S. J. *Org. Chem.* **2001**, 66, 2865. (b) Katritsky, A. R.; Mohapatra, P. P.; Singh, S.; Clemens, N.; Kirichenko, K. J. *Serb. Chem. Soc.* **2005**, 70 (3), 319.

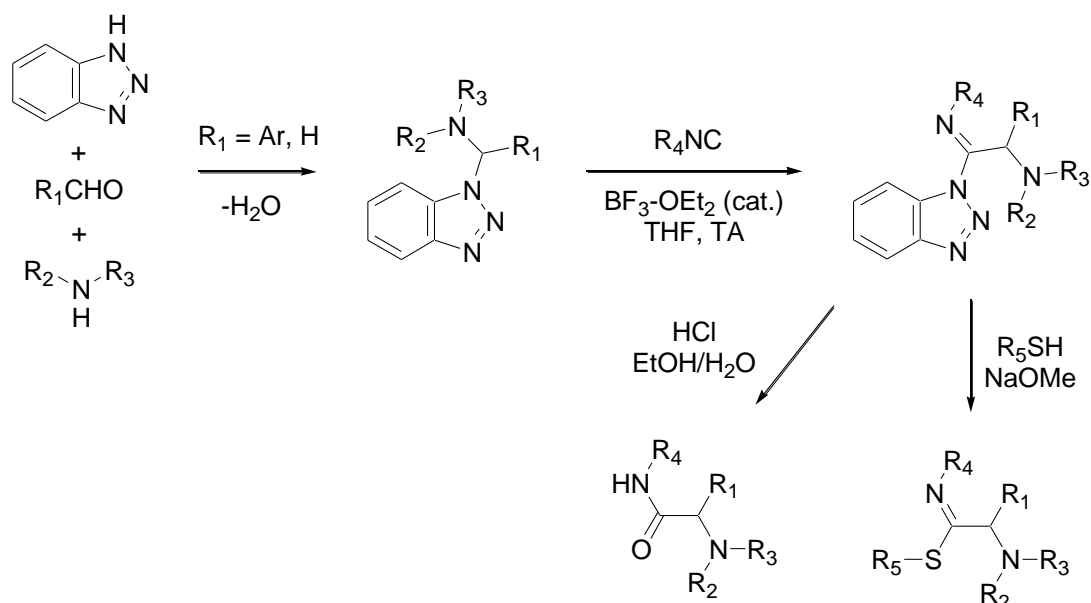


Schéma III.18 : Synthèse de α -aminothioacetimidates et de α -aminoamides par action d'un isonitrile sur un 1-imidoylebenzotriazole.

Les tétrazoles sont des composés plus acides que les benzotriazoles et l'insertion d'un isonitrile dans la liaison C-N d'un 1-imidoyletétrazole devrait se produire dans des conditions similaires. Ensuite, une réaction de Huisgen permettrait d'obtenir le triazole trisubstitué avec 4 degrés de liberté (Schéma III.19).

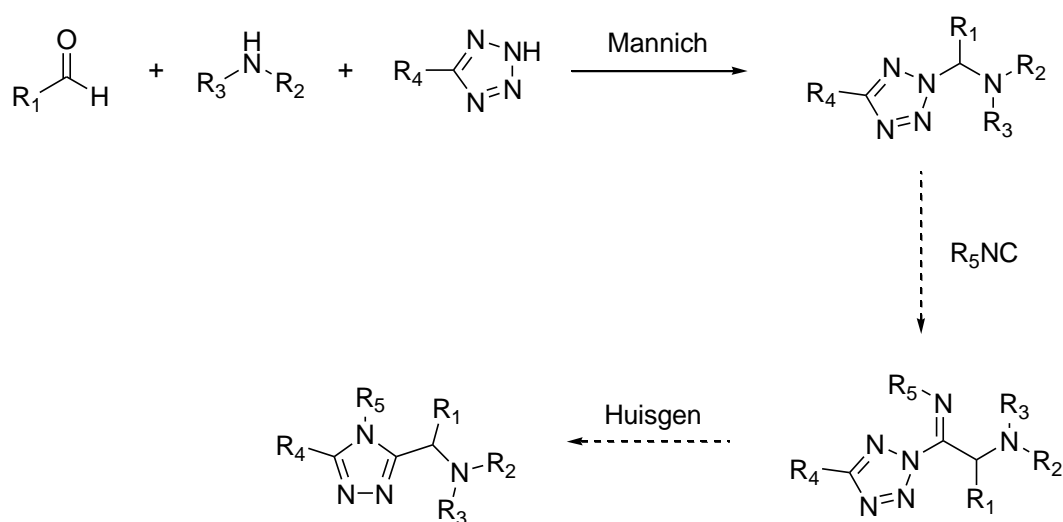
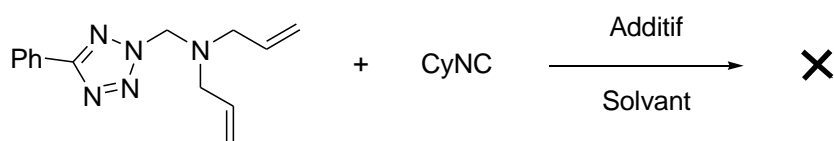


Schéma III.19 : Stratégie pour une cascade Mannich-Huisgen à quatre composants.

L'insertion proposée par Katritzky étant valable pour le formaldéhyde et des aldéhydes aromatiques, les premiers essais sont réalisés sur le formaldéhyde, la diallylamine, le phényltétrazole et le

cyclohexylisonitrile. Réalisée dans les conditions stœchiométriques, la réaction de Mannich est quantitative¹²⁴ et plusieurs conditions sont testées pour l'insertion de l'isonitrile (**Schéma III.20**).



Solvant	Température	Additif
Toluène	80 °C	ZnCl ₂ (10 %)
THF	reflux	ZnCl ₂ (10 %)
MeCN	reflux	ZnCl ₂ (50 %)
THF	reflux	BF ₃ -OEt ₂ (30 %)
MeCN	reflux	LiClO ₄ (30 %)
DMF	110 °C	-

Schéma III.20 : Différentes conditions testées pour la cascade Mannich-Huisgen.

Tous ces essais sont malheureusement soldés par des échecs et aucun triazole ne peut être isolé.

Nous avons vu que la réaction d'Huisgen permet d'obtenir une grande variété d'hétérocycles azotés à partir de chlorures d'imidoyle. Nous avons choisi d'étudier cette fragmentation en utilisant des adduits de Nef comme équivalents de chlorures d'imidoyle.

Nous avons donc voulu développer une nouvelle réaction 3-composants entre un isonitrile, un chlorure d'acyle et un tétrazole (**Schéma III.21**).

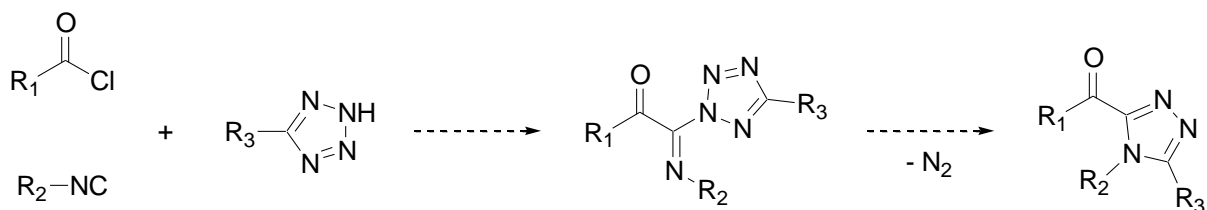


Schéma III.21 : Projet d'une nouvelle réaction 3-composants.

¹²⁴ Binda, M.; Dziklinska, A.; Hachiam, A. F. H.; Plenkiewicz, J. *Pol. J. Chem.* **1992**, *66*, 1257.

A. Optimisation

Les substrats choisis pour l'optimisation des conditions sont le chlorure de 4-fluorobenzoyl, le cyclohexylisonitrile et le phényltétrazole.

Nous avons étudié deux approches pour ce couplage 3-composants : la première consiste à préformer l'adduit de Nef et à le faire réagir en présence de tétrazole (**Schéma III.22** - Voie **A**). La seconde comprend la formation d'un acyltétrazole suivie d'une insertion de l'isonitrile dans la liaison carbone-azote (**Schéma III.22** - Voie **B**). Chacune de ces voies synthétiques a pour objectif la formation de l'adduit **X** requis pour la réaction de Huisgen.

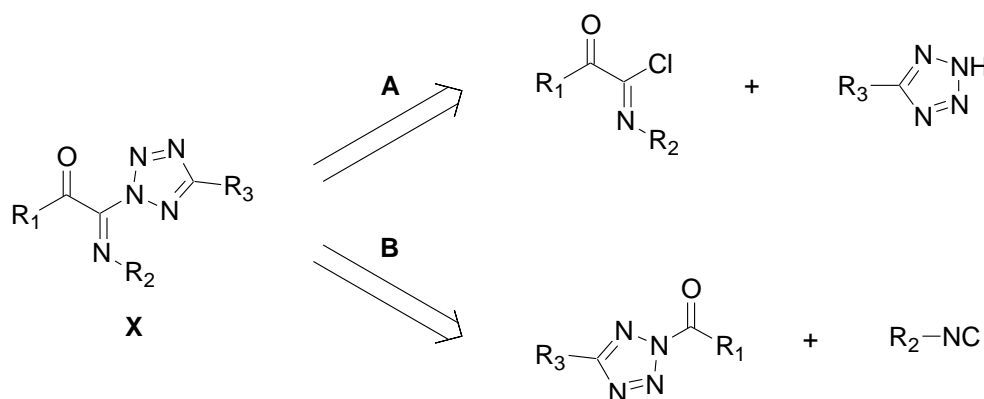
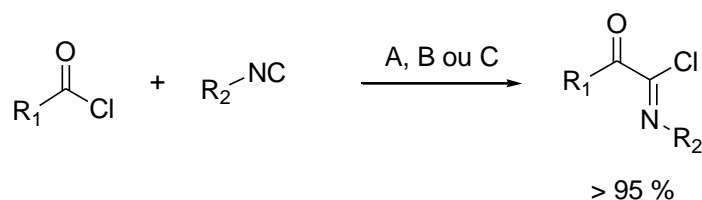


Schéma III.22 : Deux approches sont possibles pour ce couplage à 3 composants.

La voie **B** a été rapidement abandonnée en raison des mauvais résultats obtenus : le chlorure d'acyle et le tétrazole sont placés en quantités stœchiométriques dans le toluène en présence de triéthylamine à température ambiante. Une fois les réactifs de départ consommés, on ajoute l'isonitrile avec ou sans additif (acide de Lewis, métaux, ...) dans le milieu et on chauffe. Le premier essai sans activation n'est pas concluant et plusieurs acides de Lewis sont alors testés : des quantités catalytiques (20%) de perchlorate de lithium, d'iodure de cuivre et de chlorure de cuivre ne permettent pas d'obtenir le produit désiré. De même, un équivalent de chlorure de triméthylsilyle ne donne pas de meilleurs résultats.

Nous avons alors exploré la voie **A** en réalisant une réaction de Nef entre un isonitrile et un chlorure d'acyle dans des proportions stœchiométriques. Plusieurs conditions ont été mises au point au laboratoire pour la synthèse des adduits de Nef. Ainsi, il est possible d'obtenir le chlorure d'imidoyl par chauffage dans le toluène à 80 °C pendant quelques heures¹²¹, sans solvant par

activation par des micro-ondes à 60 °C pendant quelques dizaines de minutes ou sans solvant à température ambiante pour certains substrats particulièrement réactifs comme le chlorure d'éthyle oxalate¹²⁵. Quel que soit le mode opératoire choisi, la réaction de Nef fournit de très bons rendements et la formation du chlorure d'imidoyle est généralement quantitative (**Schéma III.23**).



Méthode	Conditions
1	Toluène (0.5 M) 80°C, 3h
2	Sans solvant MW (100 W, 13 bars) 60 °C, 5 min à 1h
3	Sans solvant TA, 5 min

Schéma III.23 : Différents modes opératoires possibles pour la synthèse de l'adduit de Nef.

Les temps de réaction dépendent de la réactivité des isonitriles et des chlorures d'acyle employés. Par exemple, les chlorures d'acyle aliphatiques nécessitent un temps de réaction moins long que leurs homologues aromatiques (**Schéma III.24**).

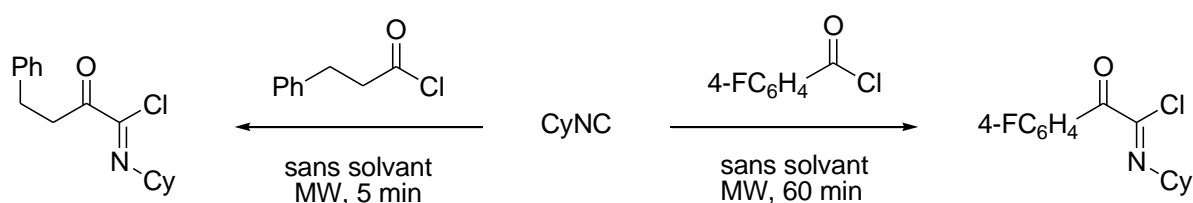


Schéma III.24 : Deuxième stratégie pour le couplage 3-composants.

¹²⁵ Coffinier, D.; El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1825.

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, ces adduits sont stables et ont même pu être isolés et caractérisés dans certains cas. La réaction de Nef peut en effet être suivie par CCM ou par analyse du mélange brut par RMN après chauffage micro-ondes du milieu réactionnel.

Dans le cadre du premier essai selon la voie **1**, l'isonitrile et le chlorure d'acyle sont chauffés dans le toluène (0.5 M) à 80 °C pendant trois heures. Un spectre RMN du mélange brut confirme la consommation des produits de départ. On ajoute alors un équivalent de triéthylamine, le tétrazole et on chauffe le milieu réactionnel à 80 °C. Deux produits sont isolés après chromatographie : le triazole désiré est obtenu avec un rendement de 39 % alors qu'un oxadiazole est isolé avec un rendement de 35 % (**Schéma III.25**).

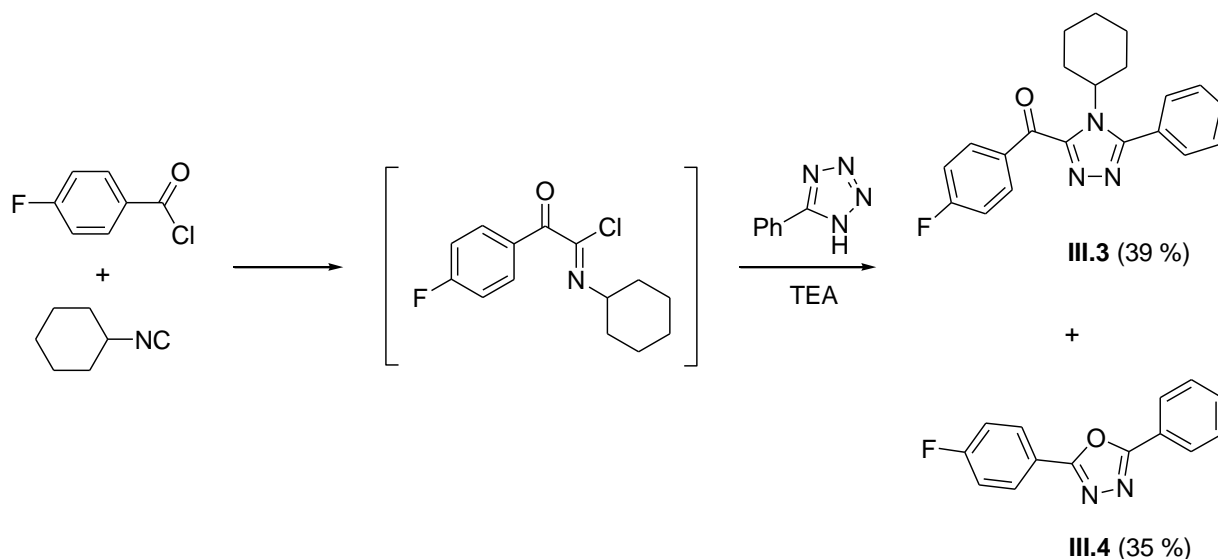


Schéma III.25 : Deuxième stratégie pour le couplage à 3 composants.

Afin de confirmer la structure du produit **III.3**, une autre voie de synthèse a été entreprise. Le squelette du triazole est obtenu par traitement en milieu basique d'un thioacylamidrazone, lui-même synthétisé par l'action d'un hydrazide sur un thioisocyanate. Après désulfuration du triazole¹²⁶, l'action d'une base en présence d'un chlorure d'acyle fournit le produit désiré (**Schéma III.26**).

¹²⁶ Ivanova, N. V.; Sviridov, S. I.; Shorshnev, S. V.; Stepanov, A. E. *Synthesis* **2006**, 156.

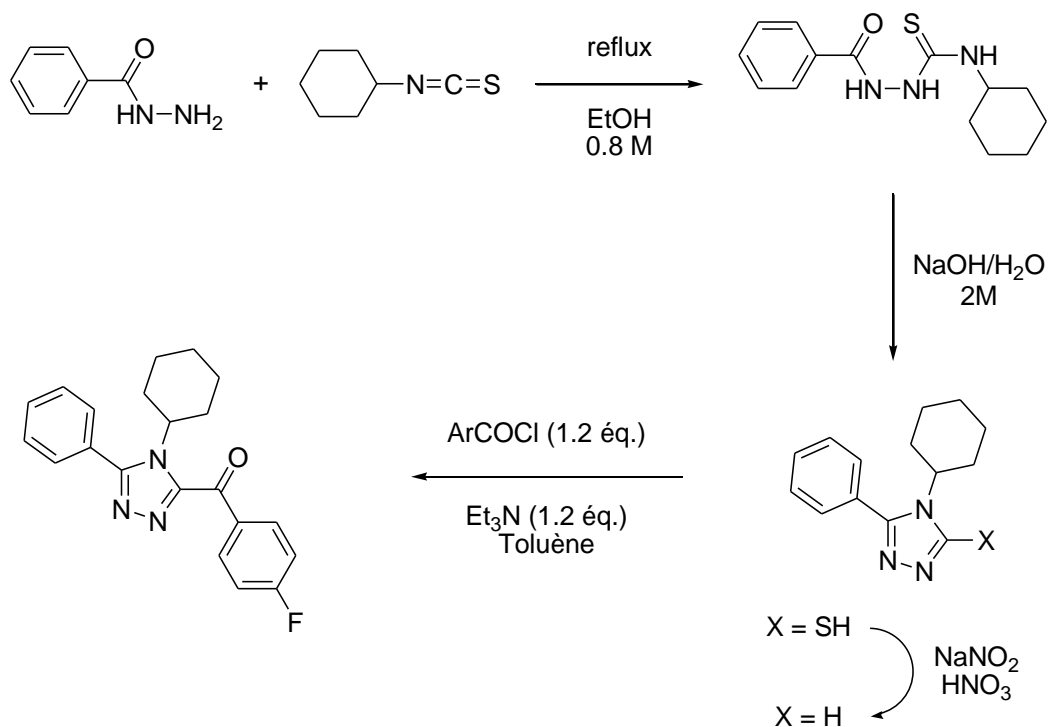


Schéma III.26 : Deuxième voie de synthèse du triazole III.3.

Le spectre RMN du produit obtenu est identique, ce qui confirme la structure du triazole initial.

D'autres bases sont alors testées pour tenter de faire diminuer la quantité d'oxadiazole formé. Le DBU et la diisopropyléthylamine donnent des résultats similaires. Toutefois, en l'absence de base, le triazole est isolé en tant qu'unique produit avec un rendement très médiocre de 21 %.

Les deux produits obtenus peuvent suggérer un caractère réversible de la réaction de Nef : le triazole III.3 serait le résultat du couplage souhaité entre le tétrazole et l'adduit de Nef alors que l'oxadiazole III.4 proviendrait de l'interaction entre le tétrazole et le chlorure d'acyle. Or, l'analyse RMN du chlorure d'imidoyle brut nous a confirmé la disparition des produits de départ. De plus, Ugi a montré que la réaction de Nef ne devenait réversible qu'au-delà de 120 °C¹²⁷. Dans nos conditions (chauffage à 80 °C dans le toluène), il est peu probable que ce phénomène soit observé.

L'analyse de la structure de l'adduit de Nef révèle la coexistence de deux sites électrophiles : le groupement carbonyle et la fonction imine. L'attaque de la fonction imine par le tétrazole fournirait le triazole désiré alors que l'attaque de le groupement carbonyle provoquerait le départ de l'isonitrile et

¹²⁷ Ugi, I. ; Fetzer, U. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1116.

la formation d'un acyltétrazole. Placé dans les conditions de Huisgen, cette espèce se fragmente pour donner l'oxadiazole III.4 observé (Schéma III.27).

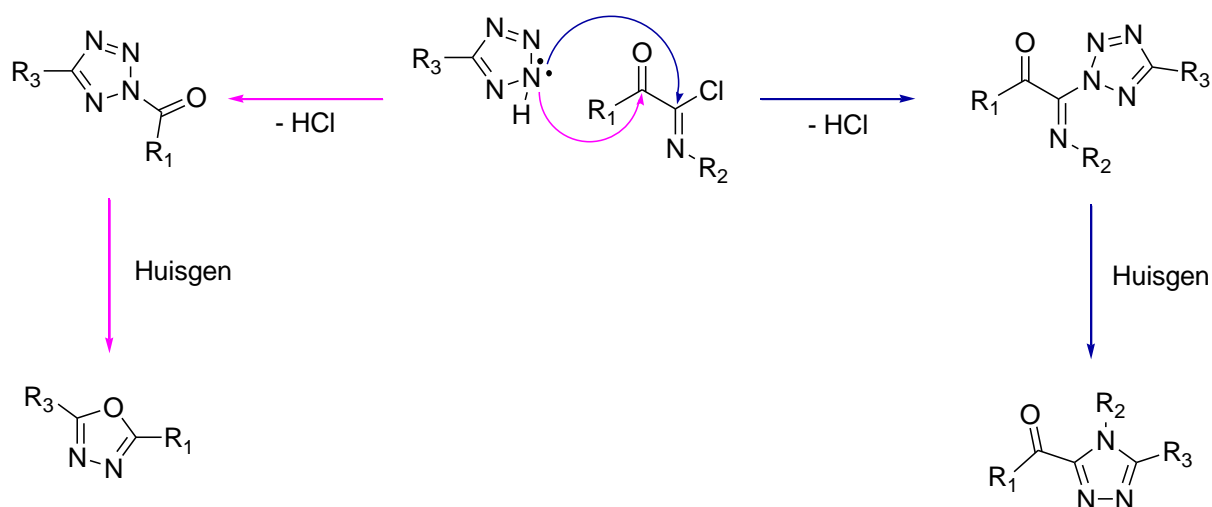


Schéma III.27 : L'attaque d'un tétrazole sur un adduit de Nef entraîne la formation de deux produits.

Le comportement de l'adduit de Nef vis-à-vis du tétrazole rejoint les observations réalisées dans le cadre d'études précédentes de couplage intermoléculaire entre le chlorure d'imidoylé et des nucléophiles.

En effet, l'adduit de Nef ne se comporte pas de la même façon lors de l'addition d'une amine ou d'eau. Dans le cas d'une amine, le produit observé est l'amide alors que l'hydrolyse de l'adduit de Nef conduit à la formation du cétoamide. Ainsi, l'amine attaquerait préférentiellement la fonction carbonyle alors que l'eau réagirait sur le chlorure d'imidoylé.

Une explication du phénomène observé serait que dans les deux cas, l'addition de ces nucléophiles génère de l'acide chlorhydrique. Or, dans le cas d'une addition d'amine cette molécule d'acide libérée est captée par l'amine de départ. Dans le cas de l'eau, l'acide chlorhydrique formé est capté par l'imine du chlorure d'imidoylé, ce qui a pour effet d'accentuer le caractère électrophile de l'imine. L'addition du nucléophile (H₂O) est alors plus favorable sur l'iminium que la fonction carbonyle et conduit au cétoamide (Schéma III.28).

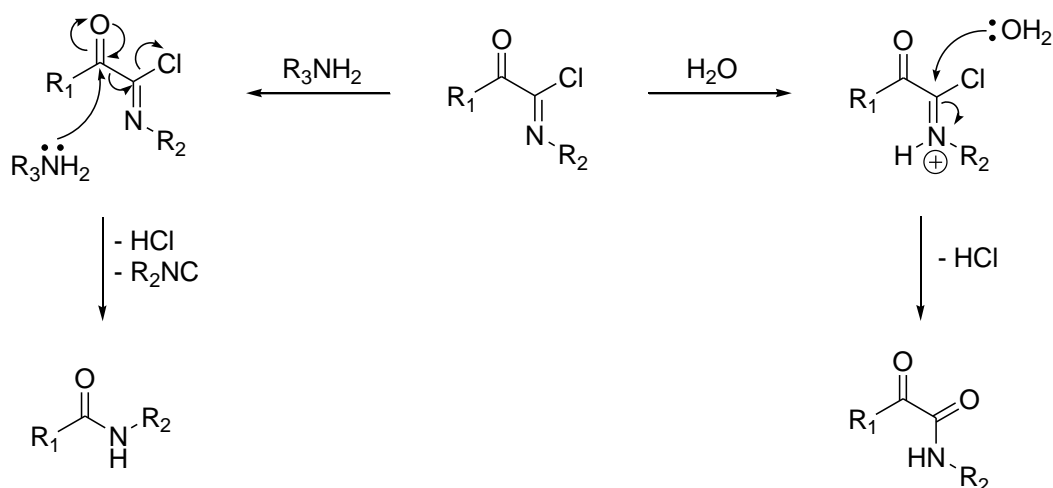


Schéma III.28 : Régiosélectivité observée dans le cas d'attaques intermoléculaires d'adduits de Nef.

Une telle interprétation est en accord avec le fait qu'on isole uniquement le triazole souhaité si aucune base n'est ajoutée au milieu.

D'après la régiosélectivité observée lors d'addition de nucléophiles, on peut raisonnablement penser que l'introduction dans le milieu d'un acide de Lewis devrait permettre de limiter la formation de l'oxadiazole.

L'adduit de Nef est alors activé à l'aide de sels métalliques comme le carbonate d'argent et le chlorure de zinc avant l'introduction du tétrazole dans le milieu.

- En effet, nous avons pu voir lors de l'étude des travaux de Livinghouse que l'emploi d'un équivalent de sels d'argent permet d'activer l'adduit de Nef par formation de chlorure d'argent. L'ajout d'une quantité stœchiométrique de carbonate d'argent sur l'adduit de Nef en présence de tétrazole dans le DMF fournit cependant un mélange complexe. Le triazole souhaité est isolé avec 13 % de rendement après 4 jours à 80°C.
- De même, un équivalent de chlorure de zinc est introduit dans la solution contenant l'adduit de Nef et le toluène. Le chlorure de zinc doit être dissous dans le THF après avoir été préalablement séché, puis le THF contenant l'acide de Lewis est ajouté à la solution de l'adduit de Nef dans le toluène. On introduit enfin le tétrazole et le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant une nuit. Après extraction, le triazole est isolé avec un rendement de 62 % sans trace d'oxadiazole.

L'activation par le zinc semble être la solution au problème posé par la régiosélectivité des attaques nucléophiles sur des adduits de Nef. En effet, le chlorure de zinc semble activer l'électrophilie de l'imine de l'adduit de Nef suffisamment pour éviter toute formation d'oxadiazole.

Le mécanisme supposé fait intervenir une coordination du chlorure de zinc, vraisemblablement sur les atomes d'oxygène et d'azote ou de chlore. Après introduction du tétrazole dans le milieu, une complexation de l'hétérocycle sur le zinc est aussi possible avant la formation de l'intermédiaire **III.5** (Schéma III.29). Une fragmentation de Huisgen entraîne la formation du triazole désiré.

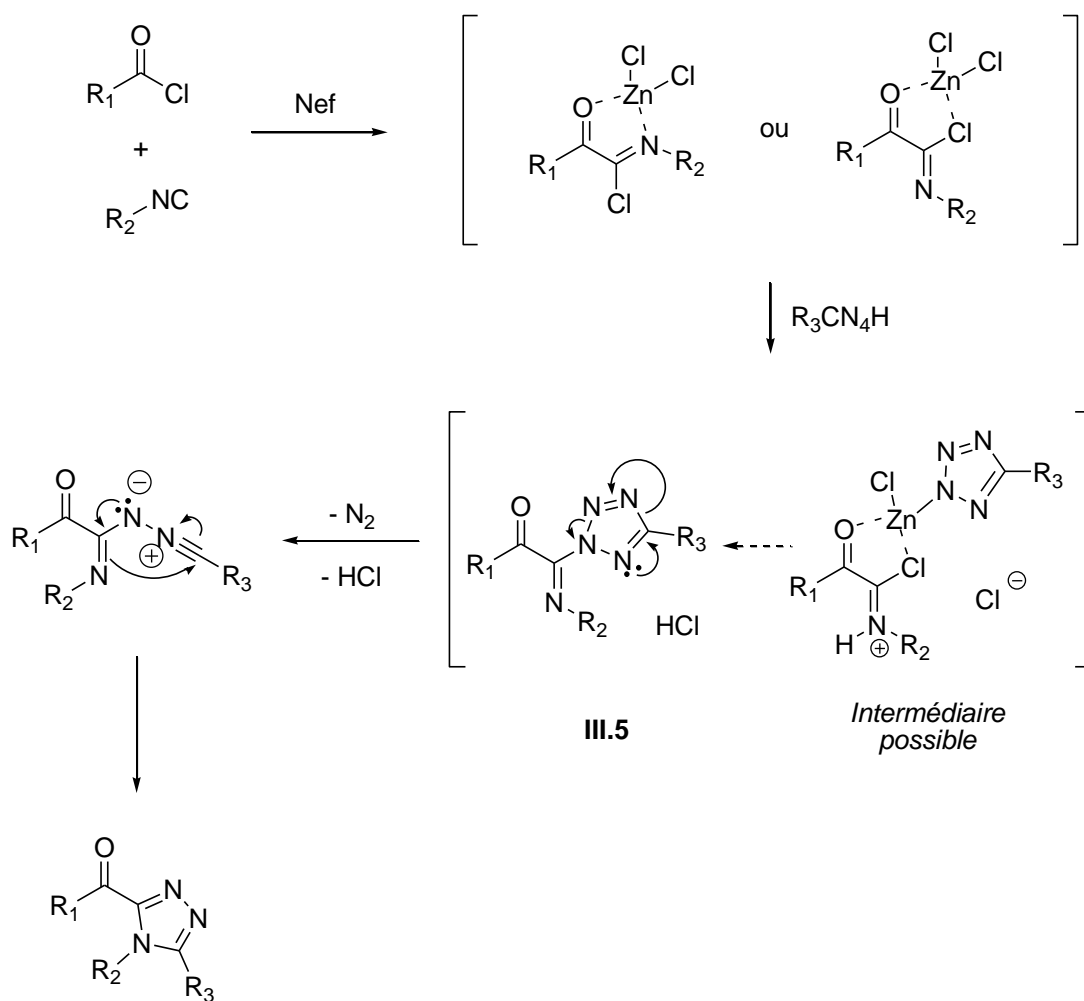
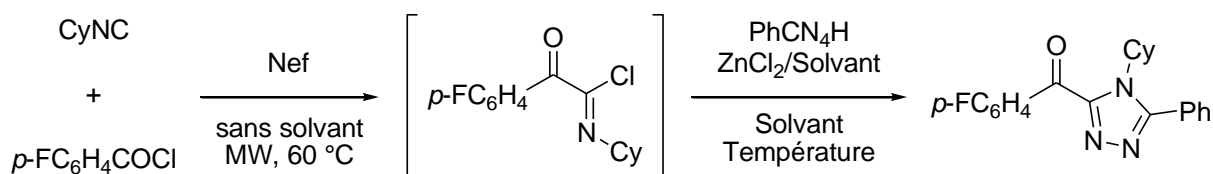


Schéma III.29 : Mécanisme proposé pour la réaction 3-composants.

Pour tenter d'optimiser le rendement obtenu, nous avons fait varier le solvant de la réaction de Huisgen, celui dans lequel est dissous le chlorure de zinc ainsi que son volume, et enfin l'ordre d'introduction. On notera que, pour un gain de temps, la réaction de Nef est désormais réalisée sous

irradiation par des micro-ondes, sans solvant pendant 60 minutes à 60 °C. Les résultats obtenus sont résumés dans le **tableau III.1**.



Entrée	Solvant Huisgen	Temp. Huisgen	Zinc/Solvant	Equiv. ZnCl ₂	Rdt
1	DMF 0.5M	80°C	ZnCl ₂ /DMF	1.0	0
2	Toluène 0.5M	80°C	ZnCl ₂ /Et ₂ O	1.0	Insoluble
3	THF 0.5M	reflux	ZnCl ₂ /THF	1.0	52
4	Toluène 0.5M	80°C	ZnCl ₂ /THF	1.0	62
5	Toluène 0.5M	80°C	ZnCl ₂ /THF puis évap. THF	1.0	43
6	Toluène 0.5M	80°C	(ZnCl ₂ +tétrazole)/THF	1.0	69
7	Toluène 0.5M	80°C	ZnI ₂ /THF	1.0	51
8	Toluène 0.5M	80°C	ZnCl₂/THF	0.1	79

Tableau III.1 : optimisation du rendement pour le couplage 3-composants.

Le DMF utilisé à la fois pour dissoudre le chlorure de zinc et réaliser la réaction de Huisgen ne donne aucun résultat (**Tableau III.1**, entrée 1). Ensuite, le chlorure de zinc s'avère insoluble dans l'éther (**Tableau III.1**, entrée 2). Le solvant finalement retenu pour la dissolution de l'acide de Lewis est le THF. Cependant, si le rendement obtenu est de 52 %, la température d'ébullition de ce solvant (66 °C) limite la température de la réaction et ne permet pas de réaliser la fragmentation de Huisgen à 80 °C (**Tableau III.1**, entrée 3). Une solution serait de dissoudre le sel de zinc dans du THF tout en conservant le toluène pour l'étape finale. Cette stratégie s'avère judicieuse puisque le rendement atteint dans ces conditions est de 62 % (**Tableau III.1**, entrée 4).

Le rapport toluène / THF reste à améliorer pour trouver la meilleure combinaison possible. L'évaporation du THF après dissolution de l'acide de Lewis fournit un rendement inférieur aux conditions déjà testées (**Tableau III.1**, entrée 5). La présence de THF dans le milieu est donc nécessaire.

Nous avons également étudié l'influence de l'ordre d'introduction des réactifs dans le milieu. En effet, le tétrazole a jusqu'alors été ajouté après activation de l'adduit de Nef par le chlorure de zinc. Il s'avère que la complexation préalable du chlorure de zinc au tétrazole fournit les meilleurs rendements obtenus jusqu'alors (**Tableau III.1**, entrée 6).

Enfin, nous avons voulu connaître l'impact sur le rendement de la réaction de l'utilisation d'iodure de zinc. Avec un rendement de 51 %, l'emploi de ce réactif plus coûteux que son homologue chloré est rapidement abandonné (**Tableau III.1**, entrée 7).

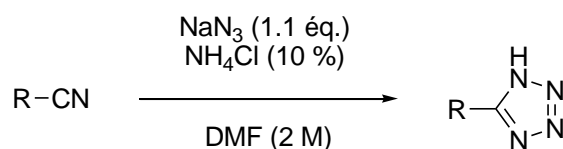
C'est en utilisant une quantité catalytique de chlorure de zinc (10 %) que les résultats sont les plus satisfaisants (**Tableau III.1**, entrée 8). Avec près de 80 % de rendement, ces conditions permettent de ne plus se soucier de l'ordre d'introduction et de mélanger l'adduit de Nef et le tétrazole dans le toluène avec la solution de zinc dans le THF. Le volume de THF est d'ailleurs réduit au minimum puisqu'on prélève 100 µL d'une solution de chlorure de zinc à 1M dans le THF.

Une fois les conditions optimisées mises au point, nous avons voulu étendre cette nouvelle réaction 3-composants à d'autres substrats de départ.

B. Résultats obtenus

Si le 5-phényltétrazole et le 5-méthyltétrazole sont des produits commerciaux, trois tétrazoles aromatiques et un tétrazole de type cinnamyle sont synthétisés à partir des nitriles correspondants et en présence d'azoture de sodium¹²⁸ (**Tableau III.2**).

¹²⁸ (a) Finnegan, W. G.; Henry, R. A.; Lofquist R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 3908. (b) McManus, J. M.; Herbst, R. M. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1462. (c) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7948.



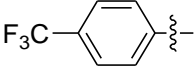
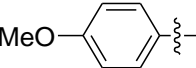
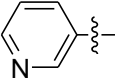
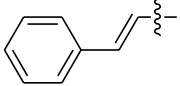
R =	Rendement
	93
	34
	48
	40

Tableau III.2 : Synthèse de tétrazoles à partir des nitriles correspondants.

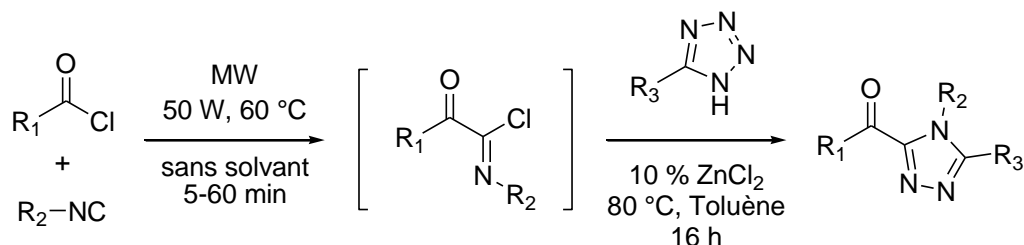
Ces hétérocycles ont ensuite été engagés dans la réaction à 3 composants en présence d'isonitriles et de chlorures d'acyle.

Les tétrazoles aromatiques donnent de bons résultats qu'ils soient riches ou appauvris en électrons (**Tableau III.3**, entrées 1 à 3). Le 3-pyridyltétrazole ne permet pas par contre d'obtenir le triazole désiré en raison d'un problème de solubilité (**Tableau III.3**, entrée 12). Un rendement plus faible est obtenu dans le cas des tétrazoles α,β -insaturés (**Tableau III.3**, entrées 4). Les tétrazoles aliphatiques se révèlent quant à eux non réactifs au sein de ce couplage et aucun produit ne peut être isolé (**Tableau III.3**, entrée 11). Une stabilisation de l'intermédiaire nitrilimine par le cycle aromatique ou la double liaison est peut-être à l'origine des résultats observés.

Les chlorures d'acyle aromatiques sont globalement efficaces (**Tableau III.3**, entrées 1, 6 et 7) mais les chlorures d'acyle aliphatiques sont les plus réactifs vis-à-vis des isonitriles et nécessitent des temps de réaction plus courts (quelques minutes sous irradiation par des micro-ondes). Malheureusement, ils fournissent des rendements médiocres (**Tableau III.3**, entrées 8, 9 et 10).

Enfin, l'homovératrylisonitrile s'avère moins efficace pour la formation de triazoles que le cyclohexylisonitrile même si la réaction de Nef est quantitative (**Tableau III.3**, entrées 5 et 10).

L'adduit de Nef ne peut même pas être isolé pour les isonitriles encombrés comme le *tert*-butylisonitrile sauf dans le cas du chlorure d'éthyle oxalate (**Tableau III.3**, entrée 13). Dans ce cas, c'est la réaction de Huisgen qui pose problème.



Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	Produit	Rendement
1	<i>p</i> -FPh	Cy	<i>p</i> -MeOPh	III.6	63 %
2	<i>p</i> -FPh	Cy	<i>p</i> -CF ₃ Ph	III.7	61 %
3	<i>p</i> -FPh	Cy	Cinnamyl	III.8	53 %
4	<i>p</i> -FPh	(CH ₂) ₂ Ar	Ph	III.9	23 %
5	<i>m</i> -MePh	Cy	Ph	III.10	58 %
6	<i>p</i> -MeOPh	Cy	Ph	III.11	36 %
7	(CH ₂) ₂ Ph	Cy	Ph	III.12	42 %
8	<i>i</i> -Pr	Cy	<i>p</i> -MeOPh	III.13	39 %
9	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₂ Ar	<i>p</i> -CF ₃ Ph	III.14	27 %
10	<i>p</i> -FPh	Cy	Me	-	-
11	<i>p</i> -FPh	Cy	3-pyridyl	-	-
12	<i>p</i> -FPh	<i>t</i> -Bu	-	-	-
13	CO ₂ Et	<i>t</i> -Bu	Ph	-	-

Ar = 3,4-diméthoxyphényle

Tableau III.3 : Résultats obtenus pour le couplage 3-composants.

Nous venons de mettre au point une nouvelle synthèse de 3-acyltriazaoles-4,5-disubstitués par une réaction 3-composants. Il existe cependant un grand nombre de synthèses de triazoles dans la littérature.

Les triazoles font partie de la famille des hydrazidines cycliques. En plus de deux atomes de carbone, ils peuvent être substitués soit sur l'atome d'azote de l'hydrazide (**Schéma III.30** - composé **III.16**) soit sur celui de l'amide (**Schéma III.30** - composé **III.17**).

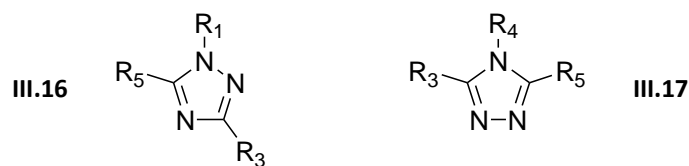


Schéma III.30 : 1,2,4-triazoles trisubstitués en position 1, 3 et 5 et 3, 4 et 5.

Par souci de clarté, nous allons aborder uniquement la synthèse des 1,2,4-triazoles substitués en position 3, 4 et 5 (type **III.17**, $R_3, R_4, R_5 \neq H$ – appelés simplement triazoles dorénavant). Ces triazoles suscitent d'ailleurs un intérêt grandissant dans l'industrie pharmaceutique comme le montre le nombre croissant de brevets déposés concernant ces composés¹²⁹ (**Schéma III.31**).

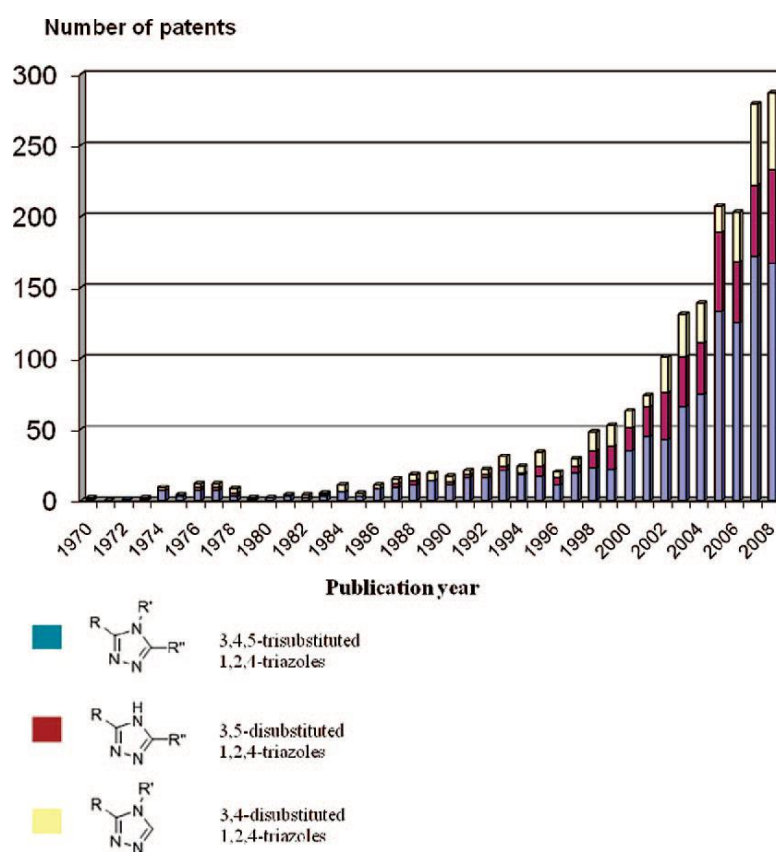


Schéma III.31 : Evolution du nombre de brevets déposés concernant les triazoles.

¹²⁹ Source Chem. Abstracts

Une liaison N-N est beaucoup plus difficile à former qu'une liaison C-N ou C=N, c'est pourquoi l'emploi de dérivés d'hydrazine s'est très vite répandu pour la synthèse de triazoles. Plus particulièrement, la synthèse de *N*-acylamidrazones s'est révélée être la clé de nombreuses synthèses de triazoles. En effet, en milieu acide ou basique, cette espèce cyclise pour donner l'hétérocycle désiré après perte d'une molécule d'eau (**Schéma III.32**).



Schéma III.32 : Cyclisation de *N*-acylamidrazones en triazoles en milieu acide.

Le **schéma III.33** permet de résumer les différentes voies d'accès aux triazoles comprenant la formation de *N*-acylamidrazones.

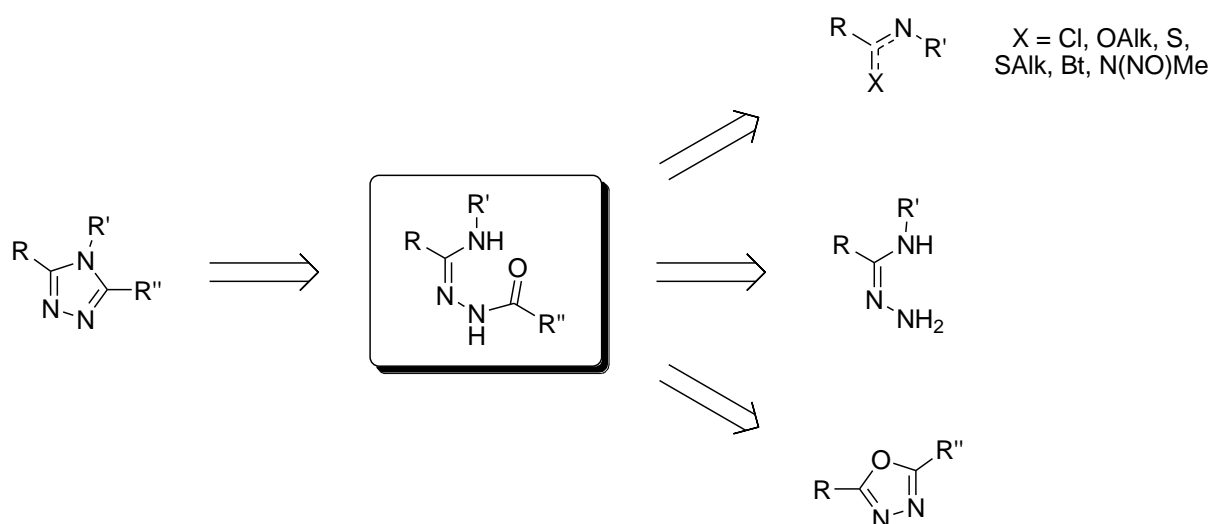


Schéma III.33 : Voies de synthèse existantes pour les triazoles.

L'emploi d'**amides** pour la synthèse de triazoles est largement répandu dans la littérature. Ces composés nécessitent cependant une activation et sont dans la majeure partie des cas transformés préalablement en chlorure d'imidoyle.

L'équipe de Lindström a récemment mis au point une méthode de synthèse de triazoles à partir d'acétamides et d'hydrazides¹³⁰. Après traitement de l'amide par le chlorure d'oxalyle, l'hydrazide est introduit dans le milieu pour donner le triazole avec de bons résultats. Aucune purification des intermédiaires n'est nécessaire, et dans la plupart des cas le produit peut être isolé par recristallisation (**Schéma III.34**).

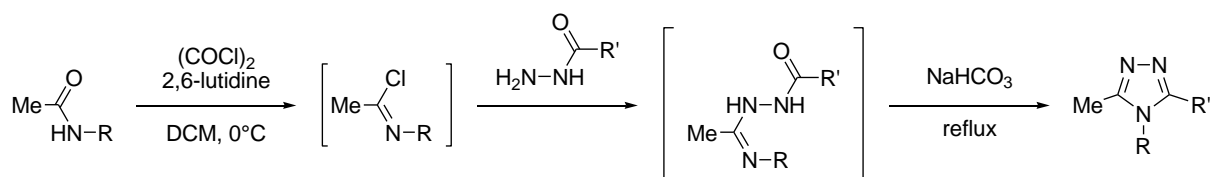


Schéma III.34 : Formation de triazoles par chloration d'amides.

Les *N*-acylamidrazones peuvent aussi être synthétisés à partir d'hydrazides et de thioamides^{131,132}.

Une stratégie alternative consiste à remplacer le chlorure d'imidoyl par un **imidate**^{133,134} ou son analogue soufré¹³⁵. L'avantage de cette méthode réside dans l'emploi d'un équivalent d'amide plus réactif et stable. Là encore, le *N*-acylamidrazone est formé après traitement en présence d'un hydrazide.

Il existe aussi d'autres équivalents de chlorure d'imidoyl ayant donné de bons résultats en présence d'hydrazides. Les *N*-méthyl-*N*-nitrosoamidines¹³⁶ ou les imidoylbenzotriazoles¹³⁷, obtenus à partir d'amides secondaires, de chlorure d'oxalyle, et de benzotriazoles en présence d'une base en sont des exemples (**Schéma III.35**).

¹³⁰ Lindström, J.; Johansson, M. H. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2217.

¹³¹ Hitotsuyanagi, Y.; Motegi, S.; Fukaya, H.; Takeya, K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3266.

¹³² (a) Boeglin, D.; Cantel, S.; Heitz, A.; Martinez, J.; Fehrentz, J.-A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4465. (b) Demange, L.; Boeglin, D.; Moulin, A.; Mousseaux, D.; Ryan, J.; Bergé, G.; Gagne, D.; Heitz, A.; Perrissoud, D.; Locatelli, V.; Torsello, A.; Galleyrand, J.-C.; Fehrentz, J.-A.; Martinez, J. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1939.

¹³³ Olson, S.; Aster, S. D.; Brown, K.; Carbin, L.; Graham, D. W.; Hermanowski-Vosatka A.; LeGrand, C. B.; Mundt, S. S.; Robbins, M. A.; Schaeffer, J. M.; Slossberg, L. H.; Szymonifka, M. J.; Thieringer, R.; Wright, S. D.; Balkovec, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4359.

¹³⁴ Ashton, W. T.; Catone, C. L.; Chang, L. C.; Hutchins, S. M.; Strelitz, R. A.; MacCoss, M.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Faust, K. A.; Chen, T.-B.; Bunting, P.; Schorn, T. W.; Kivlighn, S. D.; Siegl, P. K. S. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 591.

¹³⁵ Klingele, M. H.; Brooker, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3422.

¹³⁶ Fustero, S.; Gonzalez, J.; del Pozo, C. *Molecules* **2006**, *11*, 583.

¹³⁷ (a) Katritzky, A. R.; Khashab, N. M.; Kirichenko, N.; Singh, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9051. (b) Katritzky, A. R.; Cai, C.; Singh, S. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3375.

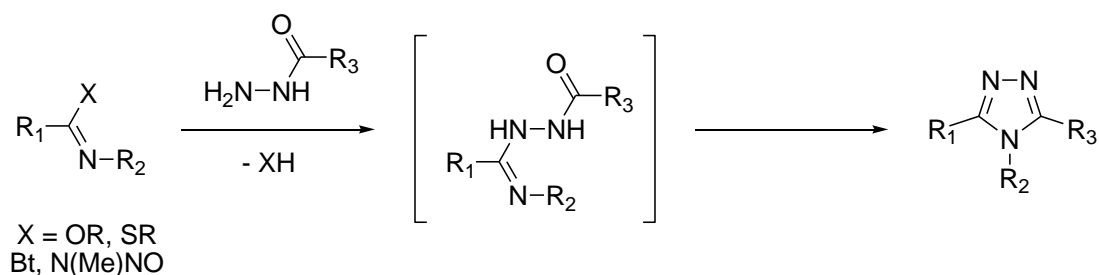


Schéma III.35 : Synthèse de triazoles d'équivalents de chlorure d'imidoyle.

Les *N*-acylamidrazones peuvent aussi être obtenus un acide carboxylique avec une amidrazone. Ce composé est généralement obtenu par condensation d'un amide et d'une hydrazine¹³⁸. D'autre part, une activation de l'acide carboxylique (formation d'un anhydride mixte¹³⁹, emploi d'anhydride) est nécessaire pour obtenir de bons rendements.

Une synthèse de triazoles α,β -insaturés **III.18** fut d'ailleurs proposée par l'équipe de Modzelewska-Banachiewicz¹⁴⁰ à partir d'amidrazones et d'anhydride maléique. Les deux réactifs sont placés deux jours à température ambiante dans l'éther éthylique pour obtenir le produit désiré avec des rendements compris entre 50 et 72 % après recristallisation (Schéma III.36).



Schéma III.36 : Formation de triazoles à partir d'amidrazones et d'anhydride maléique.

La synthèse de triazoles a pu être réalisée à partir de **1,3,4-oxadiazoles**. Le schéma **III.37** présente cette réaction ainsi que les intermédiaires possibles.

¹³⁸ Libman, D. D.; Slack, R. J. *Chem. Soc.* **1956**, 2253.

¹³⁹ Meanwell, N. A.; Romine, J. L.; Rosenfeld, M. J.; Martin, S. W.; Trehan, A. K.; Wright, J. J. K.; Malley, M. F.; Gougoutas, J. Z.; Brassard, C. L.; Buchanan, J. O.; Federic, M. E.; Fleming, J. S.; Gamberdella, M.; Hartl, K. S.; Zavoico, G. B.; Seiler, S. M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3884.

¹⁴⁰ (a) Modzelewska-Banachiewicz, B.; Banachiewicz, J.; Chodkowska, A.; Jagiello-Wojtowicz, E.; Mazur, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 873. (b) Ziegler-Borowska, M.; Ucherek, M.; Kutkowska, J.; Mazur, L.; Modzelewska-Banachiewicz, B.; Kędziera, D.; Kaczmarek-Kędziera, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2951.

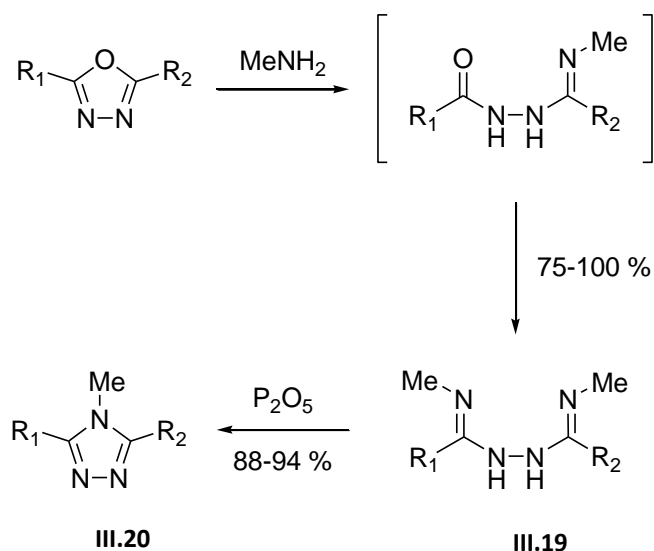


Schéma III.37 : Synthèse de triazoles à partir d'oxadiazoles.

En effet, l'intermédiaire **III.19** a pu être isolé dans le cas de la réaction du 2,5-bis(trifluorométhyl)-1,3,4-oxadiazole avec la méthylamine¹⁴¹. La synthèse de bistrizoles agissant sur l'adrénomodulline à partir de bisoxadiazoles et de benzylamine fut récemment proposée¹⁴².

Une réaction à trois composants entre une amine primaire, un hydrazide et des acétals du DMF a été récemment publiée par le groupe de Stocks¹⁴³. L'hydrazide et l'acétal forment tout d'abord l'intermédiaire **III.21** dont le groupement diméthylamino est déplacé par attaque de l'amine primaire. L'acylamidrazone ainsi formé cyclise enfin par catalyse acide (Schéma III.38).

¹⁴¹ Brown, H. C.; Cheng, M. T. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3240.

¹⁴² Garcia, M. A.; Martin-Santamaria, S.; Cacho, M.; Moreno de la Llave, F.; Julian, M.; Martinez, A.; De Pascual-Teresa, B.; Ramos, A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4068.

¹⁴³ Stocks, M. J.; Cheshire, D. R.; Reynolds, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2969.

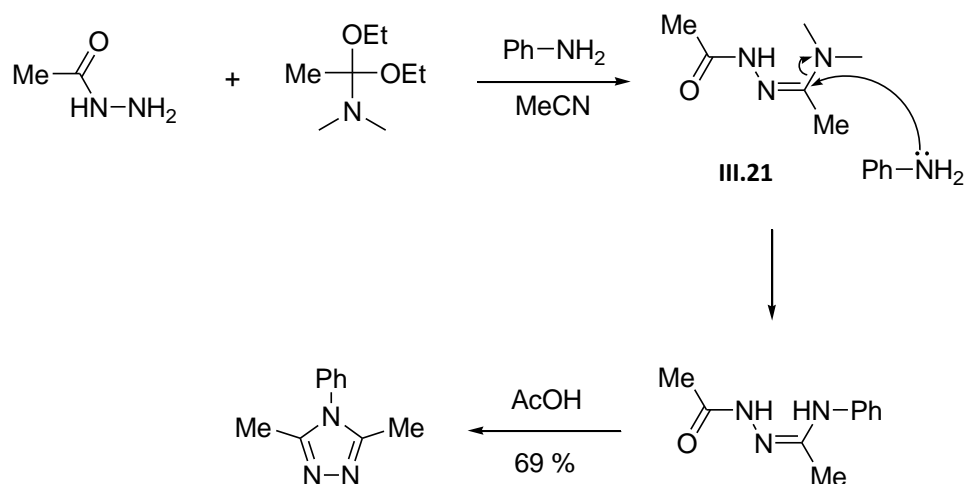


Schéma III.38 : Synthèse de triazoles par couplage 3-composants.

Cette synthèse monotope convergente permet d'obtenir rapidement une grande variété de triazoles. D'autres synthèses similaires ont d'ailleurs été proposées¹⁴⁴.

S'il existe des méthodes alternatives, les dérivés d'hydrazine sont les réactifs les plus utilisés pour synthétiser efficacement les triazoles. En présence de plusieurs équivalents de chlorure d'imidoyle (formés *in situ*, imidates, etc...), ils permettent d'isoler l'hétérocycle à cinq chaînons avec de bons rendements.

Nous avons vu lors de notre étude qu'il existait une voie de synthèse de triazoles acylés en position 3 en quatre étapes impliquant la formation du triazole C-H intermédiaire et son acylation (**Schéma III.26**). Cependant, il n'existe pas à notre connaissance de stratégie permettant de former des 3-acyltriazaoles 4,5-disubstitués à partir de composés acycliques.

¹⁴⁴ (a) Vanden Eynde, J. J.; Estievenart, L.; Van Haverbeke, Y. *Heterocycl. Commun.* **2000**, *6*, 415. (b) Brown, A.; Brown, L.; Ellis, D.; Puhalo, N.; Smith, C. R.; Wallace, O.; Watson, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4278.

Nous avons mis au point une nouvelle voie de synthèse de 3-acyl-1,2,4-triazoles-4,5-disubstitués en couplant les réaction de Nef et Huisgen. L'activation de l'adduit de Nef par une quantité catalytique de chlorure de zinc permet de réduire la formation de produits secondaires.

Cette réaction 3-composants est un nouvel exemple d'interaction intermoléculaire avec un adduit de Nef.

Contrairement aux synthèses de triazoles similaires déjà décrites, ce mode opératoire nécessite une unique purification. La mise en place d'une fonction cétone en position 3 fait aussi partie des avantages de cette nouvelle réaction 3-composants.

Chapitre 4 :

Nouvelle voie de synthèse de pyrrolo[2,3-d]pyrimidines

Une partie de ce chapitre a fait l'objet d'une publication :

El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Wagschal, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5343-5346.

La mise au point de nouvelles transformations consécutives à la synthèse d'adduits de Ugi est le principal thème de recherche des IMCRs. Un degré de complexité supplémentaire peut ainsi être atteint grâce à ces post-condensations.

Nous allons étudier dans cette partie une nouvelle transformation d'adduits d'Ugi-Smiles. Cette synthèse de pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines fait intervenir l'attaque d'un énolate sur un alcyne en exploitant l'acidité de l'atome d'hydrogène en α de la fonction amide (**Schéma IV.1**).

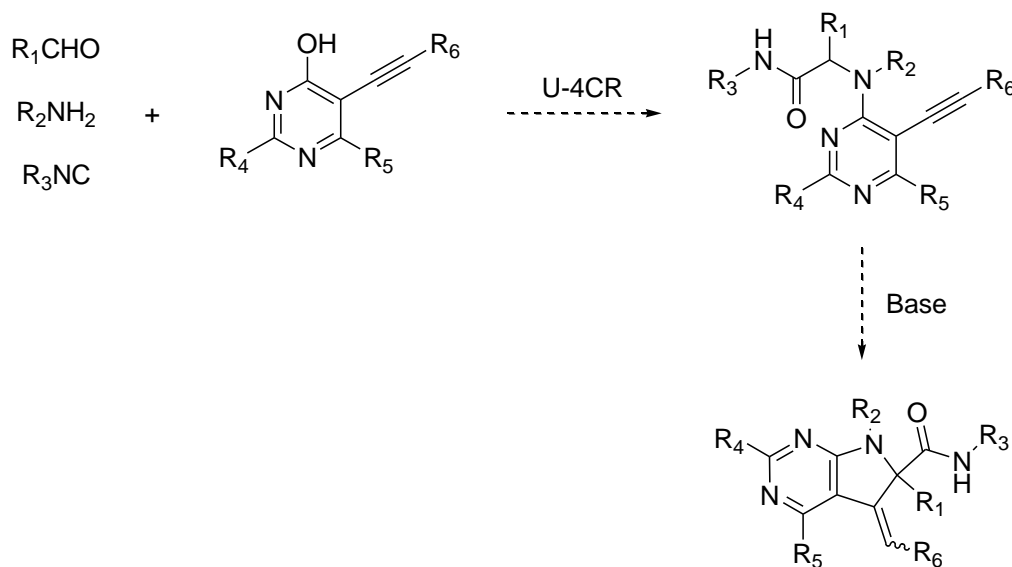


Schéma IV.1 : Projet de synthèse de pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines.

Après un rappel bibliographique sur les additions d'énolates sur des triples liaisons, nous verrons qu'il existe peu d'exemples de post-condensations faisant intervenir l'acidité du proton en position α de l'amide d'adduits de Ugi. Nous présenterons ensuite nos travaux sur la mise au point de cette nouvelle cascade Ugi-Smiles/Sonogashira/Cyclisation.

I. Bibliographie

A. Additions intramoléculaires d'énolates sur un alcyne

Dans le cadre de notre étude, nous nous limiterons à des exemples d'additions intramoléculaires d'énolates sur des triples liaisons substituées par des groupements alkyles ou aryles. Les additions de Michael sur des triples liaisons ne seront pas abordées¹⁴⁵.

1. Enolates

Dans le but de synthétiser des dérivés pipéridiniques, Rapoport et son groupe ont tenté de former le cycle à six chaînons *via* une addition de Michael intramoléculaire entre un énolate d'ester et une amide α,β -acétylénique¹⁴⁶. Cependant, seul le cycle à cinq chaînons résultant d'une cyclisation de type 5-*exo* est observé (**Schéma IV.2**).

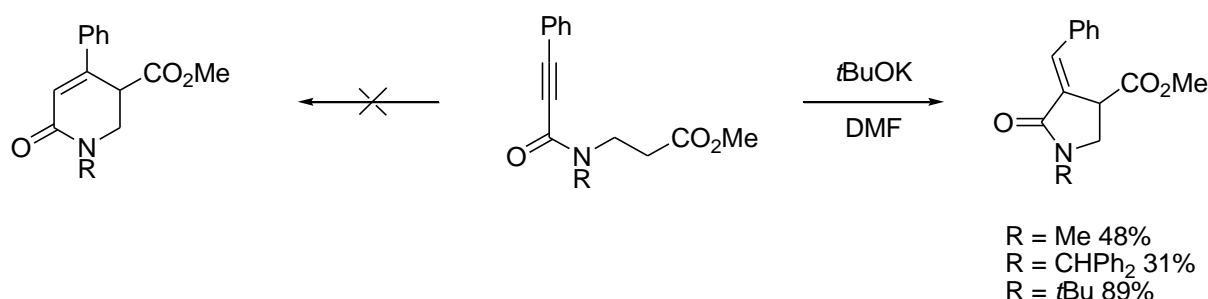


Schéma IV.2 : Synthèse de pyrrolidinones substituées à partir d'ynamides.

Le groupe de Cacchi a proposé nombreuses synthèses d'hétérocycles par cyclisation sur une aniline substituée en position *ortho* par un alcyne. En effet, des indoles acylés en position 2 ont été

¹⁴⁵ Pour des exemples sélectionnés : (a) Trost, B. M.; Shuey, C. D.; DiNinno, F. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1284. (b) Lavallée, J.-F.; Berthiaume, G.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5455. (c) Corey, E. J.; Su, W.-G. *Tetrahedron* **1988**, *29*, 3423. (d) Cook, J. H.; Barzya, J.; Brennan, C.; Lowe, D.; Wang, Y.; Redman, A.; Scott, W. J.; Wood, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1525.

¹⁴⁶ Rosenberg, S. H.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3979.

obtenus par traitement en milieu basique d'*o*-alcynyltrifluoroacétanilides en présence de dérivés carbonyles α -halogénés¹⁴⁷ (Schéma IV.3).

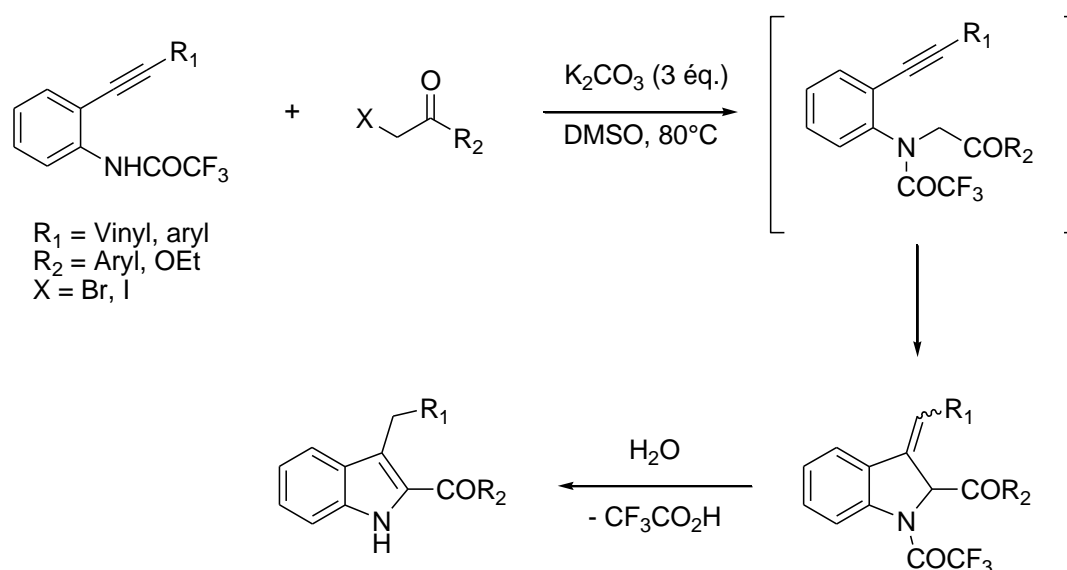


Schéma IV.3 : Synthèse d'indoles.

Le même groupe a synthétisé des quinoléines polysubstituées à partir de 2-alcynylanilines et d' α,β -yrones en présence d'un équivalent de carbonate de césium¹⁴⁸. L'énaminone intermédiaire attaque la liaison triple via une cyclisation de type 6-*exo* et le produit final est obtenu après isomérisation (Schéma IV.4).

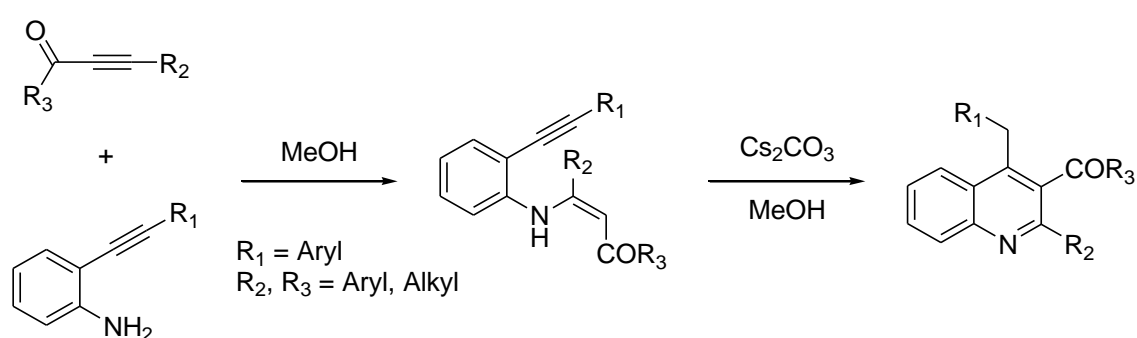


Schéma IV.4 : Synthèse de quinoléines substituées à partir d'*o*-alcynylanilines et d'yrones.

¹⁴⁷ Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Synlett* **2000**, 647.

¹⁴⁸ Bernini, R.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Filisti, E.; Sferrazza, A. *Synlett* **2009**, 1245.

Knochel et *al.* ont montré que les anions engendrés à partir de nitriles benzyliques en présence d'hydroxyde de césium peuvent s'additionner sur des liaisons triples¹⁴⁹. Dans ce cas, une quantité catalytique suffit pour obtenir de bons rendements. Les alcynes donnent des oléfines de type *E* avec une excellente diastéréosélectivité (*E/Z* > 99 :1). On notera que dans le cas du triméthylsilylacétylène, on isole uniquement le produit désilylé (**Schéma IV.5**).

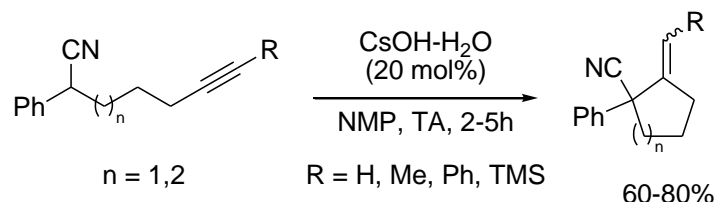


Schéma IV.5 : Synthèse de cyclopentanes présentant une double liaison *exo*-cyclique.

2. Anions issus de sulfones

Les additions intramoléculaires de carbanions engendrés par addition d'alcoolates propargyliques sur des sulfones insaturées ont été appliquées à la synthèse de tétrahydrofuranes substitués¹⁵⁰. Cette cycloaddition 5-*exo* présente un très haut degré de stéréosélectivité puisqu'un seul diastéroisomère est isolé (**Schéma IV.6**).

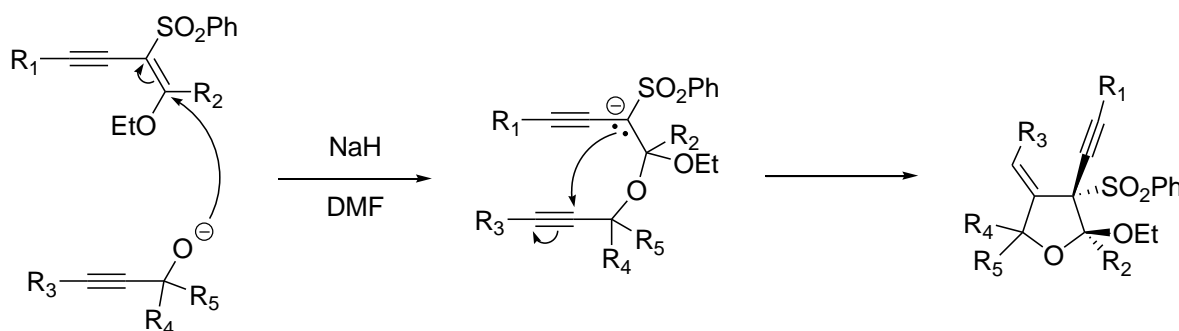


Schéma IV.6 : Synthèse d'*exo*-méthylènesulfonyltétrahydrofuranes.

¹⁴⁹ Koradin, C.; Rodriguez, A.; Knochel, P. *Synlett* **2000**, 1452.

¹⁵⁰ Yoshimatsu, M.; Murase, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 4427–4431.

Une stratégie similaire a permis la synthèse de tétrahydrofuranes substitués¹⁵¹. Cette fois, un groupement nitro est utilisé pour stabiliser la charge négative due à l'attaque de l'ion alcoolate (**Schéma IV.7**). Cette réaction peut être étendue aux amines propargyliques pour la synthèse de 3-méthylène-pyrrolidines. Là encore, on observe une excellente diastéréosélectivité.

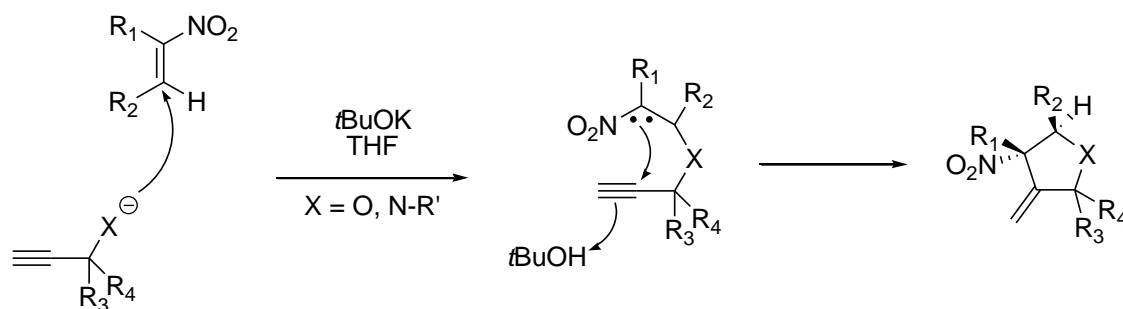


Schéma IV.7 : Synthèse d'exo-méthylènesulfonyltétrahydrofuranes.

L'addition d'énolates sur des alcynes a ainsi permis de synthétiser une multitude d'hétérocycles. Les dérivés carbonylés, les sulfones mais aussi les groupements nitro rendent ces réactions de cyclisation possibles en stabilisant l'intermédiaire réactionnel formé.

Le couplage Ugi-Smiles permet d'atteindre des structures possédant à la fois une fonction carbonyle et une triple liaison. Lorsque le partenaire carbonyle est un aldéhyde, la structure générale des adduits de Ugi comporte une liaison C-H peptidique située en α d'un amide. On peut donc imaginer la génération d'un énolate à cette position susceptible de conduire à la formation d'une liaison carbone-carbone par cyclisation sur l'alcyne (**Schéma IV.8**).

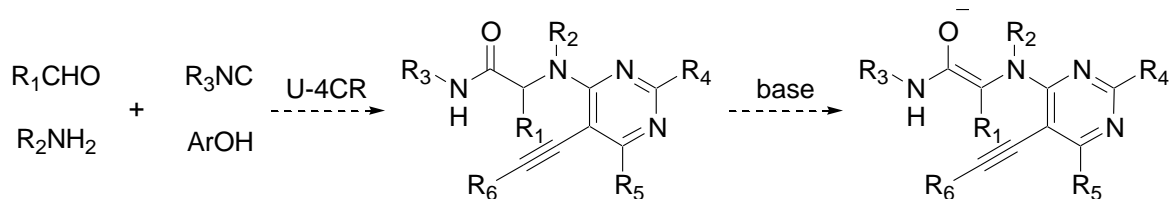


Schéma IV.8 : Formation possible d'un énolate sur un adduit de Ugi présentant une triple liaison.

¹⁵¹ Dumez, E.; Rodriguez, J.; Dulcère, J.-P. *Chem. Commun.* **1997**, 1831.

B. Post-condensations sur des adduits de Ugi avec additions d'énolates

Marcaccini et son équipe ont travaillé sur la synthèse d'hétérocycles en engageant l'acide chloroacétique dans une réaction de Ugi et en traitant le produit obtenu par une base. Il fut démontré que la nature de l'aldéhyde influe directement sur l'anion généré. En effet, lorsque le cinnamaldéhyde est engagé dans la réaction multicomposants, le produit obtenu est déprotoné en α de l'amide par la potasse alcoolique. Le groupe de Marcaccini a donc proposé une nouvelle synthèse de β -lactames en piégeant cet anion stabilisé de façon intramoléculaire¹⁵² (Schéma IV.9).

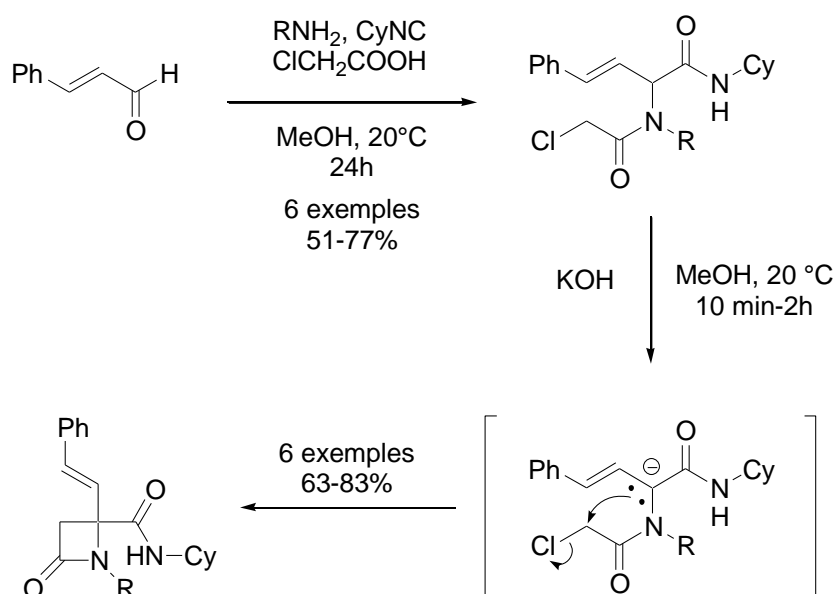


Schéma IV.9 : Synthèse de β -lactames par substitution nucléophile intramoléculaire.

Le groupe de Ivachtchenko a récemment synthétisé plusieurs isoindolines par une stratégie similaire¹⁵³. L'acide benzoïque utilisé dans la réaction multicomposants présente un atome de fluor (ou de chlore) et un groupement nitro pour activer l'électrophilie du noyau aromatique. Placé en présence de triéthylamine, l'adduit de Ugi est déprotoné sur le carbone en α de l'amide. L'hétérocycle isolé est obtenu après une substitution nucléophile aromatique (Schéma IV.10). Prés d'une trentaine d'aldéhydes aromatiques ou α,β -insaturés ont été testés et seuls les substrats suffisamment activés permettent d'obtenir le produit cyclique. Par exemple, de bons résultats sont obtenus dans le cas des

¹⁵² Bossio, R.; Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2519.

¹⁵³ Trifilenkov, A. S.; Ilyin, A. P.; Kysil, V. M.; Sandulenko, Y. B.; Ivachtchenko, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2563.

pyridines carboxaldéhydes et des trifluorobenzaldéhydes, alors que le benzaldéhyde et son dérivé bromé en position *ortho* ne conduisent qu'à des traces du produit désiré.

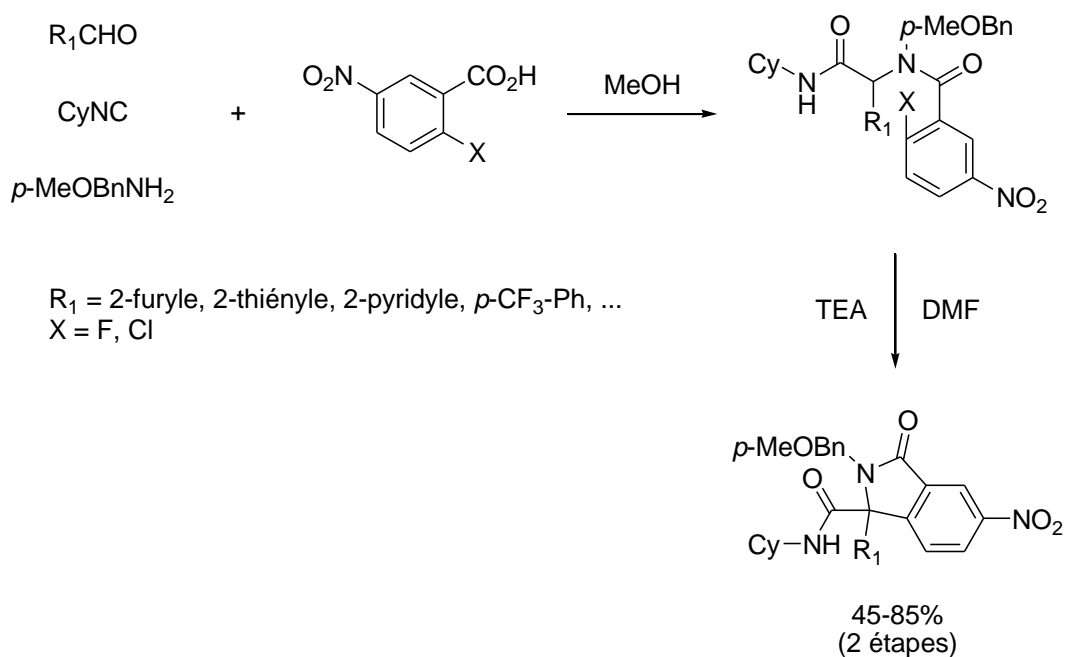


Schéma IV.10 : Isoindolones obtenues par traitement en milieu basique d'un adduit de Ugi.

Devant le potentiel synthétique lié à l'activation de la liaison C-H peptidique des adduits de Ugi, nous avons voulu savoir si ce type de réactivité pouvait être étendu aux produits de Ugi-Smiles.

II. Nouvelle synthèse de pyrrolo[2,3-d]pyrimidines

Une cascade pallado-catalysée conduisant à la synthèse de plusieurs systèmes tricycliques a récemment été publiée dans notre laboratoire¹⁵⁴ (**Schéma IV.11**). Cette transformation exploite le fait qu'une base faible suffit à former l'énolate en position α de l'amide si un aldéhyde aromatique est engagé dans le couplage de Ugi-Smiles. De plus, en utilisant l'homoallylamine comme amine de départ et en présence d'une quantité catalytique de complexe de palladium, l'énolate formé peut s'additionner sur la double liaison. L'intermédiaire obtenu est alors piégé par le noyau aromatique pour conduire aux structures tricycliques observées.

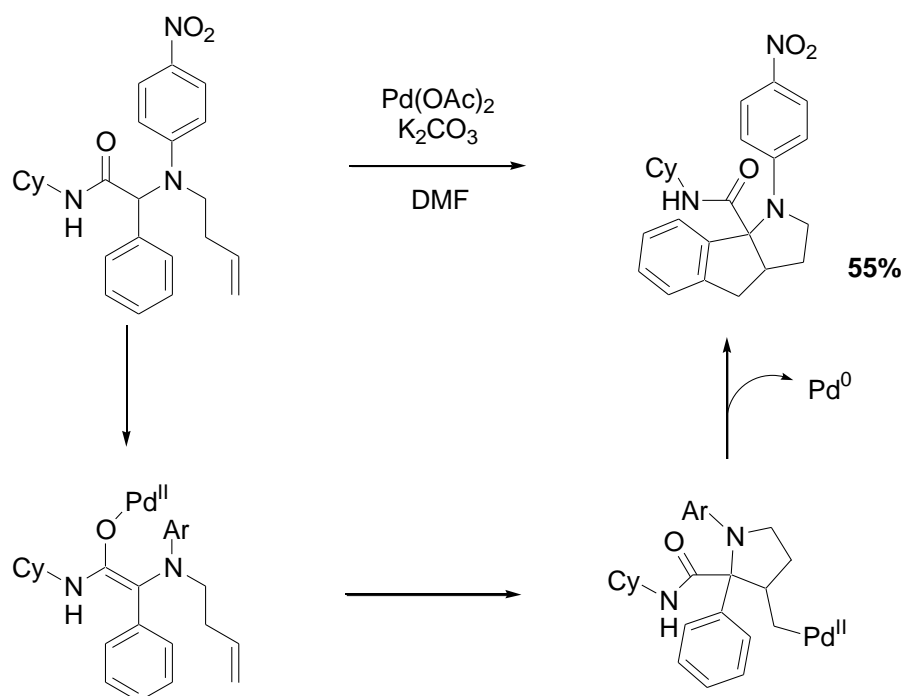


Schéma IV.11 : Formation de tricycles par une cascade catalysée par du palladium (II).

Ainsi, il est possible de générer un anion en position α de l'amide dans un adduit de Ugi-Smiles dans le cas d'aldéhydes aromatiques. Cette espèce est de plus capable de s'additionner sur des systèmes insaturés. Nous avons donc cherché à étendre ce type de réactivité à d'autres adduits de Ugi-Smiles obtenus à partir de produits de départ comportant d'autres systèmes insaturés.

¹⁵⁴ El Kaïm, L.; Gamez-Montaño, R.; Grimaud, L.; Ibarra-Rivera, T. *Chem. Commun.* **2008**, 1350.

A. Aldéhydes aromatiques

Nous avons donc cherché d'autres partenaires présentant des systèmes insaturés et pouvant réagir dans le couplage à quatre composants. La nature aromatique de l'aldéhyde étant imposée pour faciliter la formation de l'énolate, nous avons choisi de fonctionnaliser le partenaire phénol, spécificité du couplage de Ugi-Smiles. De plus, son noyau aromatique permet l'installation de systèmes insaturés par couplage organométallique sur les dérivés halogénés. En particulier, la réaction de Sonogashira¹⁵⁵ donnerait accès à des hétéroaromatiques substitués par un groupe alcynyle dont il serait intéressant de connaître la réactivité au sein d'un couplage de Ugi-Smiles.

Ainsi, la mise de place d'une liaison triple sur laquelle l'énolate formé pourrait s'additionner de manière intramoléculaire a alors été envisagée et le schéma rétrosynthétique suivant fut proposé :

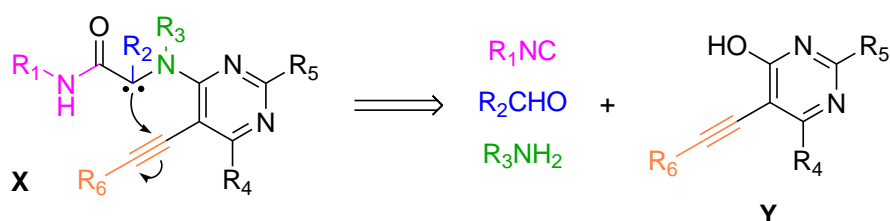


Schéma IV.12 : Projet de synthèse de bicycles azotés.

Le produit **X** présentant une triple liaison peut être obtenu en faisant réagir l'alcynylpyrimidin-4-ol **Y** directement au sein de la réaction Ugi-Smiles (**Schéma IV.12**).

Il existe quelques pyrimidin-4-ols commerciaux comme le 2-isopropyl-4-méthylpyrimidin-4-ol. Sa iodation en position 5 fut effectuée en présence d'iode et d'une base telle que le carbonate de potassium¹⁵⁶ (**Schéma IV.13**).

¹⁵⁵ Pour une revue récente : Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874.

¹⁵⁶ Elokdah, H. M.; Friedrich, G. S.; Chai, S. Y.; Harrison, B. L.; Primeau, J.; Chlenov, M.; Crandall, D. L. *Bioorganic & Medicinal Lett.* **2002**, *12*, 1967.

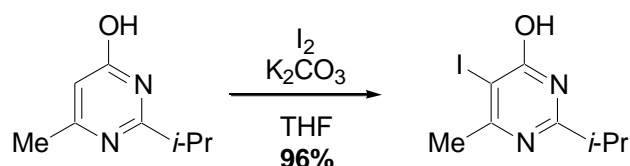


Schéma IV.13: Synthèse d'iodyrimidin-4-ol.

La synthèse de 5-alcynylpyrimidin-4-ol par un couplage de Sonogashira dans le cadre d'une synthèse de furo[2,3-d]pyrimidines fut récemment décrite¹⁵⁷ (Schéma IV.14).

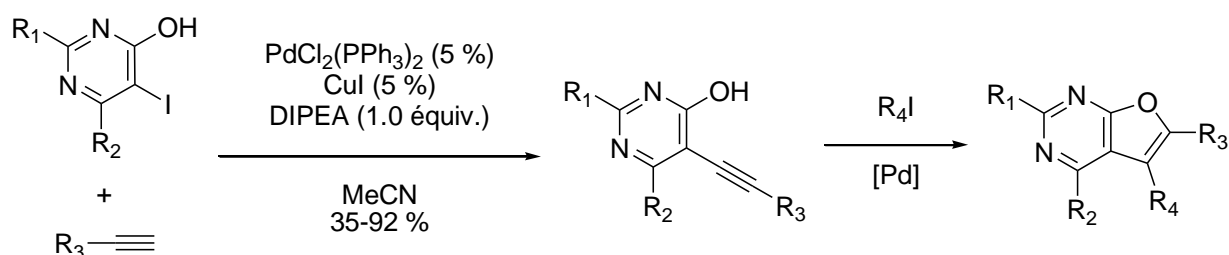


Schéma IV.14 : Synthèse de furo[2,3-d]pyrimidines d'alcynylpyrimidin-4-ol.

Nous avons donc utilisé les mêmes conditions dans notre premier essai (Schéma IV.15).

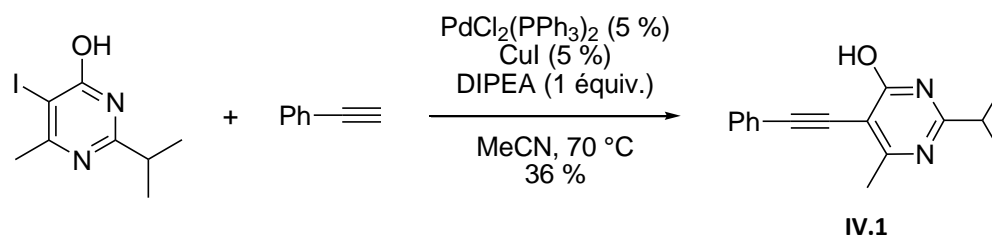
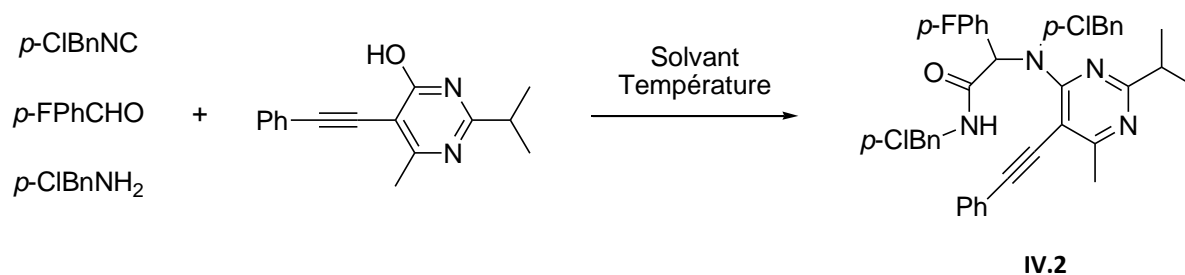


Schéma IV.15 : Synthèse d'alkynylpyrimidin-4-ol par couplage de Sonogashira.

Le premier essai de couplage réalisé dans les conditions générales du couplage Ugi-Smiles a permis d'isoler le produit désiré avec un rendement très faible de 7 % (Tableau IV.1, Entrée 1). Lorsque la réaction est concentrée et chauffée à 110 °C dans le toluène pendant cinq jours, le rendement obtenu atteint 18 % (Tableau IV.1, Entrée 2).

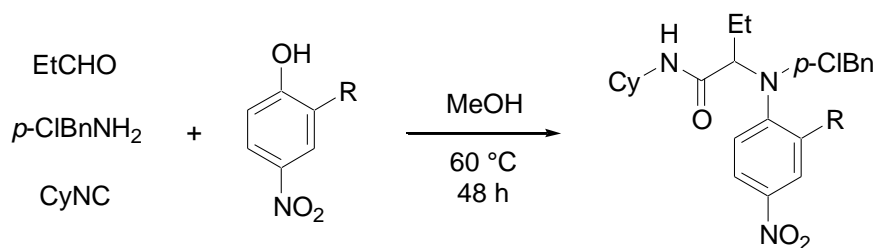
¹⁵⁷ Liu, Z.; Li, D.; Li, S.; Bai, D.; He, X.; Hu, Y. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1931.



Entrée	Solvant	Température	Concentration	Temps de réaction	Rdt
1	MeOH	60 °C	1M	3 jours	7 %
2	Toluène	110°C	3M	5 jours	18 %

Tableau IV.1 : Premiers essais pour le couplage Ugi-Smiles avec le 5-alkynylpyrimidin-4-ol.

La présence de la triple liaison à cette position de l'hétérocycle a visiblement influencé l'issue du couplage. Or, des études précédemment réalisées au laboratoire ont montré une forte dépendance du rendement par rapport au substituant de la position *ortho* du phénol pour le couplage Ugi-Smiles¹⁵⁸.



Entrée	R	Rdt
1	Me	-
2		-
3	MeO	62
4	Cl	95
5		88

Tableau IV.2 : Résultats obtenus pour le couplage Ugi-Smiles de *para*-nitrophénols *ortho* substitués.

¹⁵⁸ El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. J. *Org. Chem.* **2007**, 72, 4169.

Ainsi, lorsque la position *ortho* du *para*-nitrophénol est substituée par un groupement alkyle, tel qu'un méthyle ou allyle, aucun produit de couplage ne peut être isolé (**Tableau IV.2**, entrées 1 et 2). Ces observations pourraient faire penser à une gêne stérique mais il s'avère que les phénols appauvris possédant un atome de chlore, un groupement méthoxy ou une base de Mannich fournissent tous trois de bons rendements (**Tableau IV.2**, entrées 3, 4 et 5). Ces résultats suggèrent que la présence d'un hétéroatome en *ortho* du phénol peut se révéler cruciale pour que le couplage soit efficace. Une étude théorique en cours au laboratoire a montré que dans ce cas, il existe une stabilisation de l'imidate correspondant à l'énergie d'une liaison hydrogène¹⁵⁹ (**Schéma IV.16**).

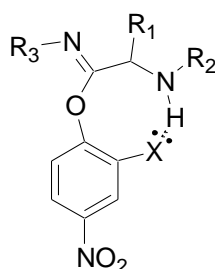


Schéma IV.16 : Stabilisation de l'imidate par liaison hydrogène entre l'amine et un hétéroatome.

On retrouve d'ailleurs un effet similaire avec les phénols appauvris iodés en position 2 qui ont pu être employés avec succès au sein d'un couplage de Ugi-Smiles¹⁶⁰.

Nous avons donc choisi d'incorporer la triple liaison après le couplage multicomposants en tirant profit de la présence d'un atome d'iode sur le pyrimidin-4-ol de départ (**Schéma IV.17**).

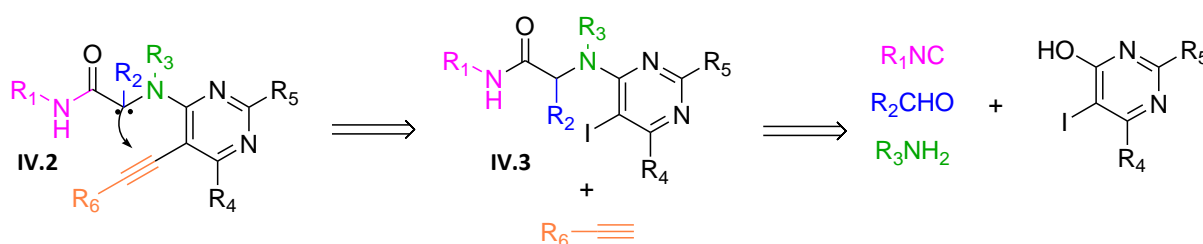


Schéma IV.17 : Rétrosynthèse alternative de bicycles azotés.

¹⁵⁹ Thèse Nicolas Chéron

¹⁶⁰ El Kaim, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3417.

En présence de la *p*-chlorobenzylamine, du *p*-chlorobenzylisonitrile et du *p*-fluorobenzaldéhyde, le 5-iodo-2-isopropyl-4-méthylpyrimidin-4-ol conduit au produit **IV.3** avec un rendement de 65 % après trois jours à 60°C dans le méthanol (**Schéma IV.18**).

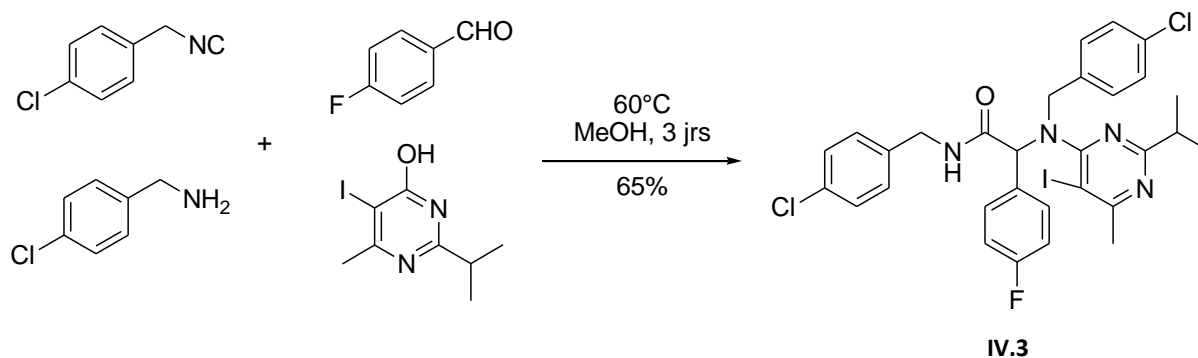


Schéma IV.18 : Premier essai pour le couplage Ugi-Smiles avec une pyrimidine iodée et un aldéhyde aromatique.

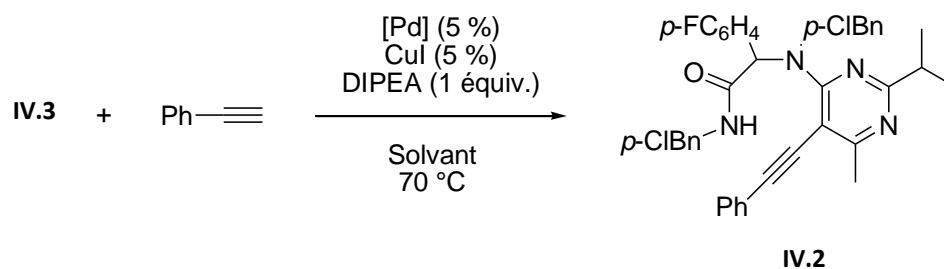
Nous avons cherché à améliorer ce rendement en utilisant les méthodes ayant donné de bons résultats lors de l'optimisation du couplage Ugi-Smiles (**Tableau IV.3**).

Solvant	Température	Concentration	Temps de réaction	Additif	Rendement
MeOH	60 °C	3M	3 jours	-	44 %
-	60 °C	-	3 jours	-	-
Toluène	100°C	1M	3 jours	NH ₄ Cl	36 %

Tableau IV.3 : Résultats de l'optimisation du couplage Ugi-Smiles pour le composé IV.3.

Malheureusement, ces différents essais n'ayant pas donné de meilleurs résultats, nous avons donc conservé les conditions initiales.

Après avoir essayé plusieurs solvants (DMF, THF), PdCl₂(PPh₃)₂ dans l'acétonitrile s'avère le système catalytique le plus efficace pour le couplage de Sonogashira (**Tableau IV.4**).



Solvant	[Pd]	Rendement
THF	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	43
DMF	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	53
MeCN	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	65

Tableau IV.4 : Résultats de l'optimisation du couplage de Sonogashira pour le produit IV.2.

Nous avons alors pu commencer les essais de cyclisation sur l'adduit de Ugi-Smiles. Le premier essai a été réalisé avec une quantité stœchiométrique de DBU dans l'acétonitrile. Au bout de deux heures, il n'y a plus de traces du produit de départ par CCM et une chromatographie sur gel de silice permet d'isoler deux isomères avec un rendement respectif de 29% et 59% (Schéma IV.19).

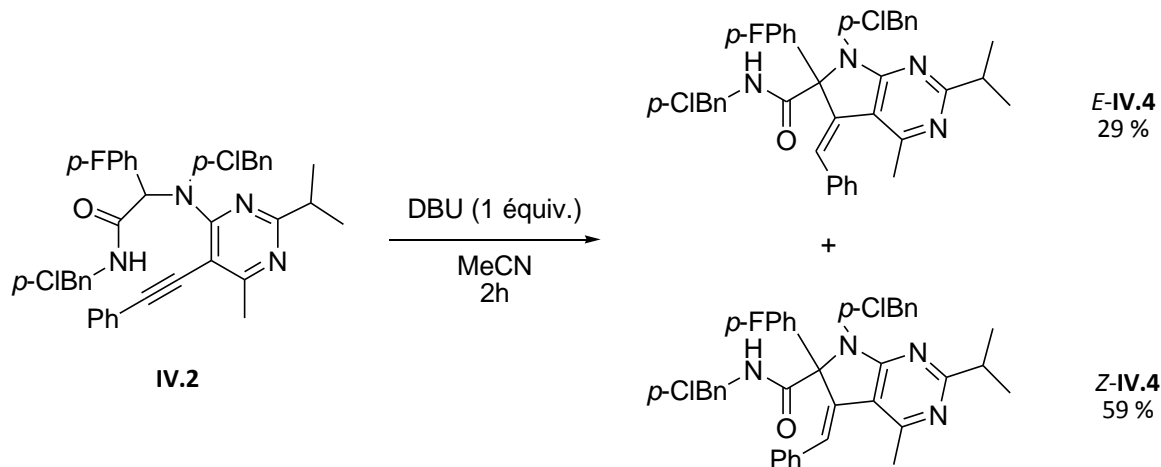


Schéma IV.19 : Premier essai de cyclisation sur le produit IV.2.

Les structures de *E*-IV.4 et *Z*-IV.4 ont été confirmées grâce aux spectres RMN et leur stéréochimie respective a pu être déterminée par une expérience NOESY. Dans le cas de l'isomère majoritaire, on observe une corrélation entre le proton éthylénique et les protons du groupement méthyle de la pyrimidine (Schéma IV.20).

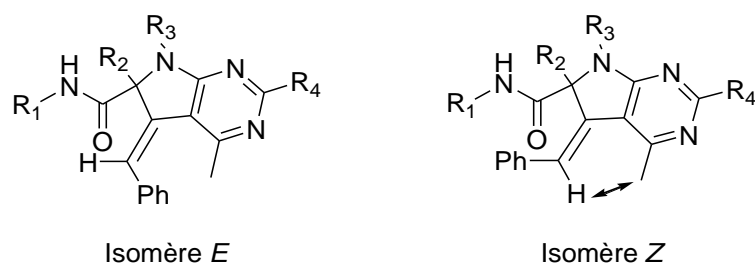
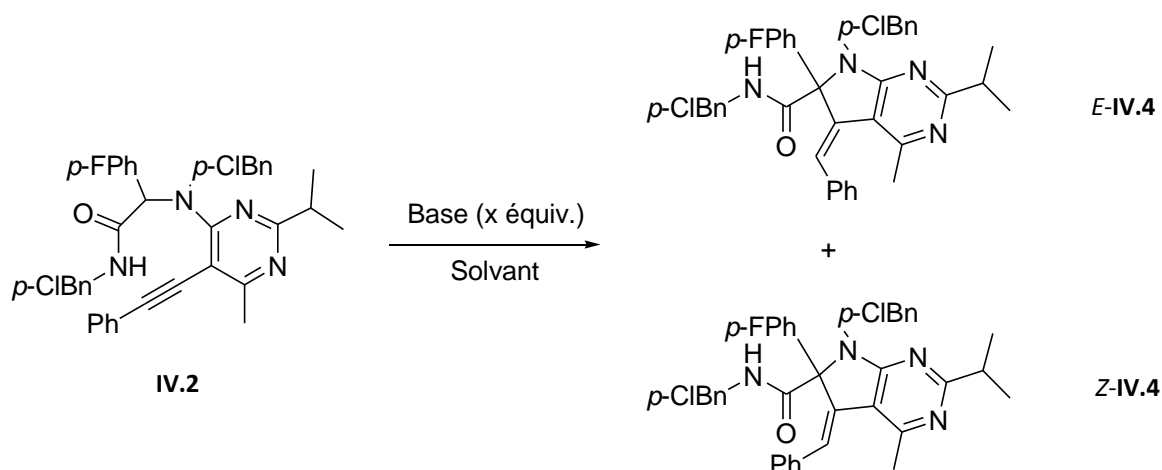


Schéma IV.20 : Structures des deux diastéréoisomères obtenus à partir de IV.2.

Nous avons ensuite testé d'autres bases et conditions opératoires. En remplaçant l'acétonitrile par le méthanol, la cyclisation conduit exclusivement à l'isomère Z (**Tableau IV.5**, Entrée 2). Cependant, un équivalent de *tert*-butanolate de potassium dans le THF donne majoritairement l'isomère E avec un rapport E/Z de 4 pour 1 (**Tableau IV.5**, Entrée 3). Le même composé majoritaire est isolé dans le cas du DBU dans le THF mais avec une sélectivité moins bonne (**Tableau IV.5**, Entrée 4). Enfin, la triéthylamine n'est pas assez basique pour déprotoner ce type de substrat et ce même en augmentant les temps de réaction et la température (**Tableau IV.5**, Entrées 5 et 6).

Ces résultats ont pu être améliorés en utilisant une quantité catalytique de base (10 %). En effet, dans le cas du système DBU/MeOH, on obtient l'isomère Z avec un rendement de 91% (**Tableau IV.5**, Entrée 8). L'isomère E peut quant à lui être isolé avec un rendement de 80% en employant 10% de *tert*-butanolate de potassium dans le THF. Dans ces conditions, l'isomère Z est isolé avec un rendement de 20 % (**Tableau IV.5**, Entrée 9).



Entrée	Base	Solvant	Equiv.	Temp.	Tps (min)	Ratio E:Z	Rdt E	Rdt Z	Rdt total
1	DBU	MeCN	1	70°C	120	2:1	59	29	88
2	DBU	MeOH	1	reflux	120	<5:95	0	78	78
3	tBuOK	THF	1	reflux	120	4:1	67	16	83
4	DBU	THF	1	reflux	60	2:1	66	34	100
5	TEA	THF	1	reflux	240	pas de réaction		-	
6	TEA	THF	1	110°C (MW)	15	pas de réaction		-	
7	DBU	MeCN	0.1	70°C	60	1.5:1	60	40	100
8	DBU	MeOH	0.1	reflux	60	<5:95	0	91	91
9	tBuOK	THF	0.1	reflux	60	4:1	80	20	100

Tableau IV.5 : Résultats de l'optimisation pour la cyclisation du produit en milieu basique.

On remarquera qu'aucune trace du produit de cyclisation 6-endo n'a pu être trouvée (Schéma IV.21).

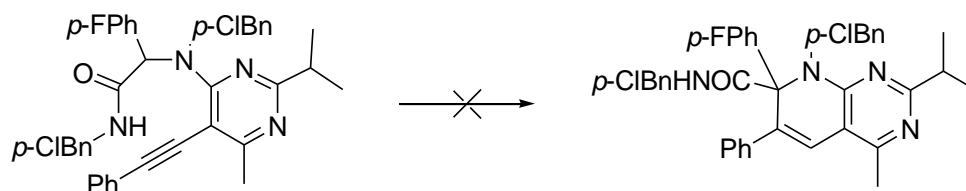


Schéma IV.21 : Produit de cyclisation 6-endo.

Nous avons ensuite cherché à étendre cette voie de synthèse de 5-benzylidènepyrrolo[2,3-d]pyrimidines à d'autres substrats.

Nous avons tout d'abord synthétisé un autre pyrimidin-4-ol non commercial, le 2-phényl-4-méthylpyrimidin-4-ol, en chauffant la benzamidine en présence du 3-oxobutanoate d'éthyle et d'éthanolate dans l'éthanol au reflux. On conserve le même mode opératoire que précédemment pour l'iodation de ce composé (Schéma IV.22).

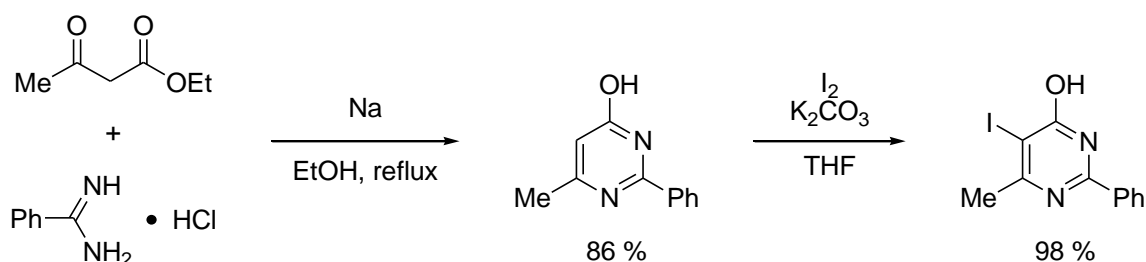
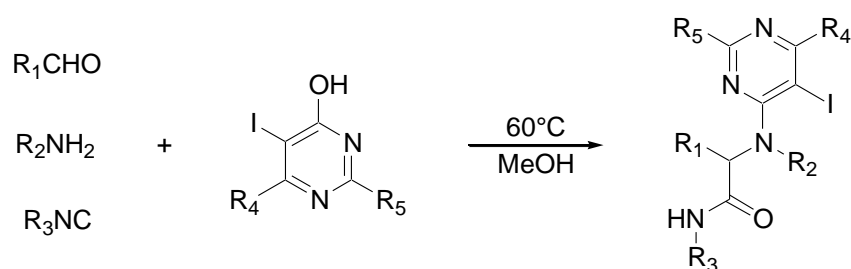


Schéma IV.22 : Préparation d'un pyrimidin-4-ol et de son dérivé iodé à la position 5.

Plusieurs produits de Ugi-Smiles ont alors été synthétisés en variant l'aldéhyde aromatique, l'amine, l'isonitrile et le pyrimidin-4-ol (Tableau IV.6).



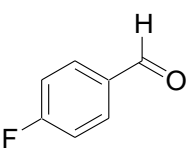
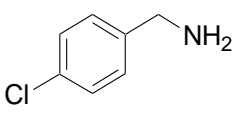
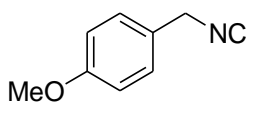
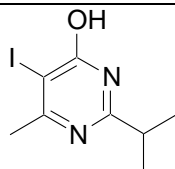
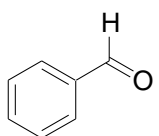
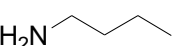
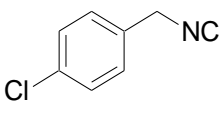
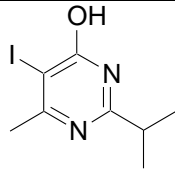
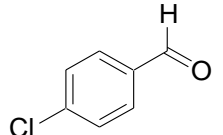
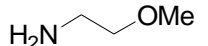
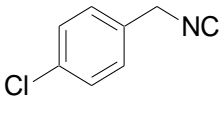
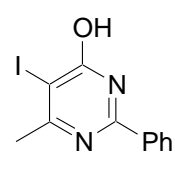
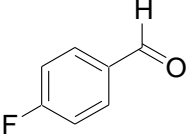
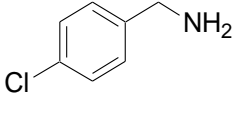
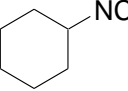
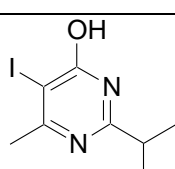
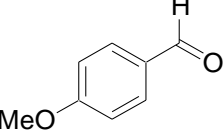
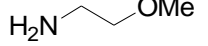

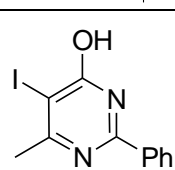
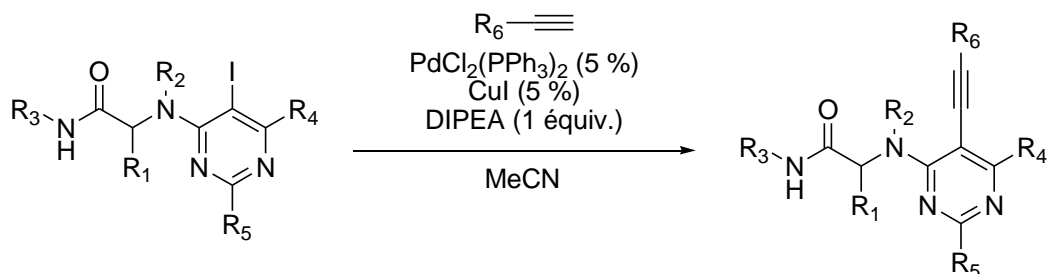
Entrée	R ₁ -CHO	R ₂ -NH ₂	R ₃ -NC	R ₄ , R ₅	Produit
1					IV.5 59 %
2					IV.6 68 %
3					IV.7 42 %
4					IV.8 22 %
5					-

Tableau IV.6 : Synthèse de produit de Ugi-Smiles avec des iodopyrimidin-4-ols.

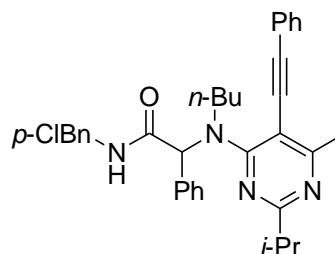
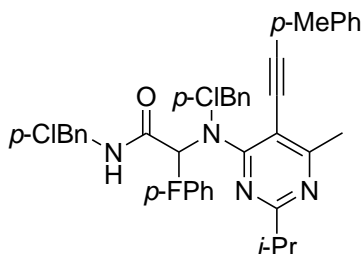
L'encombrement stérique de l'isonitrile employé semble jouer un rôle important. En effet, le cyclohexylisonitrile permet d'obtenir un rendement médiocre de 22% (Tableau IV.6 - Entrée 4) et dans le cas du *tert*-butylisonitrile, le produit ne peut être isolé (Tableau IV.6 - Entrée 5). Pour des isonitriles moins encombrés, les rendements sont globalement homogènes (40-70%) quelle que soit la nature du benzaldéhyde, de l'amine ou du pyrimidin-4-ol (Tableau IV.6 - Entrées 1 à 3).

Nous avons ensuite fait réagir ces produits de Ugi-Smiles en présence de divers alcynes selon le couplage de Sonogashira (Tableau IV.7). Là encore, les résultats sont homogènes dans l'ensemble avec

des rendements généralement compris entre 60% et 70%. Malgré plusieurs tentatives, le produit de Sonogashira n'a pu être isolé pour des alcynes aliphatiques. Dans le cas du triméthylsilylacétylène, le produit attendu n'a pas pu être séparé proprement et c'est le produit brut de la réaction qui est engagé dans l'étape suivante.

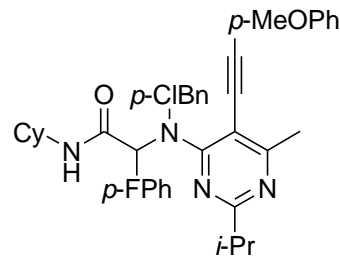
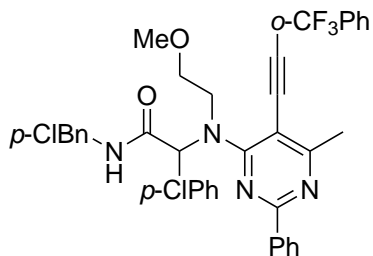


IV.9
64 %



IV.10
58 %

IV.11
76 %



IV.12
70 %

IV.13
74 %

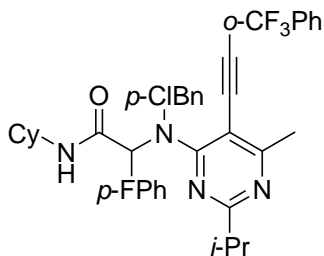
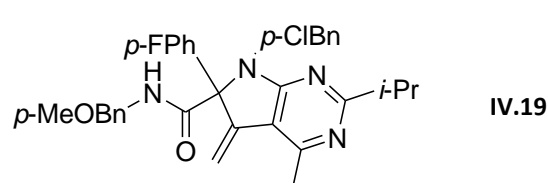
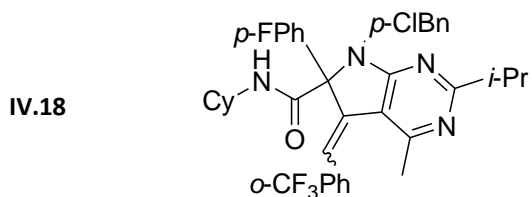
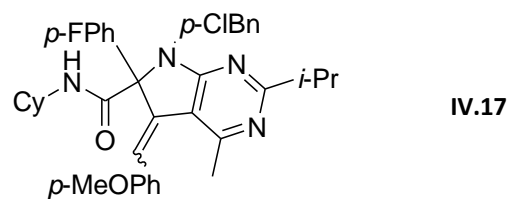
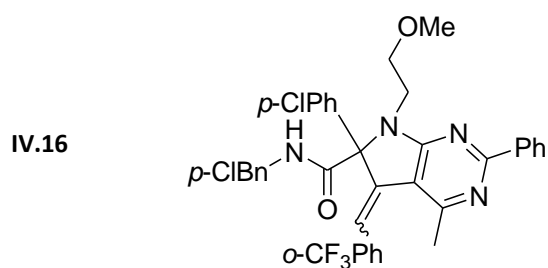
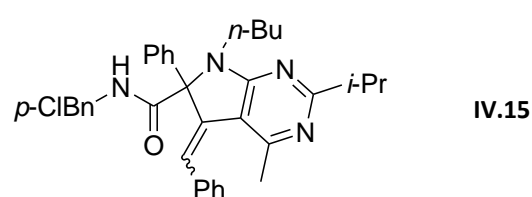
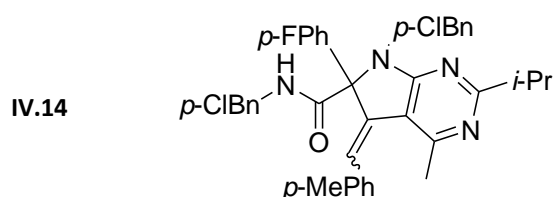
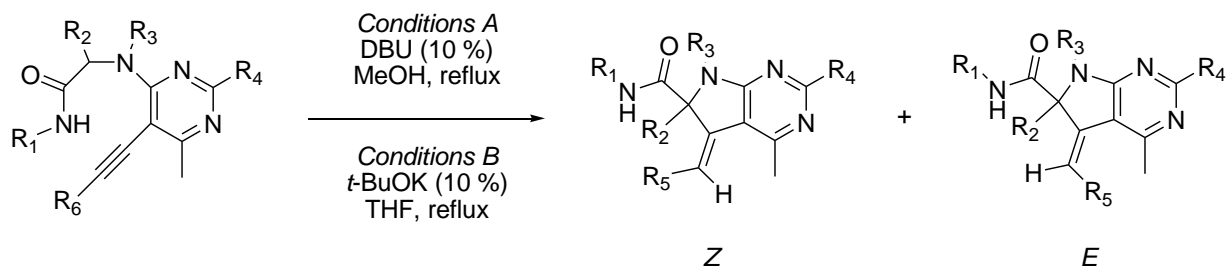


Tableau IV.7 : Structure des produits de Sonogashira obtenus.

Ces produits furent finalement soumis aux deux conditions opératoires définies après optimisation (**Tableau IV.8**), à savoir une quantité catalytique de DBU dans le méthanol (conditions **A**) et une quantité catalytique de *t*-BuOK dans le THF (conditions **B**).



Entrée	Produit de Sonogashira	Produit obtenu	Conditions A		Produit (rdt total)	Conditions B		Produit (rdt total)
			<i>E</i> (%)	<i>Z</i> (%)		<i>E</i> (%)	<i>Z</i> (%)	
1	IV.9	IV.14	-	84	84 %	75	19	94 %
2	IV.10	IV.15	-	73	73 %	65	21	86 %
3	IV.11	IV.16	28	59	87 %	72	-	72 %
4	IV.12	IV.17	-	66	66 %	43	32	75 %
5	IV.13	IV.18	36	61	97 %	83	-	83 %
6	-	IV.19	39 %*					

*rendement sur deux étapes

Tableau IV.8 : Résultats obtenus pour la cyclisation des adduits de Sonogashira IV.9-IV.13.

De manière générale, les conditions DBU/MeOH conduisent à la formation d'un unique diastéréoisomère alors le système *t*-BuOK/THF fournit un mélange avec des ratios variables. Il est probable que l'anion vinylique formé après l'attaque de la triple liaison soit piégé immédiatement dans un solvant protique comme le méthanol ce qui pourrait expliquer l'obtention d'un unique isomère dans la majorité des cas. Dans un solvant aprotique comme le THF, on peut imaginer que l'anion vinylique ait une durée de vie suffisante pour s'isomériser partiellement et donner un mélange de diastéréoisomères.

Les résultats sont aussi visiblement dépendants de la nature de l'alcyne employé dans le couplage de Sonogashira.

- Le phénylacétylène et le *p*-méthylphénylacétylène fournissent tous deux de bons rendements et une sélectivité du même ordre (3 :1 à 4 :1) (**Tableau IV.8**, Entrée 1 et 2). Le *p*-méthylphénylacétylène nécessite cependant des temps de réaction supérieurs (3h contre 1h pour le phénylacétylène).
- On observe une moins bonne sélectivité pour le *p*-méthoxyphénylacétylène (<2 :1) et des temps de réaction encore supérieurs (**Tableau IV.8**, Entrée 4).
- Les triples liaisons appauvries conduisent en moins d'une heure à de bons rendements mais aussi à une sélectivité différente des autres substrats. En effet, un mélange est obtenu dans les conditions **A** alors que seul l'isomère *E* est isolé dans les conditions **B** (**Tableau IV.8**, Entrées 3 et 5). La présence du groupement trifluorométhyle abaisse probablement le pK_A de l'anion vinylique au point que celui-ci a un temps de vie suffisant pour s'équilibrer.

Il semblerait que les temps de réaction varient en fonction de la nature électronique des substituants du phénylacétylène. En effet, une triple liaison riche entraîne des réactions plus longues.

- On notera le cas du triméthylsilylacétylène pour lequel le produit de Sonogashira, faute de pouvoir être isolé proprement, est directement engagé dans la réaction de cyclisation en présence de carbonate de potassium. Dans le même temps, le produit est désilylé et une pyrrolidinopyrimidine avec un groupement méthylène *exo*-cyclique est isolée. Le rendement de 39% est calculé sur les deux étapes (**Tableau IV.8**, Entrée 6).

Nous avons alors souhaité simplifier la procédure globale de synthèse de ces pyrrolo[2,3-d]pyrimidines. Il serait en effet avantageux de réduire le nombre de purifications nécessaires et observer l'influence de ces modifications sur le rendement global.

Lors de l'étude de la cascade Ugi-Smiles/Heck, une synthèse *monotope* de pyrrolo[2,3-d]pyrimidines a été mise au point au laboratoire¹⁶⁰ (Schéma IV.23).

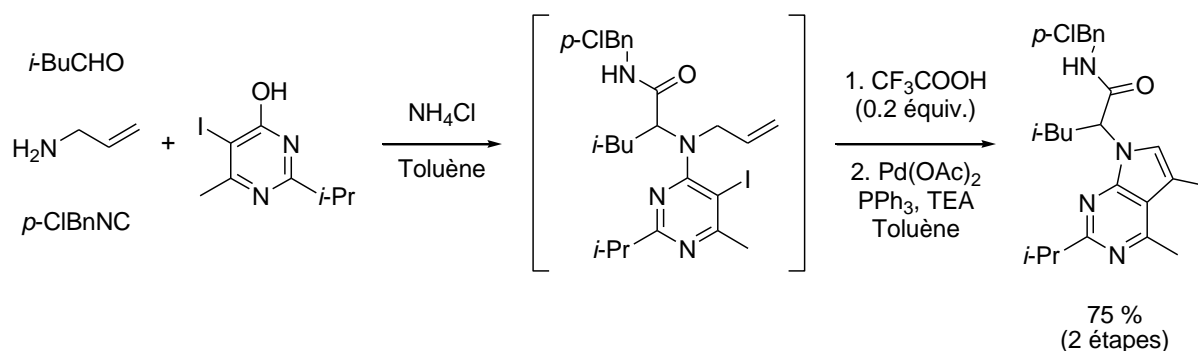


Schéma IV.23 : Procédure *monotope* pour une cascade Ugi-Smiles/Heck.

Les isonitriles sont de bons ligands du palladium et peuvent donc inhiber l'activité catalytique des complexes de palladium. Au cours de l'étude précédente, l'ajout d'acide trifluoroacétique a permis de neutraliser l'isonitrile résiduel. L'acétate de palladium est alors ajouté au milieu pour finalement conduire au bicycle désiré.

Dans notre cas, le couplage de Ugi-Smiles n'est pas assez efficace et il reste trop d'isonitrile dans le milieu pour pouvoir appliquer ce protocole. La purification de l'adduit brut par chromatographie est donc requise. Nous avons alors cherché à réaliser la séquence Sonogashira / Cyclisation dans le même pot en ajoutant une quantité catalytique de base dans le milieu une fois le couplage de Sonogashira réalisé (Schéma IV.24).

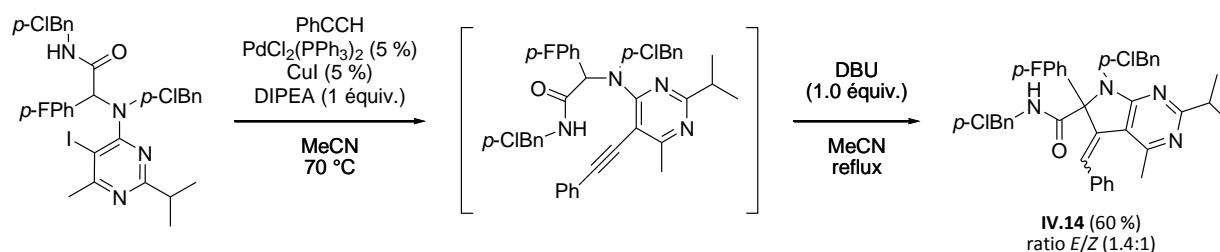


Schéma IV.24 : Procédure *monotope* pour une cascade Sonogashira/Cyclisation.

L'ajout direct de la base dans le milieu ne semble pas modifier le rendement obtenu (60 % - ratio E/Z, 1.4:1) par rapport à la synthèse séquentielle (59 % sur deux étapes). L'inconvénient d'une telle procédure est cependant une baisse de sélectivité. Malgré tout, lorsqu'un mélange de diastéréoisomères est acceptable, cette voie de synthèse permet d'obtenir les pyrrolo[2,3-d]pyrimidines désirées en seulement deux étapes avec un rendement global de 39 %.

Devant ces résultats encourageants, nous avons voulu changer le substituant de l'atome de carbone situé en position α de l'amide, ce qui revient à varier l'aldéhyde dans la réaction de Ugi-Smiles. En effet, l'acidité de la liaison C-H peptidique diminue dans le cas d'un aldéhyde aliphatique et il serait intéressant de savoir si la cascade mise au point reste valable pour ce type de substrat.

Dans un premier temps, nous avons étudié l'influence du formaldéhyde comme partenaire dans la réaction multicomposants.

B. *Le formaldéhyde comme partenaire dans le couplage Ugi-Smiles*

Le substrat **IV.20** choisi pour tester la validité de notre schéma de synthèse est obtenu en couplant la *p*-chlorobenzylamine, le *p*-chlorobenzylisonitrile, le formaldéhyde et le 5-iodo-2-isopropyl-4-méthylpyrimidin-4-ol (**Schéma IV.25**).

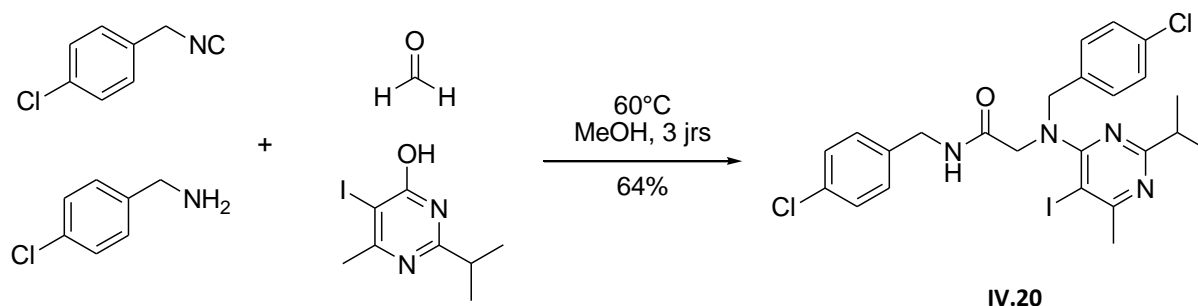


Schéma IV.25 : Produit de Smiles obtenu dans le cas du formaldéhyde.

Le couplage de Sonogashira fut ensuite réalisé dans les mêmes conditions que précédemment, aboutissant au produit **IV.21** avec un rendement de 74 % (**Schéma IV.26**).

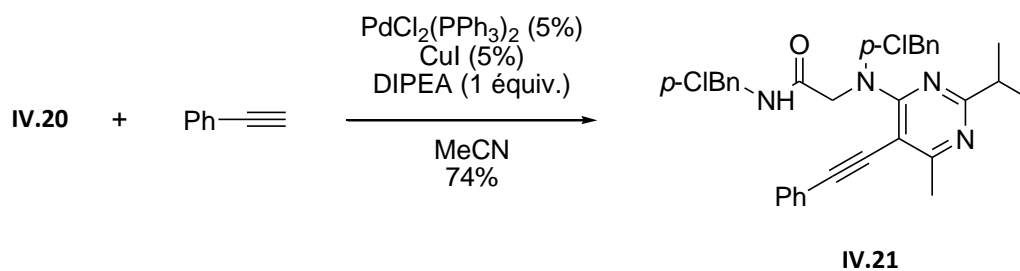
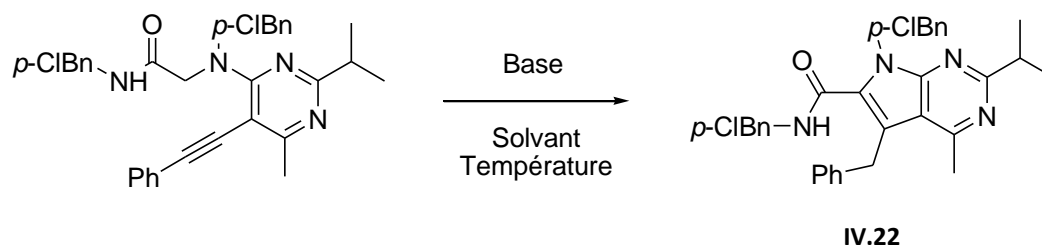


Schéma IV.26 : Couplage de Sonogashira du produit IV.20 avec le phénylacétylène.

La première tentative de cyclisation fut effectuée dans les conditions utilisées précédemment. Ici, le système DBU/MeOH au reflux ne semble pas assez basique pour provoquer la cyclisation (**Tableau IV.9**, Entrée 1). Nous avons ensuite testé une base plus forte en plaçant l'adduit de Ugi-Smiles/Sonogashira en présence de 0.8 équivalent d'hydrure de sodium dans le DMF à température ambiante. Après deux jours, aucun produit de cyclisation ne peut être isolé (**Tableau IV.9**, Entrée 2). Avec 1.2 équivalents de base, la pyrrolo[2,3-d]pyrimidine est obtenue avec un rendement de 48% alors que 50 % du produit de départ est récupéré (**Tableau IV.9**, Entrée 3). Nous avons donc augmenté la quantité de base et ajouté 2.2 équivalents de base dans le milieu. Dans ces conditions, un rendement de 90 % est obtenu après une nuit à température ambiante (**Tableau IV.9**, Entrée 4).



Entrée	Base	Solvant	Température	Nombre d'équivalents	Temps de réaction	Rendement
1	DBU	MeOH	reflux	2.2	2 jrs	-
2	NaH	DMF	TA	0.8	2 jrs	-
3	NaH	DMF	TA	1.2	16 h	48% (50 % non réagi)
4	NaH	DMF	TA	2.2	16 h	90%

Tableau IV.9 : Optimisation des conditions pour la cyclisation du produit IV.22.

On constate bien que le fait de remplacer le benzaldéhyde par le formaldéhyde abaisse l'acidité de la liaison C-H peptidique. Il est alors impossible d'observer une cyclisation dans les conditions classiques (DBU/MeOH).

Lorsque l'hydrure de sodium est employé, seule une quantité supérieure à un équivalent permet d'observer la pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine. Il est très probable que pour 0.8 équivalent de NaH, seule l'amide soit déprotonée. La nécessité d'employer 1.2 équivalents de base laisse supposer la formation d'un dianion énolate-amidure qui cycliserait sur la triple liaison. La présence d'un atome d'hydrogène supplémentaire en α de l'amide permet une isomérisie de la double liaison une fois l'anion vinylique formé. La pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine obtenue est probablement plus stable que son analogue avec la double liaison exocyclique (**Schéma IV.27**).

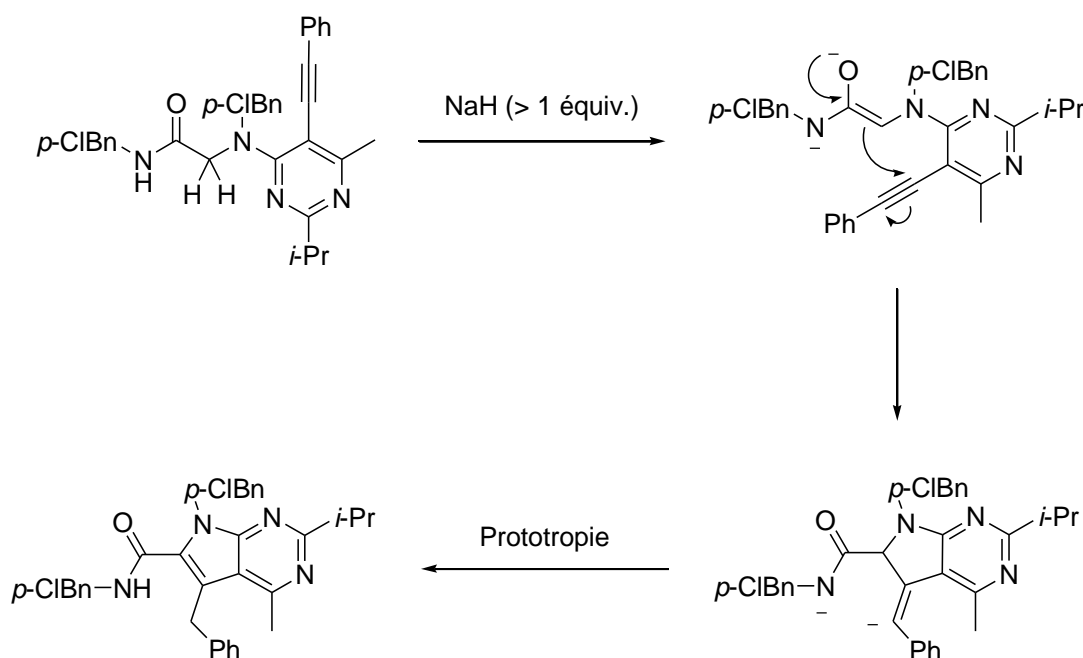
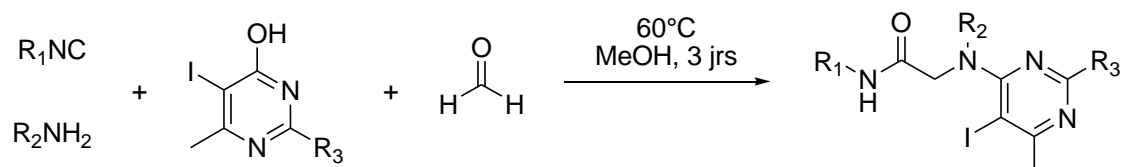


Schéma IV.27 : Mécanisme proposé pour la formation de la pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine IV.22.

Une série de produits de Ugi-Smiles est alors synthétisée à partir du formaldéhyde et de différents partenaires. Les faibles rendements obtenus pour les entrées 1 à 3 peuvent être expliqués par la faible réactivité des isonitriles engagés dans le couplage multicomposants. On notera que le *tert*-butylisonitrile a cette fois pu être intégré avec succès dans la réaction de Ugi-Smiles (**Tableau IV.10**, Entrée 3).

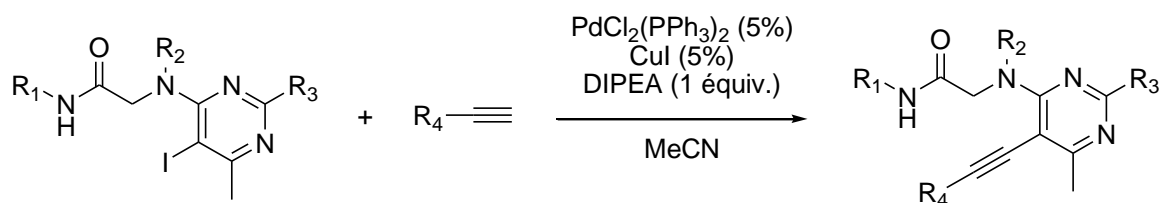


Entrée	R ₁ -NC	R ₂ -NH ₂	R ₃	Produit	Rdt
1			<i>i</i> -Pr		30 %
2			Ph		33 %
3			<i>i</i> -Pr		27 %
4			<i>i</i> -Pr		50 %

Ar = 3,4-diméthoxyphényl

Tableau IV.10 : Résultats pour le couplage de Ugi-Smiles à partir du formaldéhyde.

Une fois ces adduits de Ugi-Smiles isolés, le couplage de Sonogashira fournit les alcynes **IV.27-IV.31** avec des rendements homogènes compris entre 51 et 73 % (**Tableau IV.11**).

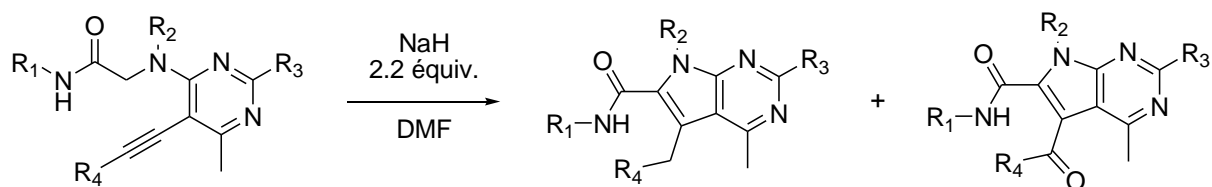


Entrée	Produit de Smiles	Alcyne	Produit	Produit
1	IV.23			IV.27 63 %
2	IV.24			IV.28 63 %
3	IV.25			IV.29 73 %
4	IV.26			IV.30 51 %
5	IV.20			IV.31 64 %

Ar = 3,4-diméthoxyphényl

Tableau IV.11 : Résultats pour le couplage de Sonogashira des adduits de Ugi-Smiles X-X.

Finalement, ces adduits de Sonogashira ont été soumis aux conditions optimisées de cyclisation du produit IV.22 (Tableau IV.12).



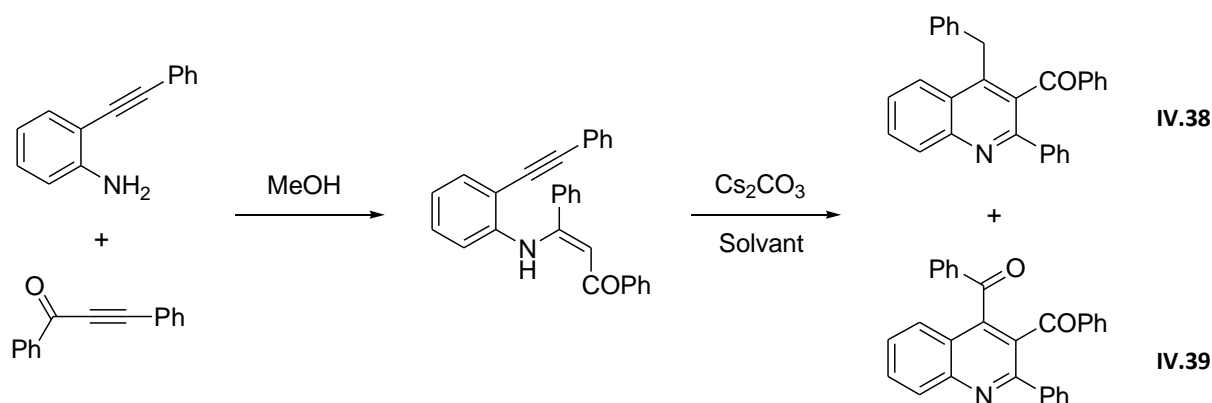
Entrée	Produit de Sonogashira	Produit majoritaire	Rdt
1	IV.27	 IV.32	69 %
2	IV.28	 IV.33	75 %
3	IV.29	 IV.34	82 % (IV.34) 17 % (IV.35)
4	IV.30	 IV.36	88 %
5	IV.31	 IV.37	57 %

Ar = 3,4-diméthoxyphényl

Tableau IV.12 : Pyrrolo[2,3-d]pyrimidines obtenues à partir des produits IV.27-IV.31.

On observe une isomérisation de la double liaison résultant de l'attaque de l'alcyne dans toutes les pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines obtenues dans ces conditions. Le phénylacétylène et le *p*-méthylphénylacétylène donnent tous deux de très bons résultats (**Tableau IV.12**, Entrées 1, 2 et 3). Dans certains cas, on constate que l'anion benzylique s'oxyde en présence de traces d'oxygène dans le milieu. Ainsi, la pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **IV.34** est isolée avec son dérivé oxydé **IV.35** avec des rendements respectifs de 82 % et 17 % (**Tableau IV.12**, Entrée 3). Ce phénomène s'accroît dans le cas d'alcyne appauvris puisque seule la pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine oxydée est isolée (**Tableau IV.12**, Entrées 4 et 5).

Cacchi et son équipe ont observé des oxydations similaires lors de la synthèse d'isoquinolines mentionnées précédemment (**Schéma IV.28**).



Solvant	Rendement IV.38	Rendement IV.39
DMSO	60	29
DMA	65	27
MeCN	83	10
NMP	81	-

Schéma IV.28 : Influence du solvant sur le ratio IV.38/ IV.39.

Dans notre cas, il est possible que l'anion stabilisé par le noyau aromatique soit oxydé par de l'oxygène rentrant petit à petit dans le milieu étant donné les temps de réaction. Le fait que le rendement de la pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine oxydée formée augmente lorsqu'un groupement CF₃ stabilise le carbanion est en accord avec cette proposition.

Tout comme pour la synthèse de pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines à partir d'aldéhyde aromatiques, nous avons voulu réduire le nombre de purifications nécessaires en ajoutant directement l'hydrure de sodium dans le milieu du couplage de Sonogashira (**Schéma IV.29**).

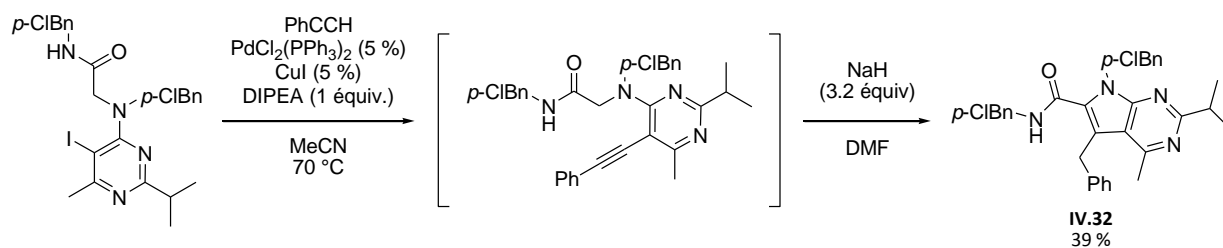


Schéma IV.29 : Procédure *mono-tape* pour la synthèse du produit IV.32.

La pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **IV.32** a pu être isolé avec un rendement de 39 % par rapport à l'adduit de Ugi-Smiles correspondant. Cette fois-ci, une baisse notable du rendement est observée par rapport à la synthèse séquentielle (un rendement global de 65 % a été obtenu).

Nous avons enfin engagé un aldéhyde aliphatique dans le couplage multicomposants afin de tester son influence sur l'acidité de la liaison C-H peptidique, la formation de l'énolate et la cyclisation sur l'alcyne.

C. Aldéhydes aliphatiques

Le produit de Sonogashira **IV.41** est synthétisé en deux étapes selon la procédure classique à partir de l'isovaléraldéhyde, du *p*-méthoxybenzylisonitrile, de la 2-méthoxyéthylamine et du 5-iodo-2-isopropyl-4-méthylpyrimidin-4-ol (Schéma IV.30).

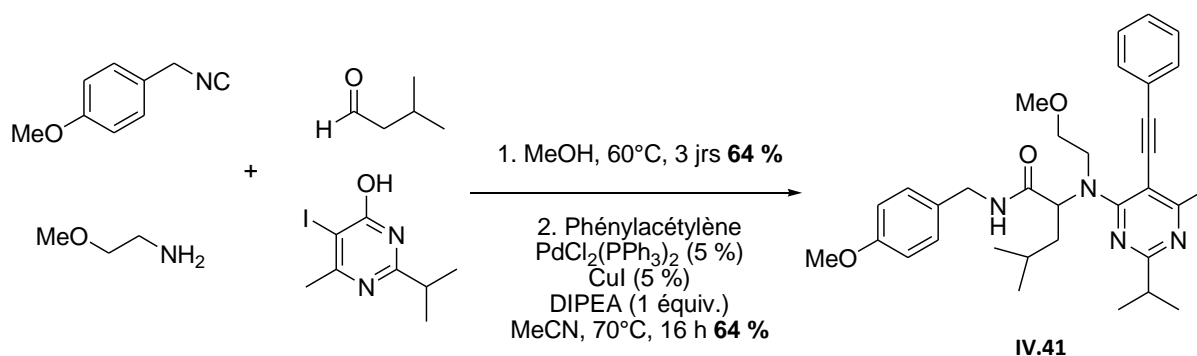
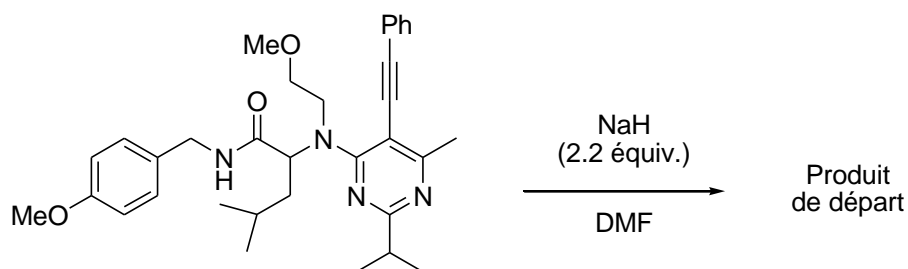


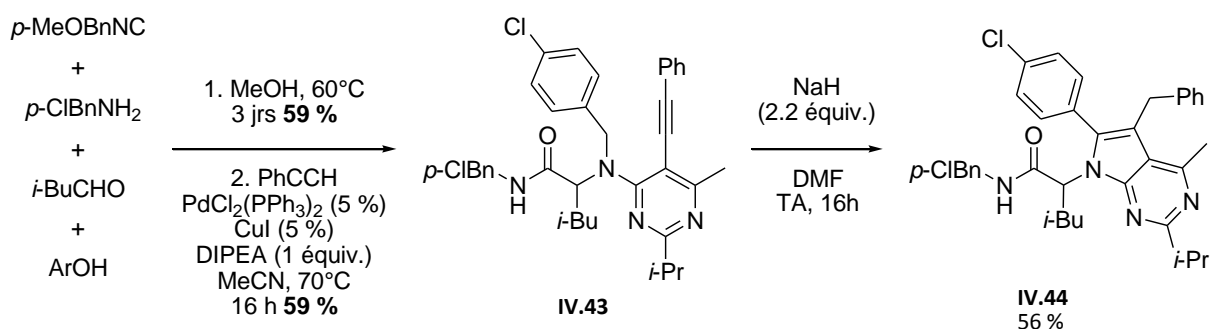
Schéma IV.30 : Premier produit de Sonogashira dans le cas des aldéhydes aliphatiques.

Lorsque le produit **IV.41** est placé en présence de 2.2 équivalents d'hydrure de sodium dans le DMF, aucun produit de cyclisation ne peut être isolé (Schéma IV.31).



Sch\u00e9ma IV.31 : Echec de la cyclisation de l'adduit IV.41.

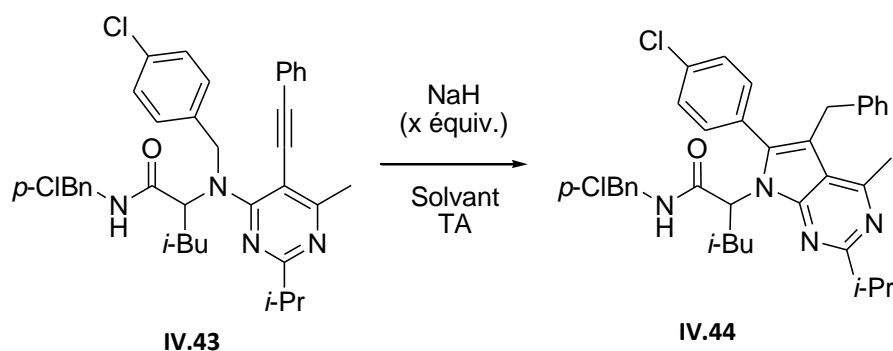
Toutefois, un changement de partenaire amine a permis d'isoler la pyrrolo[2,3-d]pyrimidine **IV.44** avec un rendement de 56 % \u00e0 partir de l'adduit de Ugi-Smiles/Sonogashira correspondant (Sch\u00e9ma IV.32).



Sch\u00e9ma IV.32 : Nouveau d\u00e9riv\u00e9 de pyrrolo[2,3-d]pyrimidine obtenu dans le cas des ald\u00e9hyles aliphatiques.

Tout comme pour l'\u00e9tude de la cascade dans le cas du formald\u00e9hyde, nous avons fait varier la quantit\u00e9 de base employ\u00e9e afin de mieux comprendre le m\u00e9canisme de cette cyclisation (**Tableau IV.13**).

En pr\u00e9sence de 0.8 \u00e9quivalent de base, aucun produit de couplage n'est isol\u00e9 apr\u00e8s 2 jours de r\u00e9action (**Tableau IV.13**, Entr\u00e9e 1). En augmentant la quantit\u00e9 de base dans le milieu, il s'av\u00e8re que 1.2 \u00e9quivalents suffisent pour obtenir 76 % de produit cyclique (**Tableau IV.13**, Entr\u00e9es 2). Si le THF est utilis\u00e9 comme solvant, la r\u00e9action ne se produit pas (**Tableau IV.13**, Entr\u00e9es 3).



Entrée	Solvant	Base	Nombre d'équivalents	Temps de réaction	Rendement
1	DMF	NaH	0.8	2 jrs	-
2	DMF	NaH	1.2	16 h	76%
3	DMF	NaH	2.2	16 h	56%
4	THF	NaH	1.2	16 h	-

Tableau IV.13 : Optimisation des conditions pour la cyclisation du produit X.

Le changement du partenaire amine dans la réaction de Ugi-Smiles s'est donc révélé déterminant pour provoquer la cyclisation. De plus, la structure de la pyrrolo[2,3-d]pyrimidine **IV.44** obtenue diffère du produit **IV.44b** auquel on aurait pu s'attendre. Ici, ce n'est plus l'atome de carbone en position α de l'amide mais le carbone benzylique de l'amine de départ qui attaque la triple liaison (**Schéma IV.33**).

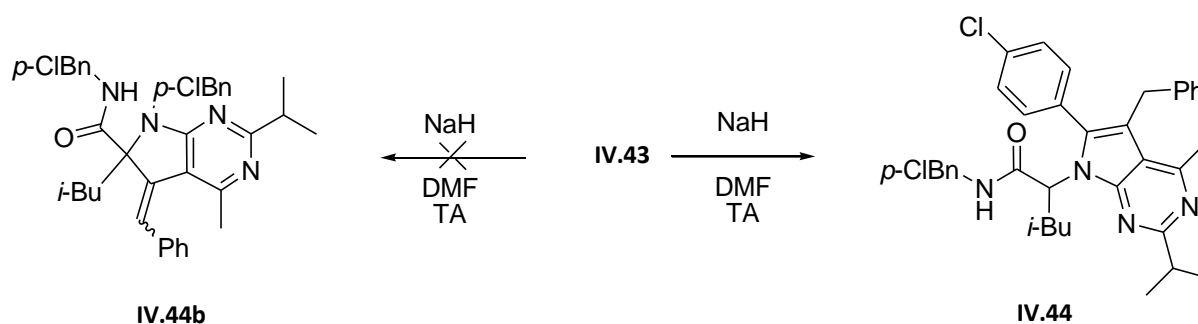
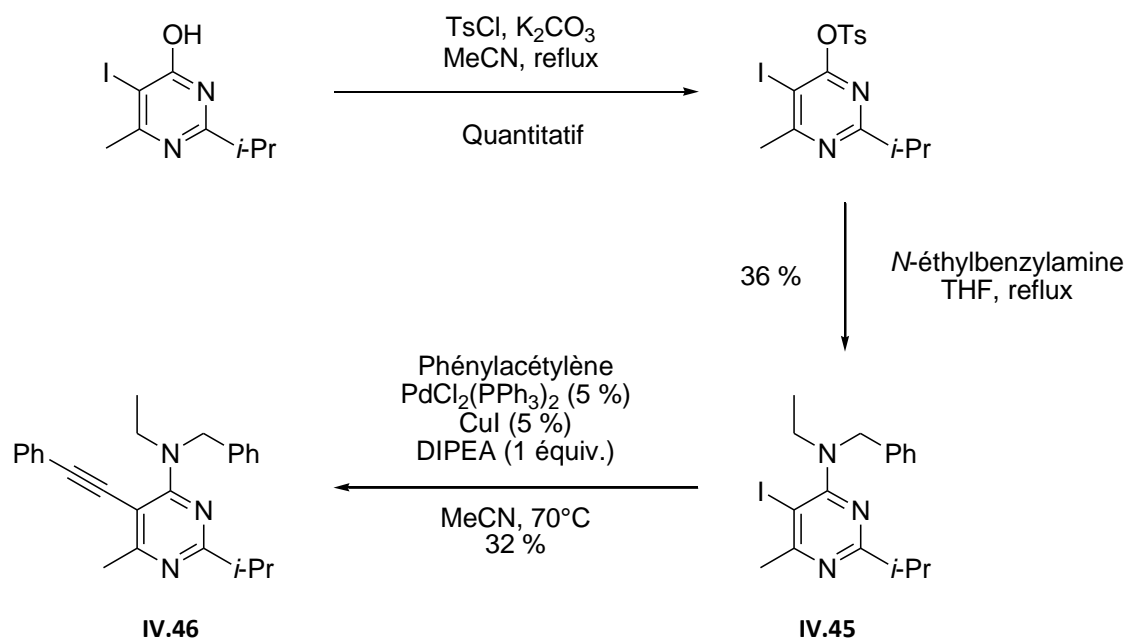


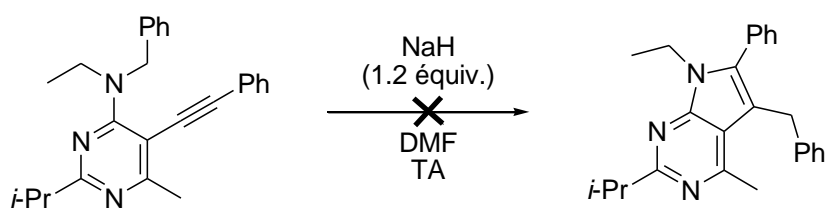
Schéma IV.33 : Produit cyclisé obtenu dans le cas d'une attaque de l'énolate.

Cette déprotonation de la position benzylique par une base comme l'hydrure de sodium est surprenante et nous avons cherché à mieux comprendre le rôle de chaque groupement de l'adduit **IV.43**. Ces conditions ont donc été testées sur un substrat plus simple non obtenu par une réaction de

Ugi. La 2-alcynylpyrimidine **IV.46** a donc été synthétisée en trois étapes à partir du pyrimidin-4-ol correspondant (**Schéma IV.34**).



La pyrimidine **IV.46** est ensuite placée en présence d'hydrure de sodium (1.2 équivalents) dans le DMF à température ambiante. Après deux jours de réaction, aucun produit cyclique ne peut être isolé et le produit de départ est récupéré intact (**Schéma IV.35**).



La pyrimidine n'active donc pas suffisamment la position benzylique pour qu'une base comme l'hydrure de sodium puisse la déprotoner. Ce résultat démontre aussi l'importance de l'amide dans la cyclisation.

Nous avons ensuite cherché à synthétiser un adduit de Ugi-Smiles/Sonogashira sans proton en position α de l'amide afin de prouver le passage par un énolate. L'adduit **IV.48** a pu être obtenu à partir de la 2-butanone. Là encore, le bicyclic ne peut être isolé dans les conditions définies. La cyclisation nécessite donc un proton en position α de l'amide (**Schéma IV.36**).

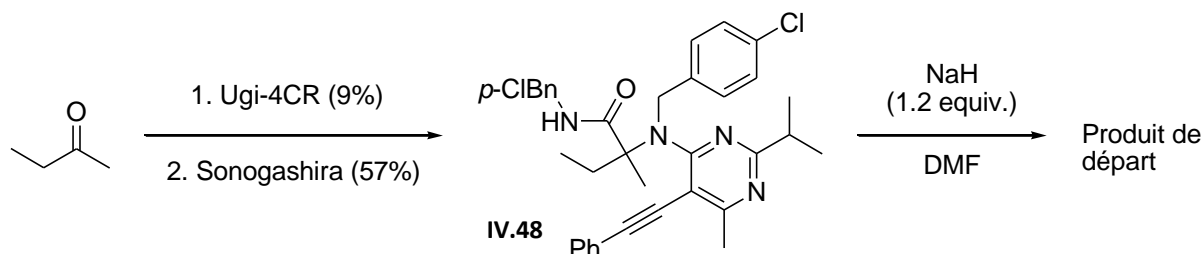


Schéma IV.36 : Essai de couplage sans proton en α de l'amide.

La présence d'un atome d'hydrogène en position α de l'amide est donc cruciale pour que la cyclisation se produise.

Ces observations semblent indiquer là encore un mécanisme faisant intervenir un dianion. Générée par le léger excès de base, cette espèce capterait ensuite un proton benzylique *via* un transfert de proton 1,5. L'anion benzylique attaquerait alors l'alcyne dans une cyclisation 5-*endo* et le produit final serait obtenu après isomérisation (**Schéma IV.37**).

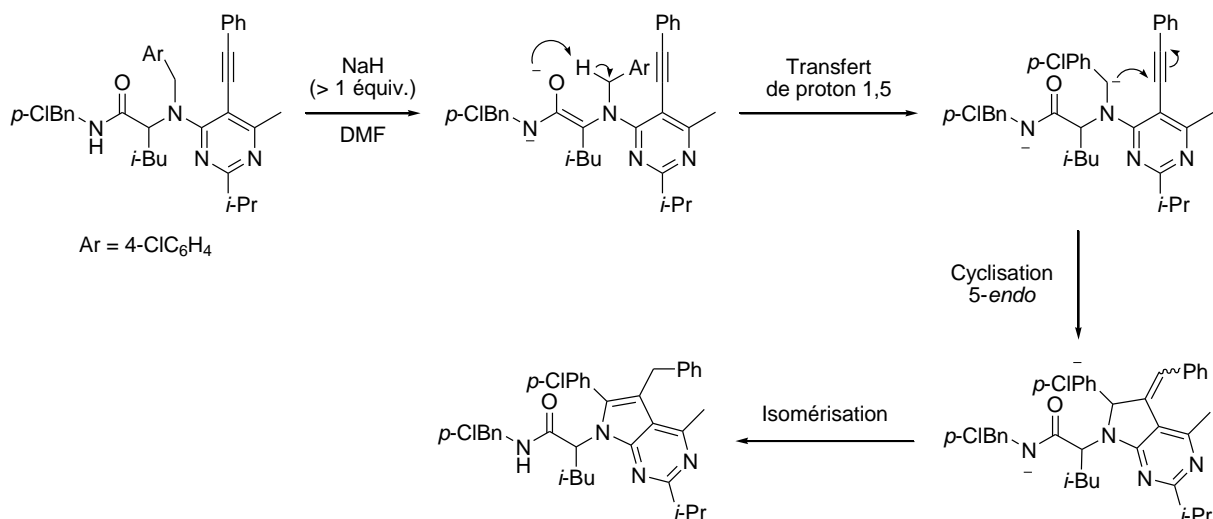
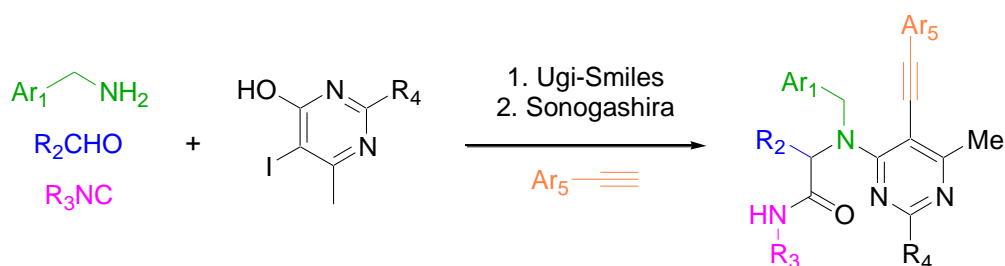


Schéma IV.37 : Mécanisme ionique possible pour la formation de la pyrrolo[2,3-d]pyrimidine IV.44.

Plusieurs adduits de Ugi-Smiles sont alors synthétisés pour évaluer l'étendue d'une telle transformation : différents aldéhydes aliphatiques et benzylamines sont donc choisis. On retrouve les tendances observées précédemment à savoir une réaction multicomposants dépendante de

l'encombrement stérique de l'isonitrile et un couplage de Sonogashira donnant de bons résultats pour l'ensemble des substrats (**Tableau IV.14**).



Entrée	Ar ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rendement U-4CR (%)	Ar ₅	Rendement Sonogashira (%)
1	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>i</i> -Bu	<i>p</i> -ClBn	<i>i</i> -Pr	IV.49 (69)	4-MeC ₆ H ₄	IV.64 (60)
2		<i>i</i> -Bu	Cy	<i>i</i> -Pr	IV.50 (22)	Ph	IV.65 (64)
3		<i>i</i> -Bu	<i>p</i> -MeOBn	Ph	IV.51 (68)	Ph	IV.66 (66)
4		Me	<i>p</i> -MeOBn	<i>i</i> -Pr	IV.52 (57)	Ph	IV.67 (71)
5		(CH ₂) ₂ Ph	<i>p</i> -MeOBn	<i>i</i> -Pr	IV.53 (51)	Ph	IV.68 (68)
6		<i>i</i> -Pr	<i>p</i> -MeOBn	<i>i</i> -Pr	IV.54 (42)	Ph	IV.69 (74)
7	Ph	(CH ₂) ₂ Ph	<i>p</i> -MeOBn	<i>i</i> -Pr	IV.55 (51)	4-FC ₆ H ₄	IV.70 (62)
8		<i>i</i> -Bu	<i>p</i> -MeOBn	<i>i</i> -Pr	IV.56 (65)	Ph	IV.71 (57)
9	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	<i>i</i> -Bu	<i>p</i> -MeOBn	<i>i</i> -Pr	IV.57 (60)	Ph	IV.72 (58)
10		<i>i</i> -Pr	<i>p</i> -ClBn	Ph	IV.58 (86)	Ph	IV.73 (61)
11	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	Me	<i>p</i> -MeOBn	<i>i</i> -Pr	IV.59 (54)	4-FC ₆ H ₄	IV.74 (60)
12	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Et	<i>p</i> -ClBn	<i>i</i> -Pr	IV.60 (55)	Ph	IV.75 (55)
13	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>i</i> -Bu	<i>p</i> -ClBn	<i>i</i> -Pr	IV.61 (89)	Ph	IV.76 (61)
14	2-pyridyle	Et	<i>p</i> -MeOBn	<i>i</i> -Pr	IV.62 (41)	Ph	IV.77 (58)
15	2-thiènyle	<i>i</i> -Bu	<i>p</i> -MeOBn	<i>i</i> -Pr	IV.63 (84)	Ph	IV.78 (60)

Tableau IV.14 : Résultats pour la synthèse des adduits de Sonogashira.

Les remarques faites pour les produits de Ugi-Smiles précédents (cas des aldéhydes aromatiques et du formaldéhyde) restent valables : Les résultats sont homogènes même si un encombrement de l'isonitrile (**Tableau IV.14**, Entrée 2) ou de l'aldéhyde (**Tableau IV.14**, Entrée 6) peut abaisser significativement le rendement du couplage 4-composants.

Nous avons pu enfin tester la cyclisation sur l'ensemble de ces adduits de Ugi-Smiles/Sonogashira (**Tableau IV.15**).

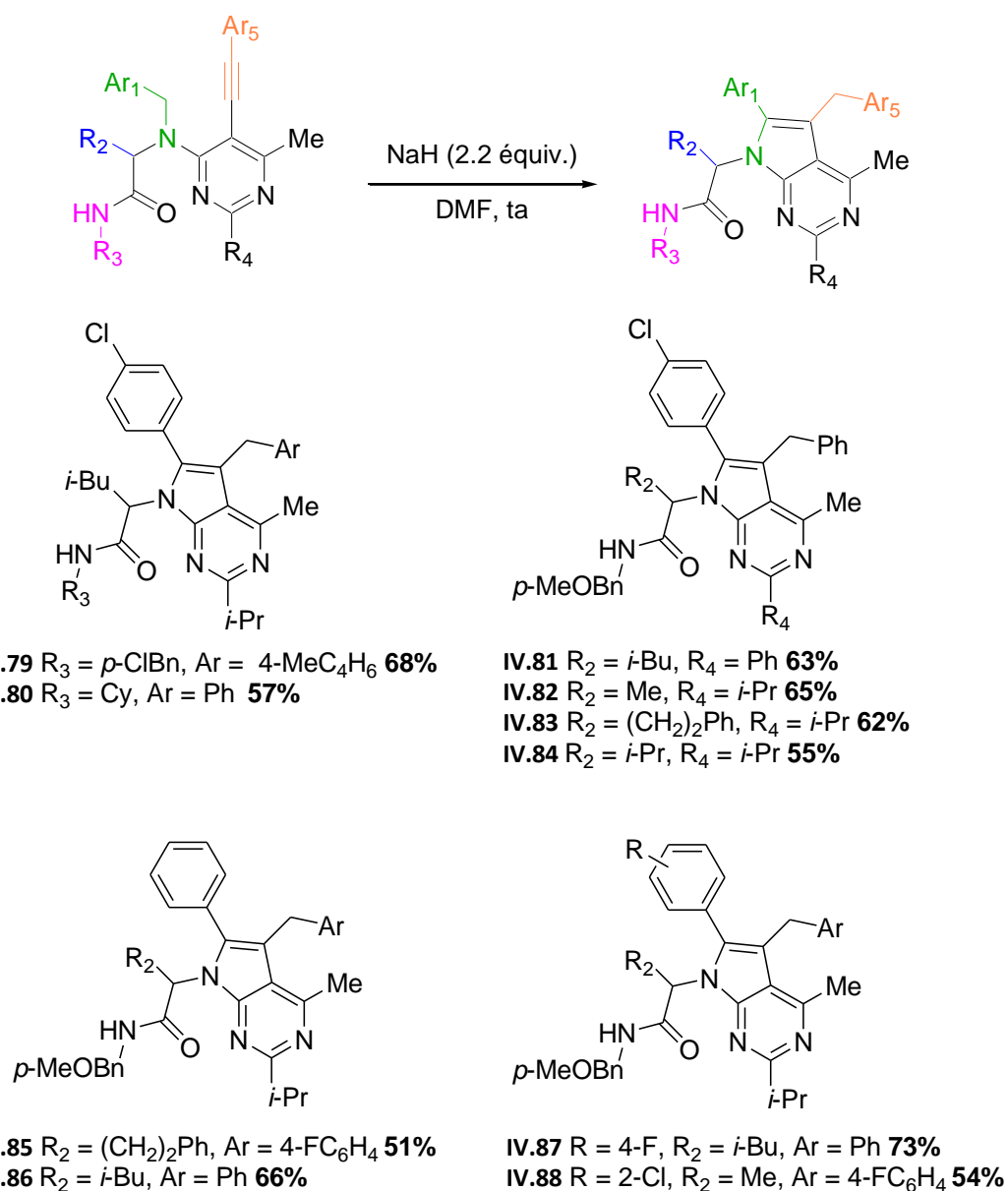


Tableau IV.15 : Résultats obtenus pour la synthèse de pyrrolo[2,3-d]pyrimidines dans le cas d'aldéhydes aliphatiques.

Les réactions de cyclisation sur ces substrats ont montré l'importance de la nature de la benzylamine : les noyaux aromatiques appauvris (*p*-fluoro-, *p*-chloro- et *o*-chloro-benzylamines) donnent globalement de bons résultats pour l'ensemble des aldéhydes utilisés. L'*o*-chlorobenzylamine donne la pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **IV.88** sous la forme d'un mélange de deux atropoisomères dans un ratio de 1:1.2.

Dans le cas de l'adduit de Ugi-Smiles/Sonogashira **IV.73**, un résultat surprenant fut observé. En effet, c'est le dérivé de pyrimidinodiazépine **IV.89** qui fut isolé avec un rendement de 89 % sous la forme de deux diastéréoisomères dans un rapport de 1:1 (**Schéma IV.38**).

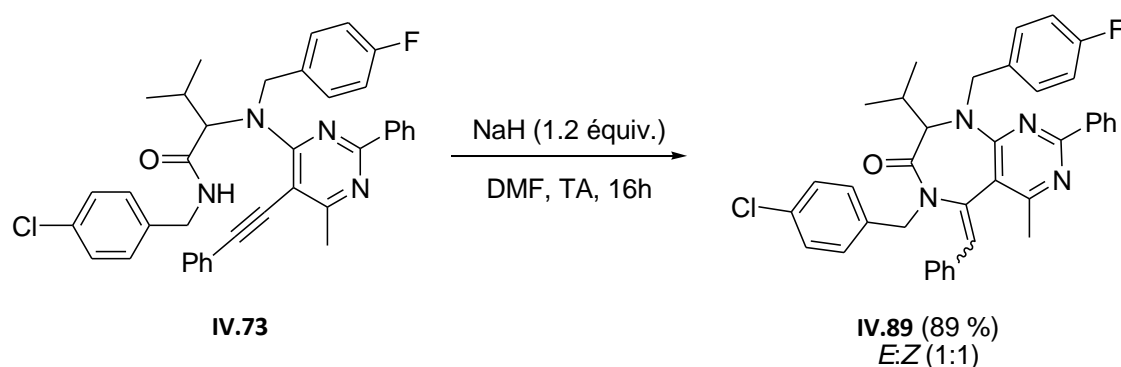


Schéma IV.38 : Formation d'une pyrimidinodiazépine dans le cas de l'adduit **IV.73**.

Dans ce cas, il semblerait que l'anion amidure soit suffisamment réactif pour attaquer la triple liaison et de manière surprenante, nous n'avons pas pu isoler la pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine obtenue pour les autres substrats. Par ailleurs, chacun des partenaires dans la réaction multicomposants a été engagé séparément dans la cascade sans qu'on puisse trouver des traces d'un tel adduit : le *para*-chlorobenzylisonitrile (**Tableau IV.15**, produit **IV.79**), l'isobutyraldéhyde (**Tableau IV.15**, produit **IV.84**), la *para*-fluorobenzylamine (**Tableau IV.15**, produit **IV.87**) et le 5-iodo-6-méthyl-2-phénylpyrimidin-4-ol (**Tableau IV.15**, produit **IV.81**). Aucune explication claire permettant de comprendre ce phénomène n'a pu être formulée et nous n'avons pas étudié plus en détail.

Marcaccini a observé un comportement similaire lors de l'étude de cyclisation sur des adduits de Ugi obtenus à partir de l'acide chloroacétique¹⁶¹. Lorsqu'un aldéhyde aromatique est utilisé dans la réaction multicomposants, on observe non plus la formation de β -lactames¹⁶² mais de pipérazines avec

¹⁶¹ Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2727.

¹⁶² Bossio, R.; Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2519.

trois degrés de diversité (**Schéma IV.39**). Les deux anions sont probablement formés mais la cyclisation vers un cycle à six chaînons semble favorisée par rapport au cycle à quatre.

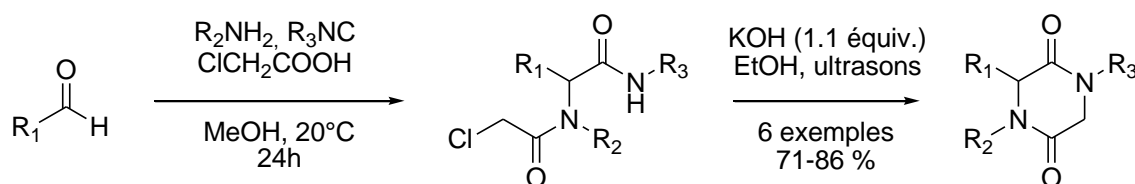
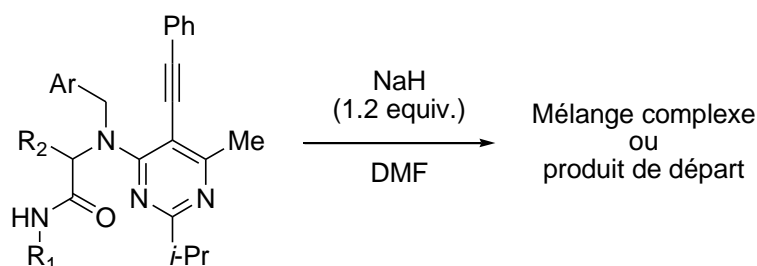


Schéma IV.39 : Pipérazines obtenues par traitement basique d'un adduit de Ugi.

Un mélange complexe est obtenu pour les benzylamines enrichies (*p*-méthylbenzylamine et *p*-méthoxybenzylamine) et le bicyclic ne peut être isolé. De même, les adduits de Sonogashira avec les groupements pyridin-3-ylméthylamine et thiophényl sont récupérés dans les conditions employées (**Schéma IV.40**). Le fait que la cyclisation ne puisse être observée dans ces cas se place plutôt en faveur d'un mécanisme ionique où l'anion benzylique serait déstabilisé par un groupement électro-donneur situé que le noyau aromatique.



- IV.75** $\text{R}_1 = p\text{-ClBn}$, $\text{R}_2 = \text{Et}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$
IV.76 $\text{R}_1 = p\text{-ClBn}$, $\text{R}_2 = i\text{-Bu}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$
IV.77 $\text{R}_1 = p\text{-MeOBn}$, $\text{R}_2 = \text{Et}$, $\text{Ar} = 3\text{-pyridyl}$
IV.78 $\text{R}_1 = p\text{-MeOBn}$, $\text{R}_2 = i\text{-Bu}$, $\text{Ar} = 2\text{-thiophényl}$

Schéma IV.40 : Tentatives de cyclisation pour les benzylamines riches et hétérocycliques.

L'adduit **IV.91** a ensuite été synthétisé à partir du 4-chloro-2-iodo-6-nitrophénol et traité dans les conditions de cyclisation précédentes (**Schéma IV.41**).

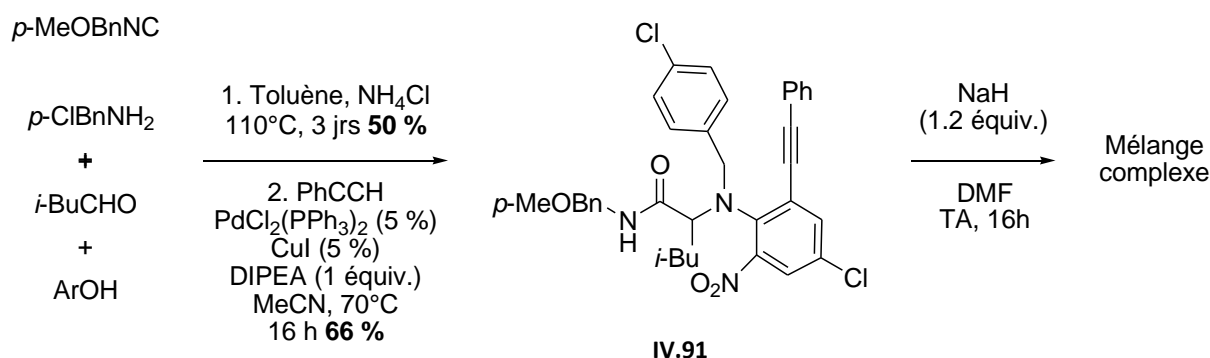


Schéma IV.41 : Tentative de cyclisation dans de cas d'un nitrophénol.

L'obtention d'un mélange complexe n'a pas permis d'isoler l'indole désiré ce qui laisse supposer un rôle du noyau pyrimidine dans la transformation observée.

Nous avons ensuite synthétisé un adduit de Ugi-Smiles **IV.92** sans alcyne pour voir s'il était possible de piéger cette espèce benzylique par d'autres électrophiles de manière intermoléculaire. Nous avons placé cet adduit de Ugi-Smiles dans les conditions de cyclisation et en présence d'un aldéhyde mais nous n'avons pu isoler aucun produit de couplage (**Schéma IV.42**).

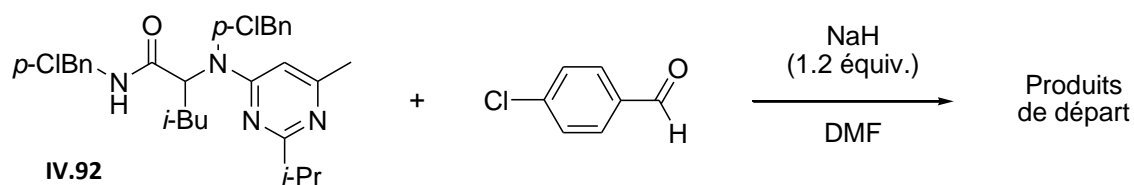


Schéma IV.42 : Tentative de couplage intermoléculaire avec un aldéhyde.

Cette absence de couplage est surprenante et nous amène à douter de la nature anionique de l'espèce benzylique. De plus, nous n'avons pas pu trouver d'exemples présentant un mécanisme ionique du même type dans la littérature. Les transferts d'hydrogène de type 1,5 sont par contre très répandus en chimie radicalaire et un mécanisme radicalaire ne peut donc pas être totalement exclu.

Dans notre cas, le dianion pourrait ainsi conduire à un radical anion par transfert monoélectronique sur une espèce pauvre en électrons présente dans le milieu. On peut imaginer que le noyau pyrimidine joue ce rôle dans notre cas. En effet, il existe de plusieurs exemples de substitutions homolytiques

faisant intervenir des transferts monoélectroniques sur des hétérocycles azotés¹⁶³. L'espèce dianionique évoluerait alors en radical benzylique *via* une substitution homolytique intramoléculaire et cycliserait sur la triple liaison *via* un processus 5-*exo dig*. Une substitution homolytique S_H2 du radical vinylique sur le DMF permettrait de former l'anion vinylique qui conduirait, après isomérisation, à l'espèce isolée (**Schéma IV.43**).

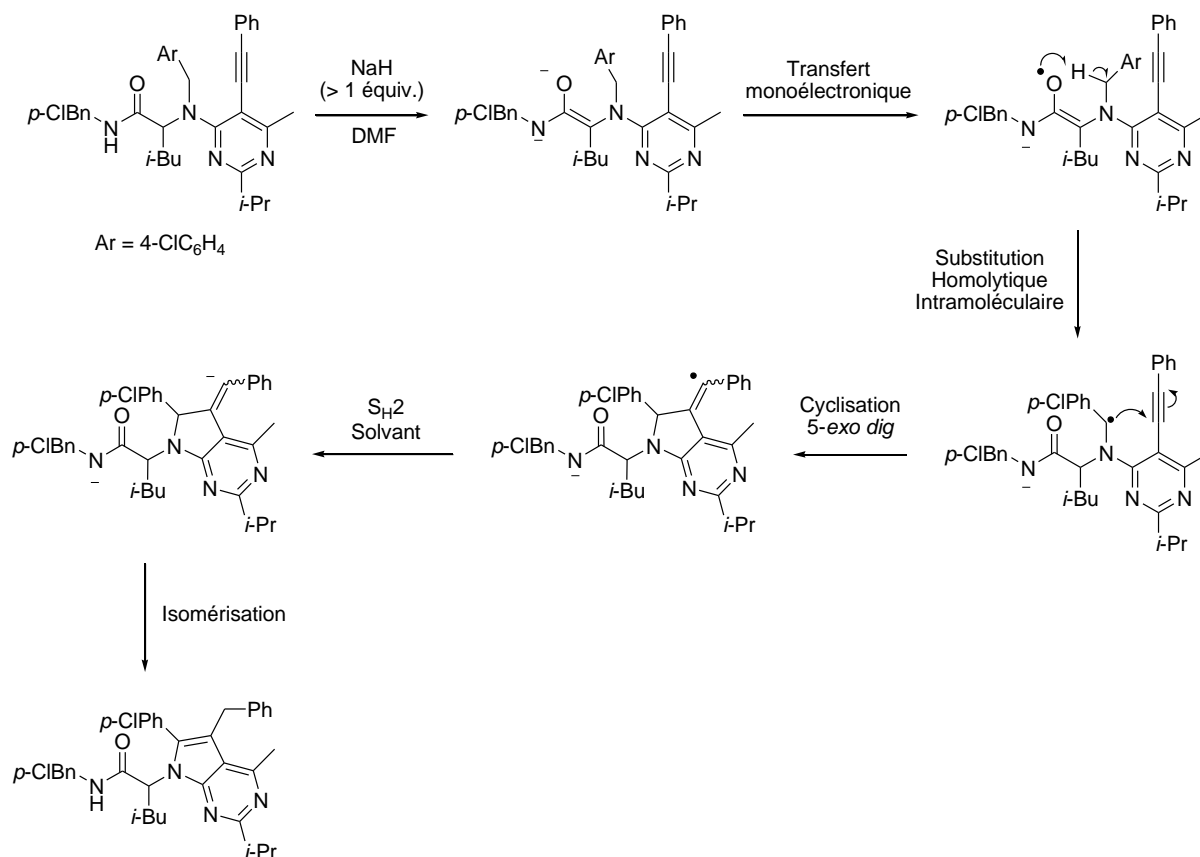
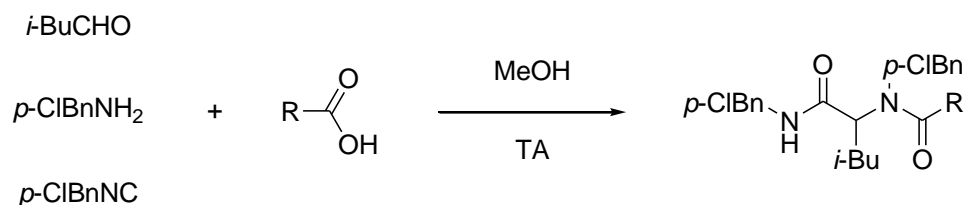


Schéma IV.43 : Mécanisme radicalaire possible pour la formation de la pyrrolo[2,3-d]pyrimidine IV.44.

A ce jour, nous ne pouvons pas conclure sans équivoque quant à la nature du mécanisme dans le cas d'aldéhydes aliphatiques tant il existe des arguments en faveur des deux mécanismes ionique et radicalaire.

¹⁶³ (a) Beugelmans, R.; Bois-Choussy, M.; Gayral, P.; Rigotherier, M. C. *Eur. J. Med. Chem.* **1988**, *23*, 539. (b) Rossi, R. A.; Palacios, S. M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5300. (c) Hay, J. V.; Wolfe, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3702.

Nous avons dans le même temps voulu connaître le comportement des adduits de Ugi dans les conditions employées. Trois adduits de Ugi sont donc synthétisés à partir d'acides carboxyliques présentant un groupement électrophile (**Tableau IV.16**).



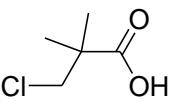
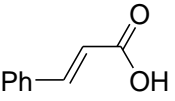
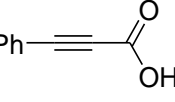
Entrée	Produit	Acide carboxylique	Rendement
1	IV.93		81 %
2	IV.94		86 %
3	IV.95		65 %

Tableau IV.16 : Synthèse d'adduits de Ugi.

Ces produits placés en présence d'hydrure de sodium dans le DMF ne donnent aucun produit de cyclisation et les produits de départ sont là encore récupérés (**Schéma IV.44**).

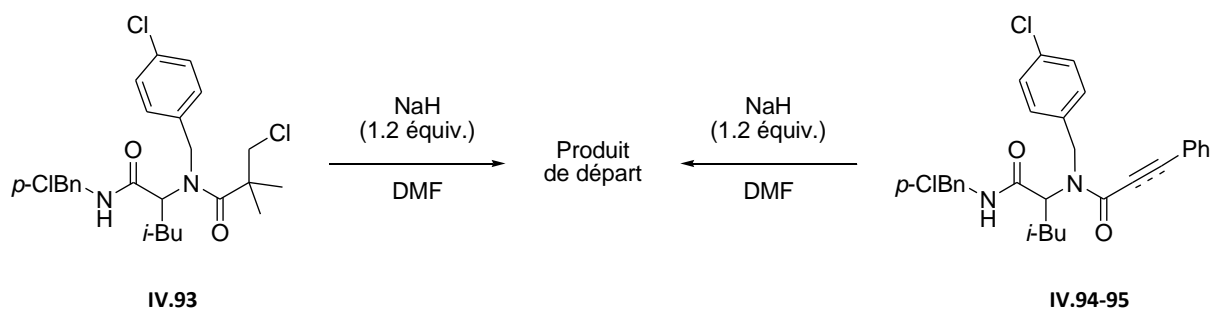
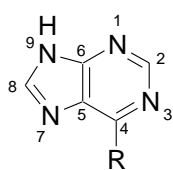


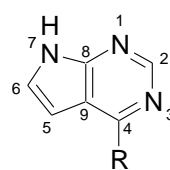
Schéma IV.44 : Tentative de couplage intramoléculaire d'adduits de Ugi.

Les adduits de Ugi et Ugi-Smiles n'ont manifestement pas le même comportement dans les conditions testées. Il n'est pas clair que l'espèce benzylique réactive soit formée et il est possible que la présence du noyau appauvri pyrimidine joue un rôle dans la cyclisation des adduits d'Ugi-Smiles.

La séquence Ugi-Smiles/Sonogashira/Cyclisation mise au point au cours de cette étude permet d'atteindre rapidement des structures de type pyrrolo[2,3-d]pyrimidine avec cinq points de diversité. Cette méthode qui est très substrat dépendante est très intéressante de par la nature et la complexité des adduits obtenus. En effet, ces hétérocycles ont fait l'objet de nombreuses études en raison de leur structure proche de l'adénine (**Schéma IV.45**).



R = H Purine
R = NH₂ Adénine
R = OH Hypoxanthine



R = H 7-Deazapurine ou
 pyrrolo[2,3-d]pyrimidine
R = NH₂ 7-Deaza-adenine
R = OH 7-Deaza-hypoxanthine

Schéma IV.45 : Structures et nomenclature pour les dérivés de purines et pyrrolo[2,3-d]pyrimidines.

Ainsi, ces substrats ont trouvé un certain nombre d'applications pharmacologiques dont nous présenterons quelques exemples choisis.

L'ajout d'un sucre sur l'azote en position 7 permet de se rapprocher du squelette de l'adénosine. Cette stratégie a été exploitée pour la mise au point d'inhibiteurs d'adénosine kinase comme le GP3269¹⁶⁴ (**Schéma IV.46**).

¹⁶⁴ Bookser, B. C.; Ugarkar, B. G.; Matelich, M. C.; Lemus, R. H.; Allan, M.; Tsuchiya, M.; Nakane, M.; Nagahisa, A.; Wiesner, J. B.; Erion, M. D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7808.

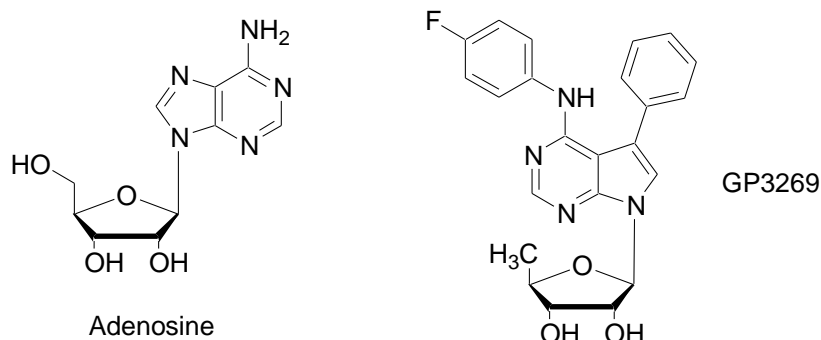


Schéma IV.46 : Structures de l'adénosine et d'un inhibiteur d'adénosine kinase.

La pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine CCT128930 a été reconnue comme un inhibiteur de la protéine kinase B, une composante importante dans les signaux intramoléculaires modulant la croissance des cellules¹⁶⁵ (Schéma IV.47).

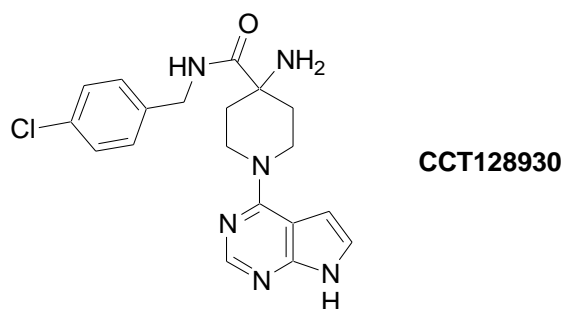


Schéma IV.47 : Un inhibiteur de la protéine kinase B.

Le permetrexed (commercialisé sous le nom Alimta) est un anticancéreux synthétisé par l'équipe du Pr. Edward C. Taylor et développé cliniquement par Eli Lilly and Co. en 2004 (Schéma IV.48). Sa structure proche de celle de l'acide folique (ou vitamine B₉) lui permet de bloquer les enzymes nécessaires à la synthèse de purines et de pyrimidines. Il empêche ainsi la formation d'ADN et d'ARN et ralentit la croissance des cellules cancéreuses.

¹⁶⁵ McHardy, T.; Caldwell, J. J.; Cheung, K.-M.; Hunter, L. J.; Taylor, K.; Rowlands, M.; Ruddle, R.; Henley, A.; de Haven Brandon, A.; Valenti, M.; Davies, T. G.; Fazal, L.; Seavers, L.; Raynaud, F. I.; Eccles, S. A.; Aherne, G. W.; Garrett, M. D.; Collins, I. J. *Med. Chem.* **2010**, *53*, 2239.

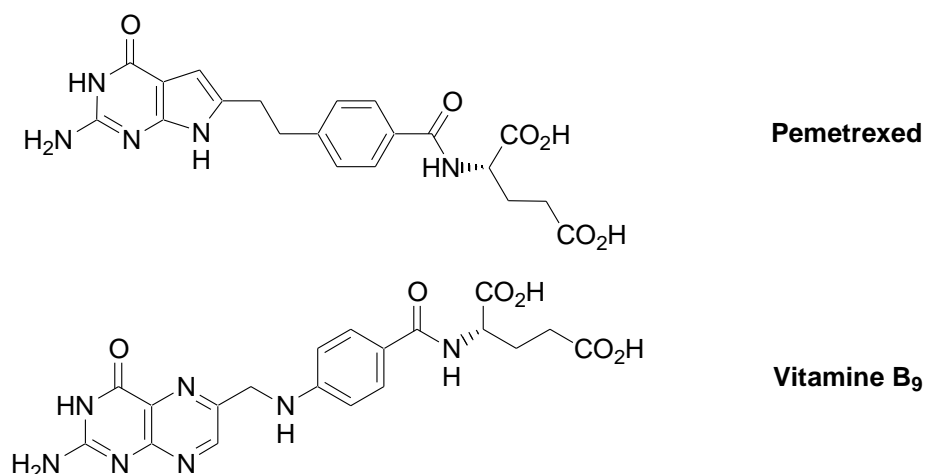


Schéma IV.48 : Anticancéreux dérivé d'une pyrrolo[2,3-d]pyrimidine.

Ces quelques exemples montrent l'intérêt de ces composés en chimie médicinale. Aussi, de nombreuses stratégies de synthèse ont été étudiées.

Toutefois, il existe deux stratégies majeures pour la synthèse de pyrrolo[2,3-d]pyrimidines : le bicyclic peut être formé soit par cyclisation sur un pyrrole, soit à partir de pyrimidines.

Ainsi, le groupe d'Eger a étudié de manière intensive la synthèse de pyrrolo[2,3-d]pyrimidines à partir de pyrroles et a proposé une grande variété de synthèses selon les substituants souhaités sur l'hétérocycle. Le cycle à cinq chaînons est obtenu en faisant réagir une α -hydroxycétone en présence de benzylamine et de malonodinitrile (Schéma IV.49).

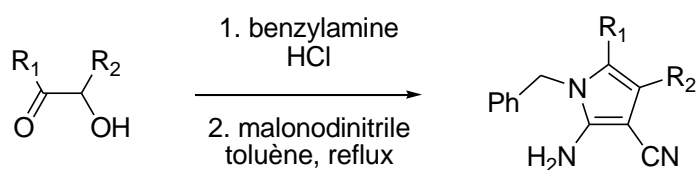


Schéma IV.49 : Synthèse de pyrrole à partir d'hydroxycétone.

Le 2-amino-3-cyanopyrrole ainsi obtenu peut alors être transformé en plusieurs types de pyrrolo[2,3-d]pyrimidines (Schéma IV.50). La 4-aminopyrimidine IV.96 est obtenue à l'aide de nitriles¹⁶⁶ alors que

¹⁶⁶ Eger, K.; Pfahl, J. G.; Kolkers, G.; Roth, H. J. *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 425.

la 4-hydroxypyrimidine **IV.97** nécessite l'emploi d'acide formique¹⁶⁷. Par ailleurs, la réaction du pyrrole avec un chlorure d'acyle permet la mise en place d'un substituant en position 2¹⁶⁸.

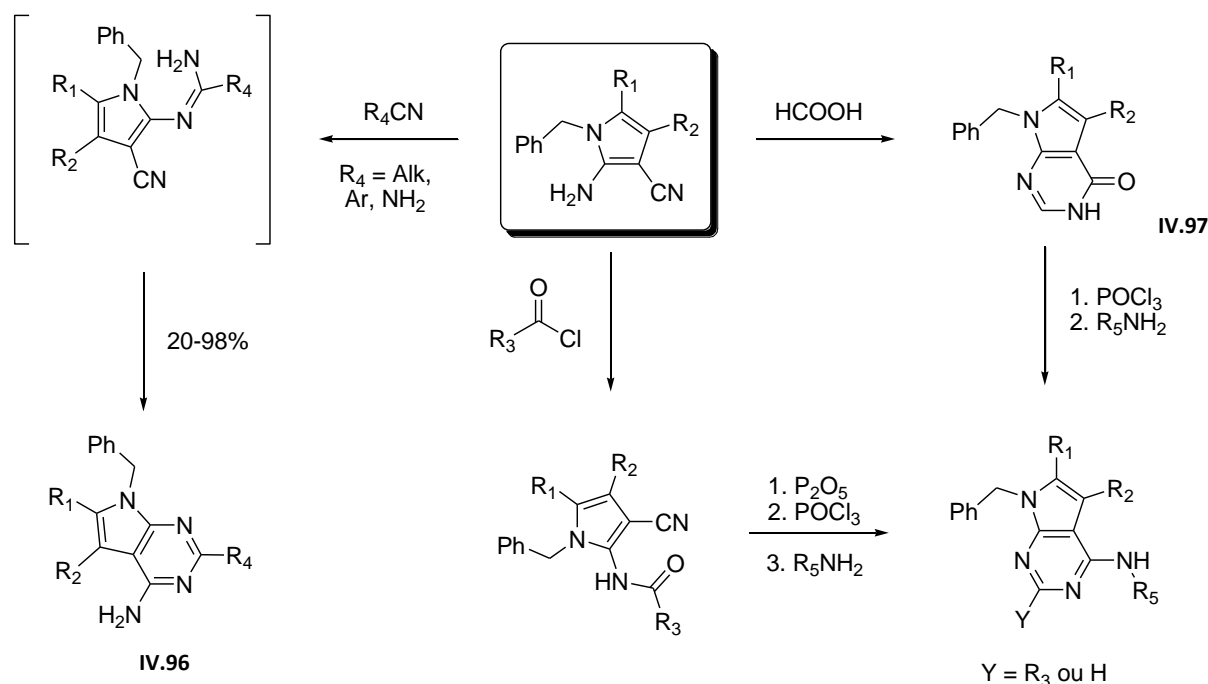


Schéma IV.50 : Le 2-amino-3-cyanopyrrole permet d'obtenir une grande variété de pyrrolo[2,3-d]pyrimidines.

Une stratégie similaire impliquant elle aussi le 2-amino-3-cyanopyrrole comme intermédiaire, décrite initialement par Taylor *et al.* dès 1965¹⁶⁹, fut modifiée plus récemment par le groupe Altmann et Missbach¹⁷⁰. En présence de triéthylorthoformiate, le pyrrole est tout d'abord transformé en l'intermédiaire **IV.98**. L'étape suivante consiste à déplacer le groupement éthoxy par de l'ammoniaque ou une amine pour enfin cycliser en milieu basique ou aqueux (**Schéma IV.51**).

¹⁶⁷ Müller, C. E.; Geis, U.; Grahner, B.; Lanzner, W.; Eger, K. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2482.

¹⁶⁸ Hess, S.; Müller, C. E.; Frobenius, W.; Reith, U.; Klotz, K.-N.; Eger, K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4636.

¹⁶⁹ Taylor, E. C.; Hendess, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1995.

¹⁷⁰ (a) Missbach, M.; Altmann, E.; Widler, L.; Susa, M.; Buchdunger, E.; Mett, H.; Meyer, T.; Green, J. *Bioorganic & Medicinal Lett.* **2000**, *10*, 945. (b) Widler, L.; Green, J.; Missbach, M.; Susa, M.; Altmann, E. *Bioorganic & Medicinal Lett.* **2001**, *11*, 849.

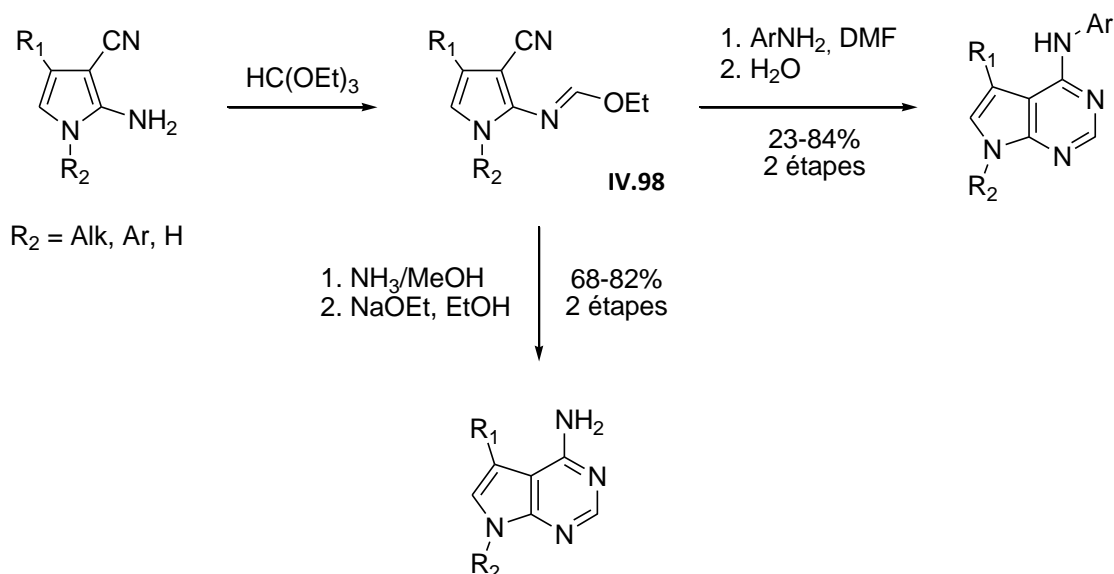


Schéma IV.51 : Autre voie de synthèse de pyrrolo[2,3-d]pyrimidines à partir de 2-amino-3-cyanopyrroles.

Plusieurs stratégies efficaces ont ainsi été proposées pour la synthèse de pyrrolo[2,3-d]pyrimidines à partir de pyrrole selon la nature du bicycle désiré. On notera l'importance du 2-amino-3-cyanopyrrole dans l'ensemble de ces voies de synthèse. Cependant, l'emploi de ce réactif impose la présence un groupement amino ou hydroxy en position 4. Nous allons voir qu'il existe des méthodes complémentaires permettant de varier les substituants sur le pyrrole en choisissant des pyrimidines comme produit de départ.

Les pyrimidines les plus généralement choisies pour la synthèse de pyrrolo[2,3-d]pyrimidine présentent un groupement amino en position 4 ou 6 nécessaire à la mise en place du pyrrole. A la position 5, ces hétérocycles riches sont susceptibles de réagir dans des substitutions aromatiques électrophiles en présence de dérivés halogénés. Dans le cas de dérivés carbonylés α -halogénés, la formation de l'imine suivie d'une isomérisation permet d'obtenir le bicycle désiré.

Bundy et son équipe ont ainsi obtenu une librairie de 2,4-diaminopyrrolo[2,3-d]pyrimidines en faisant réagir une pyrimidine avec une cétone¹⁷¹ ou un aldéhyde¹⁷² bromés en position α . Dans le cas de la 2-bromocyclohexanone, une oxydation au DDQ fournit U-104067. Ce tricycle fut sélectionné pour des

¹⁷¹ Bundy, G. L.; Ayer, D. E.; Banitt, L. S.; Belonga, K. L.; Mizsak, S. A.; Palmer, J. R.; Tustin, J. M.; Chin, J. E.; Hall, E. D.; Linseman, K. L.; Richards, I. M.; Scherch, H. M.; Sun, F. F.; Yonkers, P. A.; Larson, P. G.; Lin, J. M.; Padbury, G. E.; Aaron, C. S.; Mayo, J. K. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4161.

¹⁷² Aso, K.; Imai, Y.; Yukishige, K.; Ootsu, K.; Akimoto, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1280.

évaluations cliniques concernant le traitement de l'asthme et d'autres maladies respiratoires dégénératives chroniques (**Schéma IV.52**).

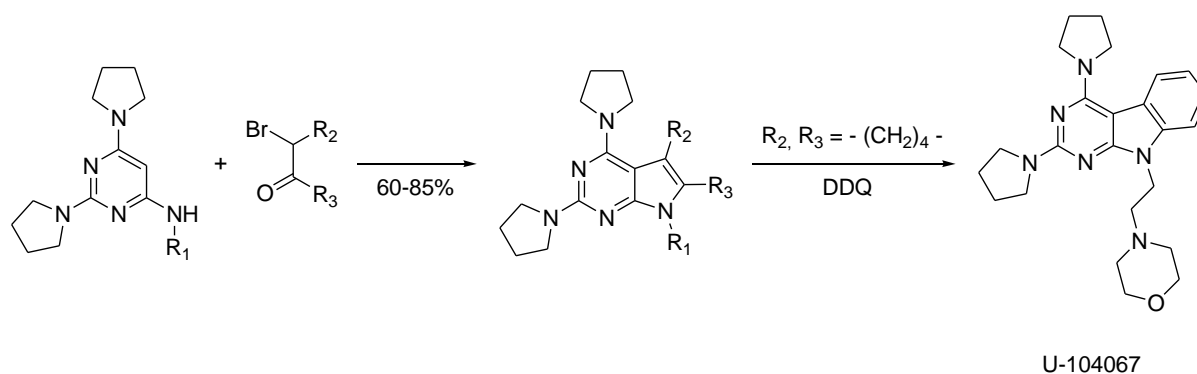


Schéma IV.52 : Obtention de pyrrolo[2,3-d]pyrimidine à partir de pyrimidine et de α-bromocétone.

Dans le but de synthétiser des analogues du tryptophane de type **IV.99** par couplage organométallique, Gronowitz et son équipe ont choisi des hétérocycles aminés et iodés en position 1 et 2¹⁷³. Ici, c'est la 2,6-dialkyl-4-amino-5-iodopyrimidine qui sert de produit de départ à la synthèse de pyrrolo[2,3-d]pyrimidines (**Schéma IV.53**).

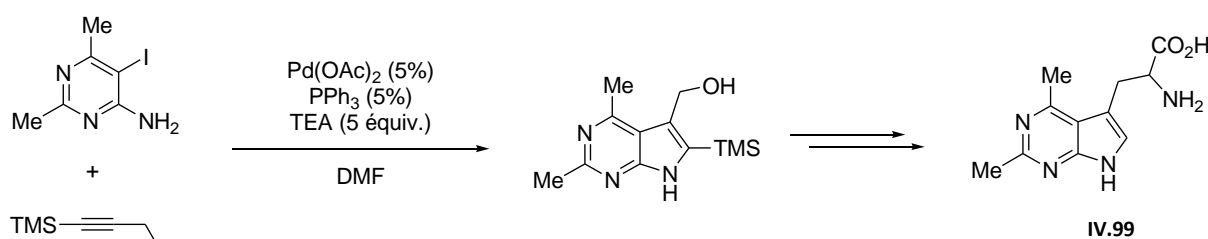


Schéma IV.53 : Synthèse d'analogues de tryptophane.

¹⁷³ Wensbo, D.; Eriksson, A.; Jeschke, T.; Annby, U.; Gronowitz, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 2823.

Notre projet s'inscrit dans la continuité de l'ensemble de ces travaux ayant pour but de synthétiser efficacement ces hétérocycles azotés. La cascade Ugi-Smiles/Sonogashira/Cyclisation permet d'atteindre plusieurs dérivés de pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines en choisissant simplement la nature de l'aldéhyde engagé dans le couplage 4-composants. Une telle voie de synthèse offre donc plusieurs avantages : flexibilité, rapidité et efficacité (**Schéma IV.54**).

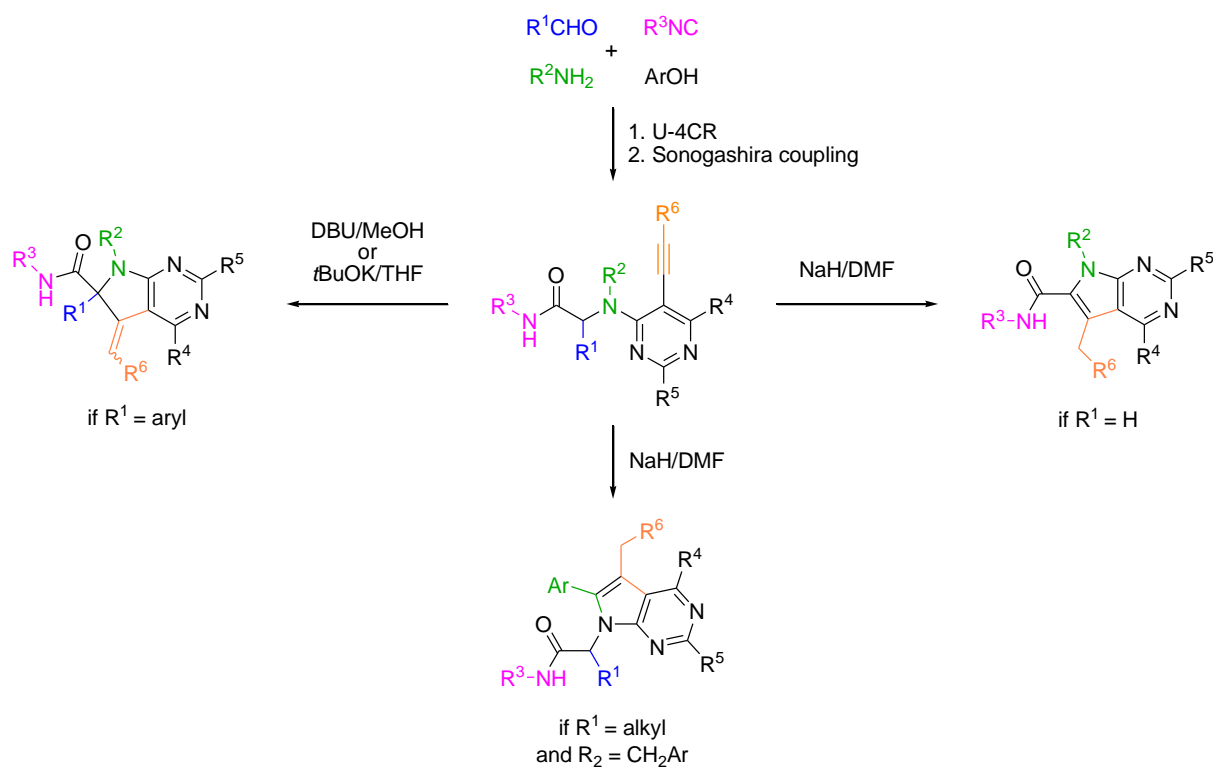


Schéma IV.54 : Différents dérivés de pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines accessibles par la cascade Ugi-Smiles/Sonogashira/Cyclisation mise au point.

Chapitre 5 :

Synthèse d'aldéhydes α,β - insaturés par ouverture de furane

Lors de nos travaux sur les adduits de Ugi-Smiles présentant une triple liaison, nous avons souhaité étudier la faisabilité d'une cycloaddition intramoléculaire entre cet alcyne et un diène. La 2-furfurylamine, étant un partenaire efficace dans le couplage Ugi-Smiles, s'est imposée pour les premiers essais de cette étude (**Schéma V.1**).



Schéma V.1 : Accès possible à des molécules polycycliques *via* une cascade Ugi-Smiles/Sonogashira/Diels-Alder.

Lorsque **V.1** est placé dans les conditions du couplage de Sonogashira utilisées au chapitre précédent, le produit **V.2** isolé après chromatographie ne présente pas de triple liaison mais s'avère être une pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine substituée par une fonction aldéhyde α,β -insaturée (**Schéma V.2**).

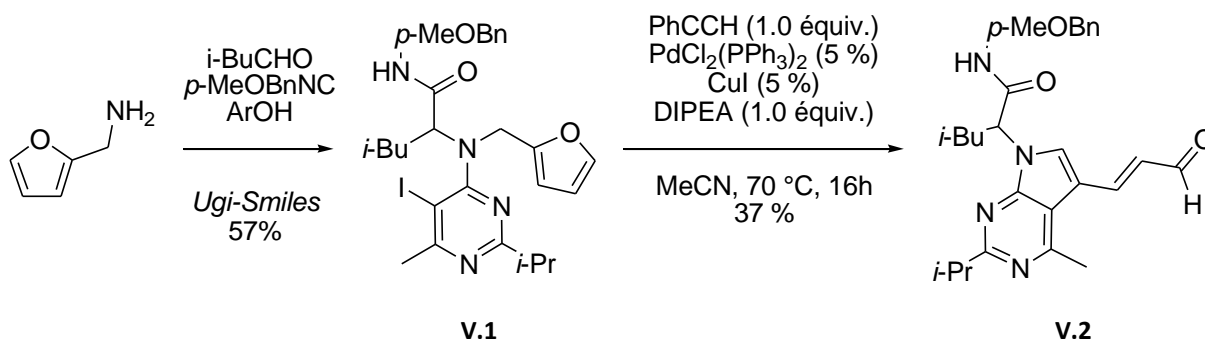


Schéma V.2 : Ouverture du furane du produit V.1 dans les conditions du couplage de Sonogashira.

La réaction d'ouverture des furanes est relativement classique car il s'agit de composés aromatiques de faible énergie de résonance (environ 16 kCal/mol contre 36 kCal/mol pour le benzène). Toutefois, cette ouverture en milieu basique est surprenante car dans la littérature, ces réactions sont généralement décrites en milieu acide. Après une partie bibliographique consacrée aux ouvertures de furanes, nous présenterons nos travaux sur cette nouvelle synthèse d'aldéhydes α,β -insaturés.

I. Ouverture de furanes par des électrophiles : Bibliographie

Les ouvertures du cycle à cinq chaînons conduisent généralement à des 1,4-dicétones- α,β -insaturées linéaires qui ne seront donc pas abordées¹⁷⁴. Nous allons plus particulièrement nous intéresser aux différents électrophiles capables de provoquer l'ouverture de l'hétérocycle oxygéné.

A. Traitement en milieu acide

Le furane s'ouvre relativement facilement en milieu acide pour former des 1,4-dicarbonyles. Ainsi, Butin *et al.* ont donc imaginé une synthèse d'indoles à partir de 2-aminobenzylfuranes **V.3** (Schéma V.3).

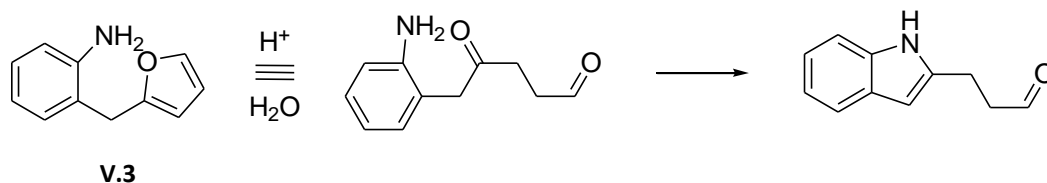


Schéma V.3 : Indoles 2-substitués à partir d'aminobenzylfuranes.

Plusieurs familles d'indoles 2-substitués ont pu être obtenues en fonction des substituants du furane de départ¹⁷⁵. Dans le cas du 2-méthylfurane, l'hétérocycle est substitué par une butanone alors que la *N*-tosylfurfurylamine fournit son dérivé α,β -insaturé¹⁷⁶ (Schéma V.4).

¹⁷⁴ Quelques exemples : SelectFluor® : Blank, S. J.; Stephens, C. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6849. Mo(CO)₆ : Massa, A.; Acocella, M. R.; De Rosa, M.; Soriente, A.; Villano, R.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 835. MoO₅-HMPA : Chien, C.-S.; Kawasaki, T.; Sakamoto, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 5071. Peroxyde d'hydrogène : Lutz R.E.; Dien, C.-K. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1861. Pb(OAc)₄ : Dien, C.-K.; Lutz, R. E. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1355. Acide nitrique : Lutz, R. E.; Wilder, F.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 978.

¹⁷⁵ (a) Butin, A. V.; Smirnov, S. K.; Stroganova, T. A.; Bender, W.; Krapivin, G. D. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 474. (b) Butin, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4113. (c) Butin, A. V.; Stroganova, T. A.; Lodina, I. V.; Krapivin, G. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2031.

¹⁷⁶ Butin, A. V.; Smirnov, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8443.

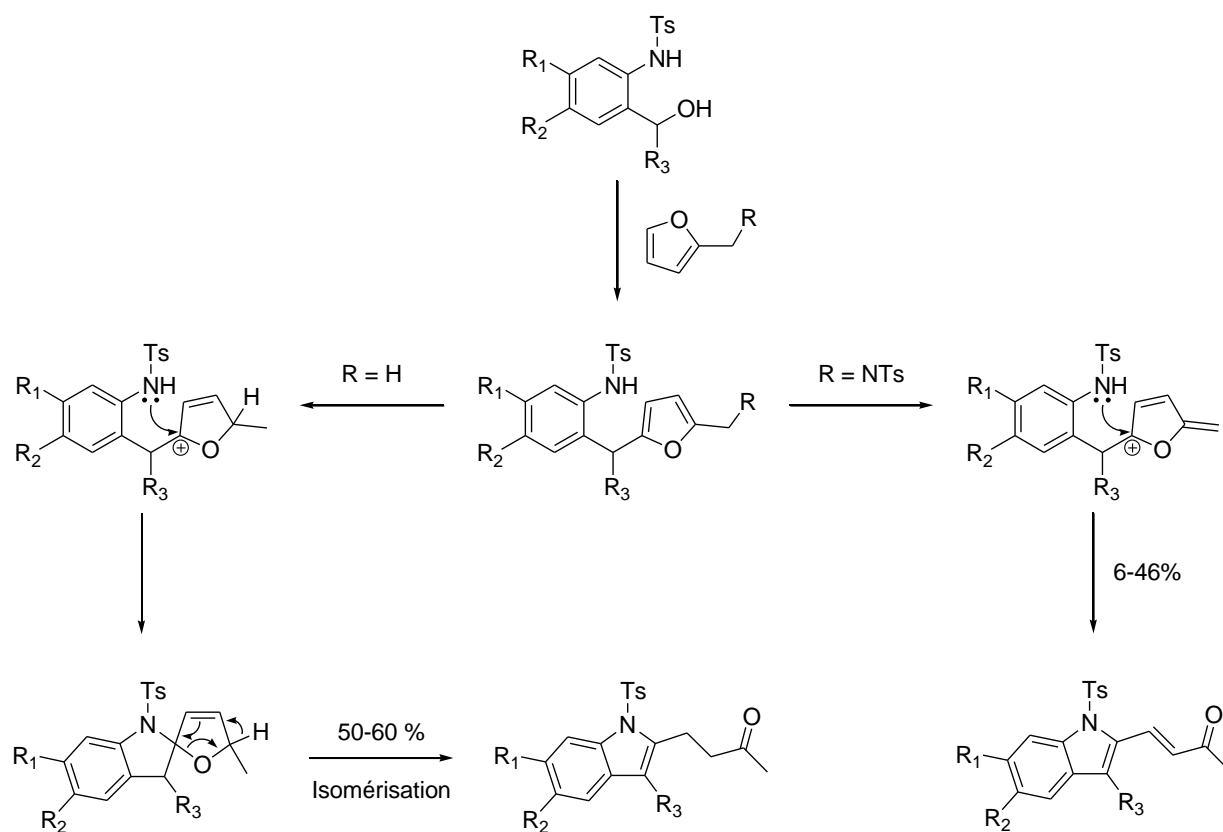


Schéma V.4 : Indoles 2-substitués obtenus par ouverture de furanes en milieu acide.

Une stratégie similaire fut appliquée par le même groupe à la synthèse d'isochromènes tétracycliques¹⁷⁷. L'adduit **V.4** est d'abord isolé à partir de l'acide 2-carboxaldéhydebenzoïque ou de l'alcool correspondant et de deux équivalents de furanes 2-substitués. En milieu acide, un premier noyau est ouvert par le nucléophile et donne le bicyclic **V.5** substitué par une butanone. Le deuxième furane attaque alors ce carbonyle ce qui donne, après déshydratation, le produit observé (**Schéma V.5**).

¹⁷⁷ Gutnov, A. V.; Abaev, V. T.; Butin, A. V.; Dmitriev, A. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8685. Butin, A. V.; Abaev, V. T.; Mel'Chin, V. V.; Dmitriev, A. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8439.

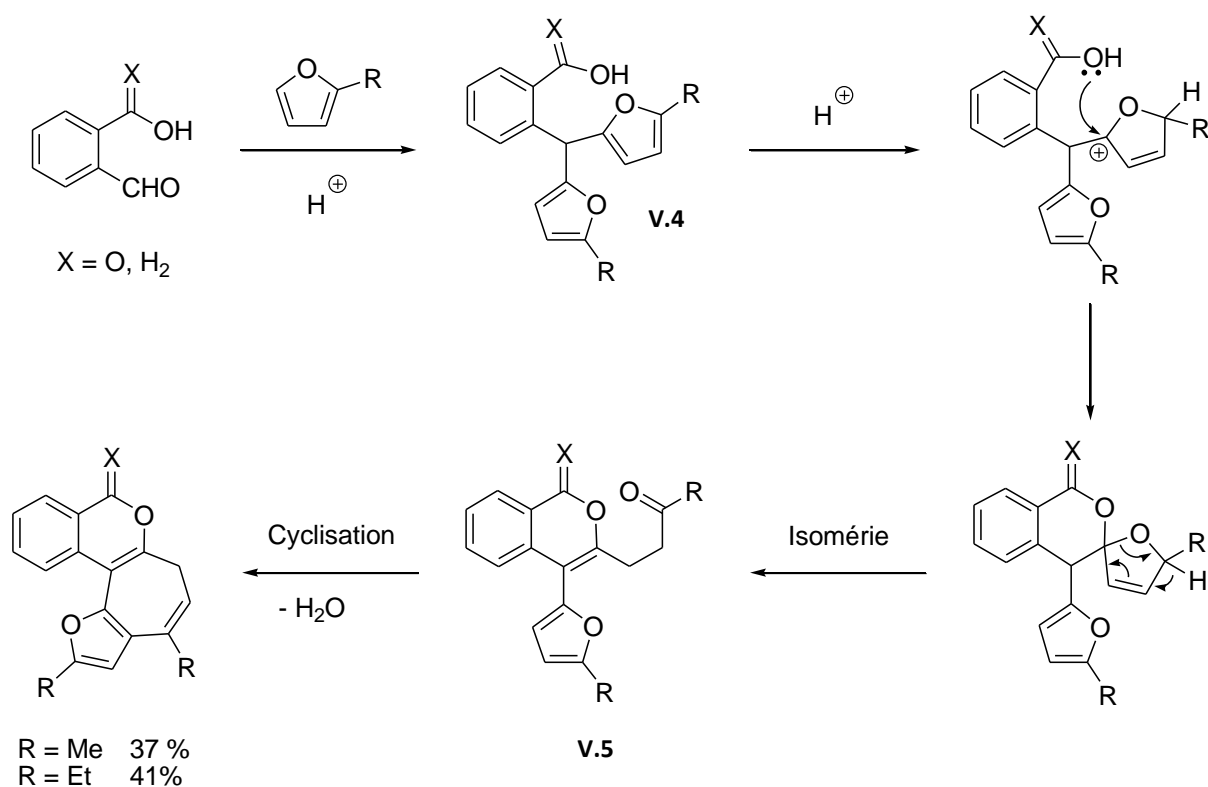


Schéma V.5 : Synthèse d'isochromones tétracycliques par traitement acide de *bis*(5-alkyl-2-furyl)-2-carboxyphénylméthanes.

B. Oxydation

1. La réaction d'Achmatowicz

La transformation d'un furane en dihydropyrane fut reportée par Achmatowicz en 1971¹⁷⁸. Le furan-2-ylméthanol est tout d'abord oxydé en 2,5-diméthoxy-2,5-dihydrofurane par le dibrome dans le méthanol. Une hydrolyse acide provoque ensuite l'ouverture de l'acétal en dicarbonyl qui cyclise rapidement pour donner le dérivé de pyranulose **V.6** (Schéma V.6).

¹⁷⁸ Achmatowicz Jr., O.; Bukowski, P.; Szcner, B.; Zwierzchowska, Z.; Zamojski, A. *Tetrahedron* **1971**, 27, 1973.

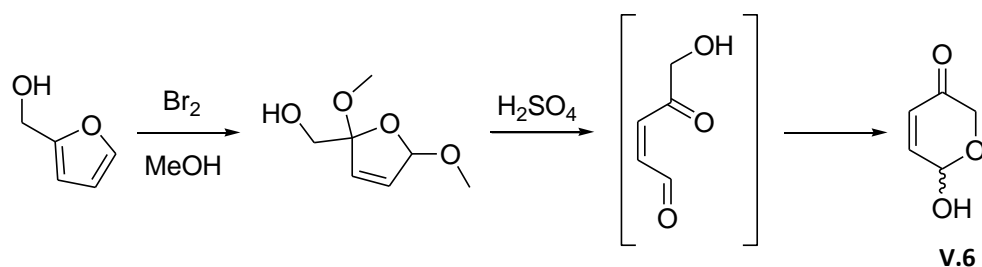


Schéma V.6 : Synthèse de dihydropyrane à partir d'alcool furfurique.

Cette transformation a d'ailleurs été récemment appliquée à la synthèse totale de plusieurs molécules complexes. O'Doherty et son groupe ont par exemple proposé la synthèse de la phomopsolide C¹⁷⁹, une δ -lactone α,β -insaturée possédant plusieurs centres asymétriques. La réaction de Achmatowicz est ici réalisée avec le *N*-bromosuccinimide comme oxydant (Schéma V.7).

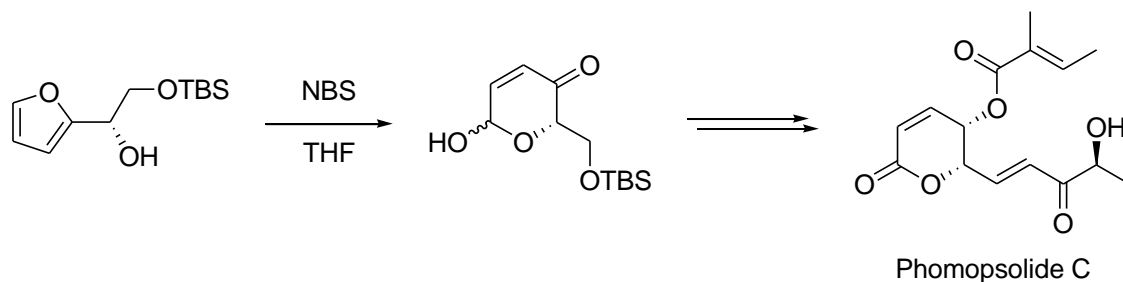


Schéma V.7 : Synthèse énantiosélective d'une lactone α,β -insaturée par la réaction de Achmatowicz.

L'équipe de Liebeskind a d'autre part synthétisé plusieurs alcaloïdes à partir de la furfurylamine et de son analogue oxygéné¹⁸⁰. L'alcaloïde Bao Gong Teng A a ainsi pu être obtenu à partir de furfurylamine (Schéma V.8). L'acide *m*-chloroperbenzoïque est utilisé comme oxydant.

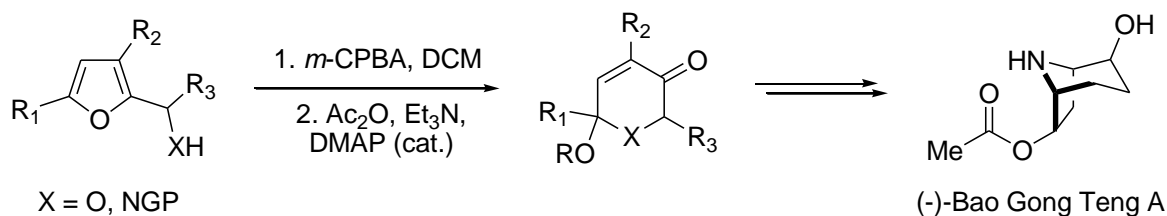


Schéma V.8 : Application de la réaction d'Achmatowicz à la synthèse totale.

¹⁷⁹ Harris, J. M.; O'Doherty, G. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8195.

¹⁸⁰ a) Coombs, T. C.; Lee, M. D.; Wong, H.; Armstrong, M.; Cheng, B.; Chen, W.; Moretto, A. F.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 882. b) Zhang, Y.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 465.

2. Photooxygénation

Il existe un grand nombre d'exemples de photooxygénation de furanes dans la littérature¹⁸¹. Par exemple, le 2-furyléthanol a été oxydé par l'oxygène singlet dans le but d'isoler des 3-cétotétrahydrofuranes substitués dans le cadre des travaux des équipes de Vassilikogiannakis¹⁸² et Knight¹⁸³ rapportés récemment. Après une première cycloaddition, le bicyclic ponté est ouvert par le méthanol qui joue le rôle de solvant. Le dihydrofurane **V.7** est alors réduit par le diméthylsulfide ce qui conduit au produit final après une addition de Michaël intramoléculaire (**Schéma V.9**).

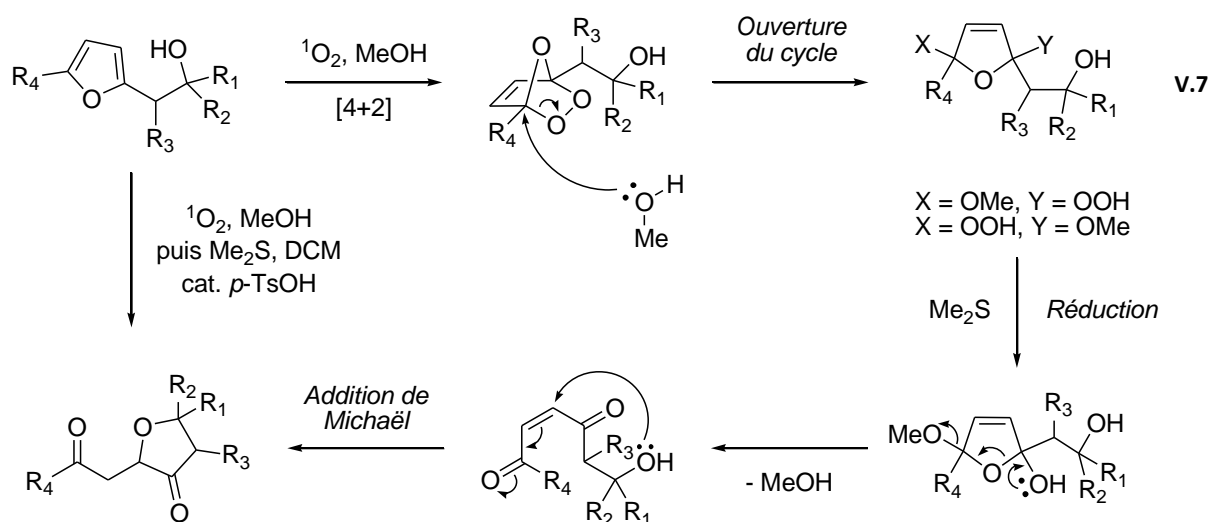


Schéma V.9 : Synthèse de tétrahydrofuranes substitués par oxydation de 2-furyléthanol.

C. Attaque de carbocations

1. Sels de tropylium

L'équipe de Yamamura a développé une synthèse d'azulénylcétone α,β -insaturées à partir d'*o*-(2-furyl)cycloheptatriénylbenzènes en présence de sels de triphénylcarbénium¹⁸⁴. Le mécanisme

¹⁸¹ Pour une revue sur la photooxygénation de furanes : Gollnick, K.; Griesbeck, A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2057.

¹⁸² Tofi M.; Koltsida, K.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 313.

¹⁸³ Hayes, S. J.; Knight, D. W.; Smith, A. W. T.; O'Halloran, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 720.

¹⁸⁴ Yamamura, K.; Yamane, T.; Hashimoto, M.; Miyake, H.; Nakatsujii, S.-I. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4965. Sasabe, M. Houda, Y.; Takagi, H.; Sugane, T.; Bo, X.; Yamamura, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3786.

proposé comprend une attaque électrophile de l'ion tropylium sur la position 2 du furane provoquant une ouverture de l'hétérocycle (**Schéma V.10**). Ce résultat reste valable pour le thiophène¹⁸⁵, le benzothiophène¹⁸⁶ et le naphthalène¹⁸⁷.

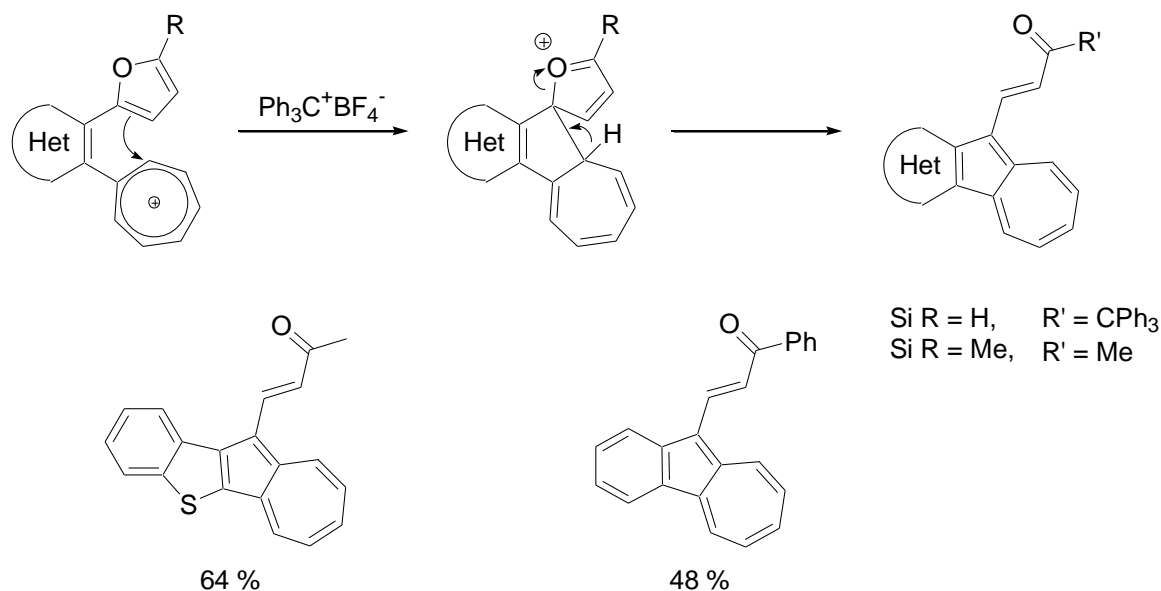


Schéma V.10 : Formation de cétones α,β -insaturées à l'aide de sels de tropylium.

Ici encore, la substitution du furane en position 2 est déterminante pour la structure du produit final. Dans le cas du furane simple, on obtient non pas un énal mais une cétone substituée par le groupement trityle.

2. Ion iminium

Le groupe de Tanis a proposé la synthèse de dérivés d'indolines par ouvertures de furanes en présence d'ion *N*-acyliminium¹⁸⁸. Traité en milieu acide, le carbinol **V.8** est déshydraté en iminium qui subit alors une attaque électrophile de l'hétérocycle. La séquence s'achève par la formation de la dicétone **V.9** (**Schéma V.11**).

¹⁸⁵ Kusuhara, N.; Sugano, Y.; Takagi, H.; Miyake, H.; Yamamura, K. *Chem. Commun.* **1997**, 1951. Yamamura, K.; Kusuhara, N.; Kondou, A.; Hashimoto, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7653.

¹⁸⁶ Yamamura, K.; Houda, Y.; Hashimoto, M.; Kimura, T.; Kamezawa, M.; Otani, T. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1413.

¹⁸⁷ Yamamura, K.; Kawabata, S.; Kimura, T.; Eda, K.; Hashimoto, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8902.

¹⁸⁸ Tanis, S. P.; Deaton, M. V.; Dixon, L. A.; McMills, M. C.; Raggon, J. W.; Collins, M. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6914.

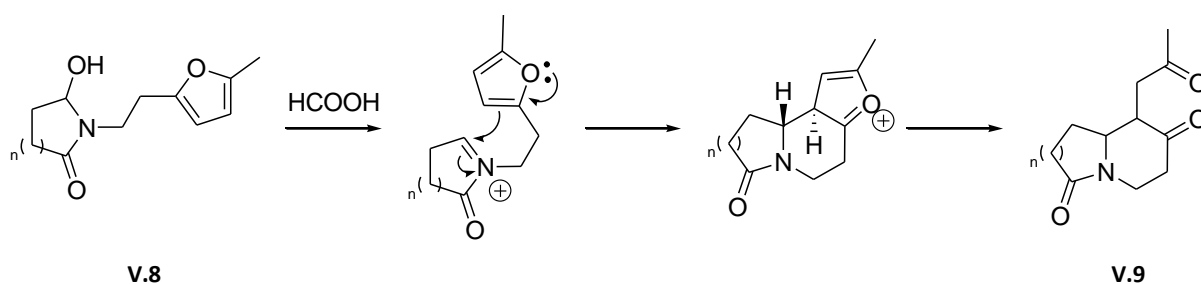


Schéma V.11 : Ouverture de furane par attaque électrophile d'un ion iminium.

Butin et son équipe ont récemment proposé une synthèse d'indoles à partir de 2-furylanilines et d'aldéhydes aromatiques¹⁸⁹. En milieu acide, l'imine est attaquée par le furane provoquant la formation du bicyclic et l'ouverture de l'hétérocycle (Schéma V.12).

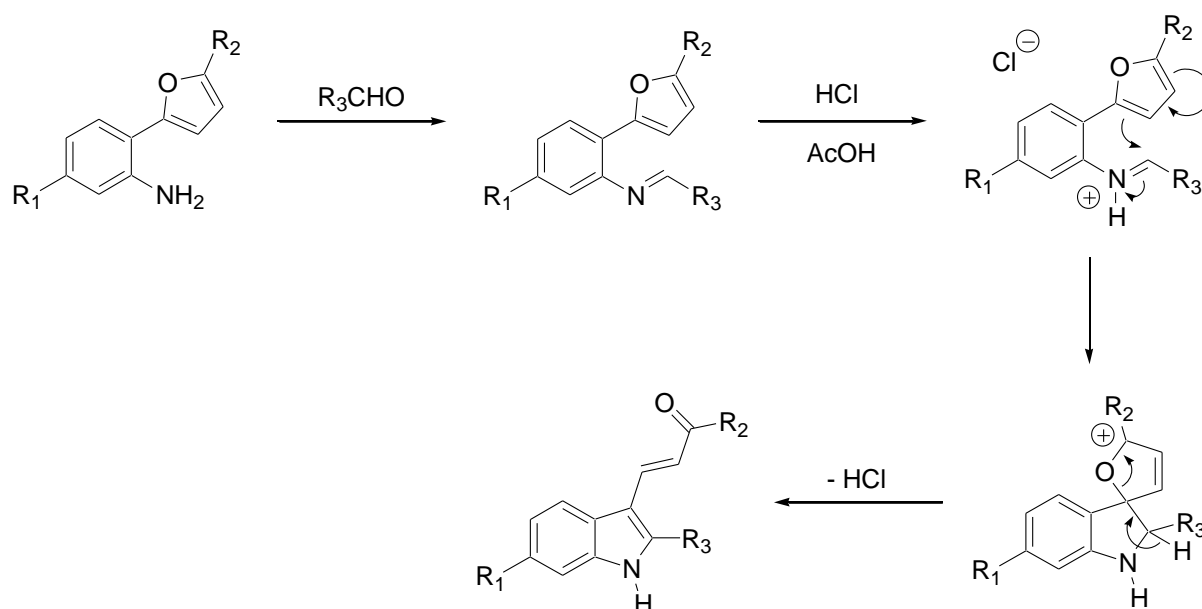


Schéma V.12 : Formation de cétones α,β -insaturées à l'aide de sels de tropylium.

D. Additions de carbènes

Plusieurs lactones macrocycliques ont été synthétisées par l'équipe de Doyle par addition intramoléculaire de carbènes métalliques sur un furane¹⁹⁰. Le cyclopropane intermédiaire est tout

¹⁸⁹ Butin, A. V.; Uchuskin, M. G.; Pilipenko, A. S.; Tsiunchik, F. A.; Cheshkov, D. A.; Trushkov, I. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 920.

¹⁹⁰ Doyle, M. P.; Chapman, B. J.; Hu, W.; Peterson, C. S.; McKervey, M. A.; Garcia, C. F. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1327.

d'abord formé sur la face la plus accessible de l'hétérocycle (**Schéma V.13**). Le bicyclic se réarrange alors et donne un mélange des isomères *E* et *Z* du composé **V.10**. En présence d'une quantité catalytique de diiode, ce dernier produit s'isomérise pour fournir la macrolactone **V.11** sous la forme d'un seul diastéréoisomère.

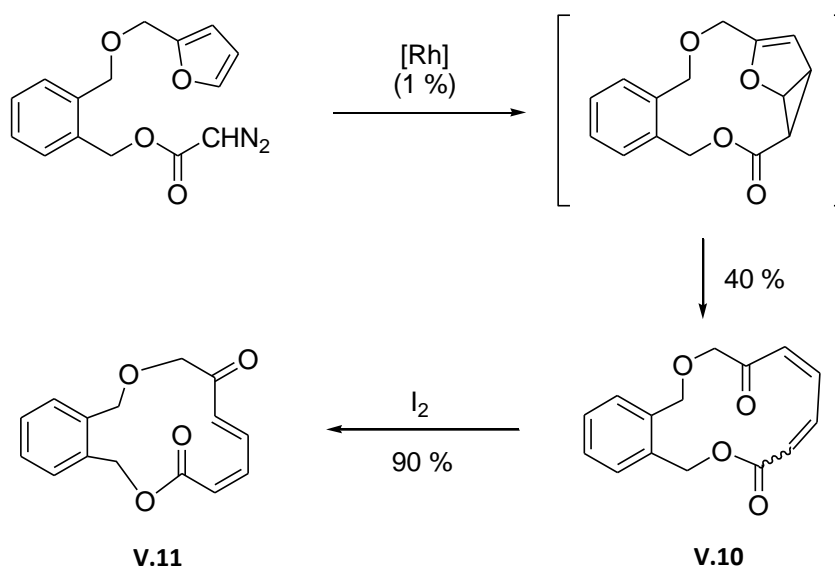


Schéma V.13 : Synthèse de macrolactones par addition de carbènes sur un furane.

Dans le cas où le dérivé de triéthylène glycol **V.12** est placé en présence d'un catalyseur à base de cuivre, le diazoester réagit cette fois-ci sur la liaison double trisubstituée du furane ce qui conduit à la formation d'un aldéhyde α,β -insaturé *exo*-cyclique (**Schéma V.14**).

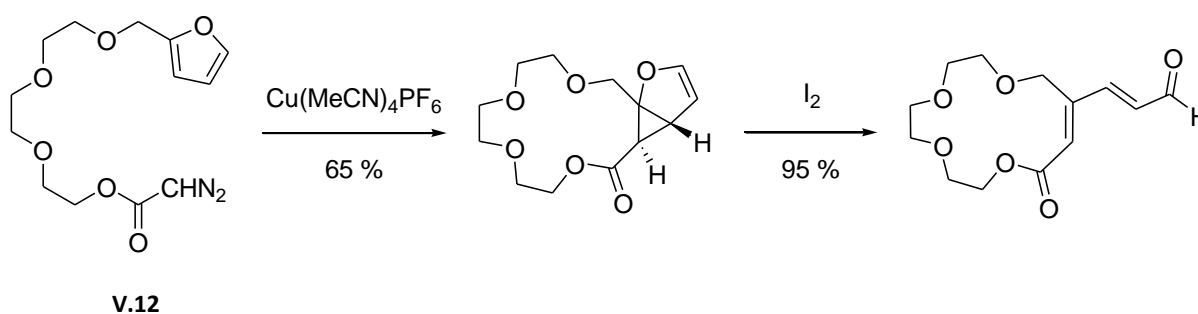


Schéma V.14 : Synthèse d'aldéhyde α,β -insaturé *exo*-cyclique par catalyse au cuivre.

Des complexes d'or¹⁹¹ ont récemment été utilisés pour une synthèse de 3-phénylpropan-2-ène-1-ones à partir de furanes 2-substitués et d'énynols¹⁹². Après une réaction de Friedel-Craft, le catalyseur active la triple liaison pour former le tricycle **V.13** intermédiaire. Le produit, de configuration *Z*, est finalement obtenu après ouverture du furane (**Schéma V.15**). La présence d'un substituant (Me, Ph ou TMS) est cruciale car dans le cas du furane simple, aucun produit n'a pu être isolé.

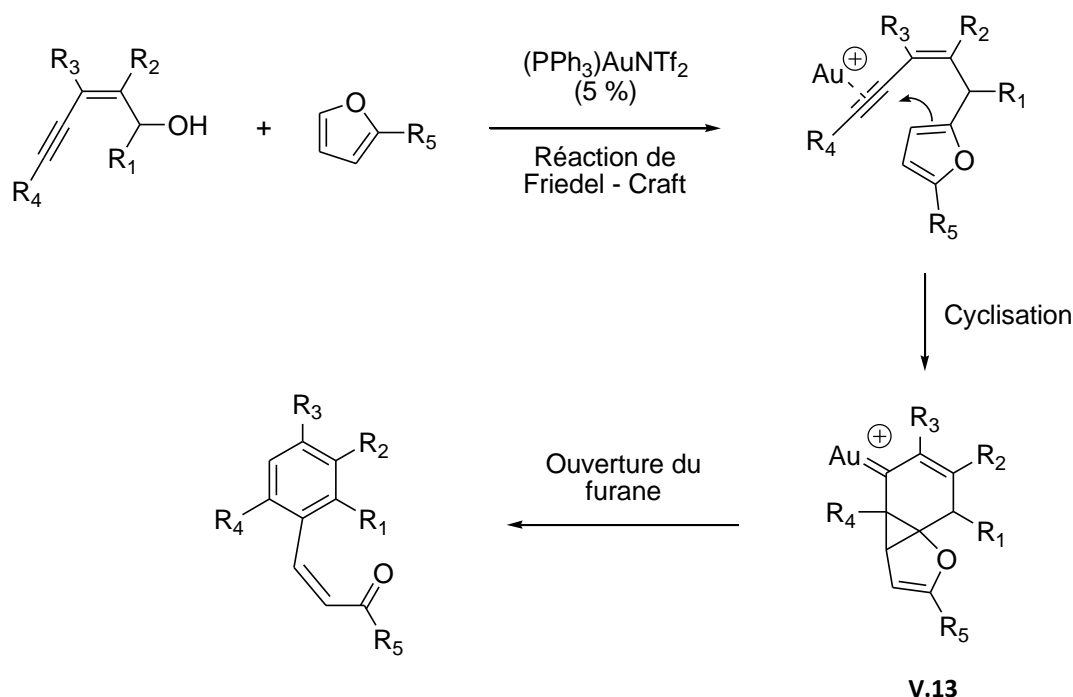


Schéma V.15 : Synthèse de Z-énones arylées par catalyse à l'or.

L'ouverture de furanes a été largement employée en synthèse hétérocyclique et, au travers de quelques exemples sélectionnés, nous avons pu voir que ces ouvertures conduisent, sous certaines conditions, à des produits présentant une fonction carbonyle α,β -insaturée. Cependant, il n'existe pas à notre connaissance d'exemples d'ouverture de furane par attaque électrophile d'un complexe de palladium.

¹⁹¹ L'équipe de Hashmi a également étudié l'ouverture de furanes. Pour quelques exemples sélectionnés : (a) Hashmi, A. S. K.; Frost, T. M.; Bats, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11553. (b) Hashmi, A. S. K.; Frost, T. M.; Bats, J. W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3769. (c) Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M.; Huck, J.; Frey, W.; Bats, J. W.; Hamzic, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5848.

¹⁹² Chen, Y.; Lu, Y.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3838.

II. Synthèse d'hétérocycles par ouverture de furane catalysée au palladium

Après avoir isolé l'aldéhyde α,β -insaturé **V.1** (Schéma V.16), nous avons cherché à mieux comprendre cette transformation en analysant le rôle des différents réactifs impliqués dans le couplage de Sonogashira dans cette nouvelle transformation.

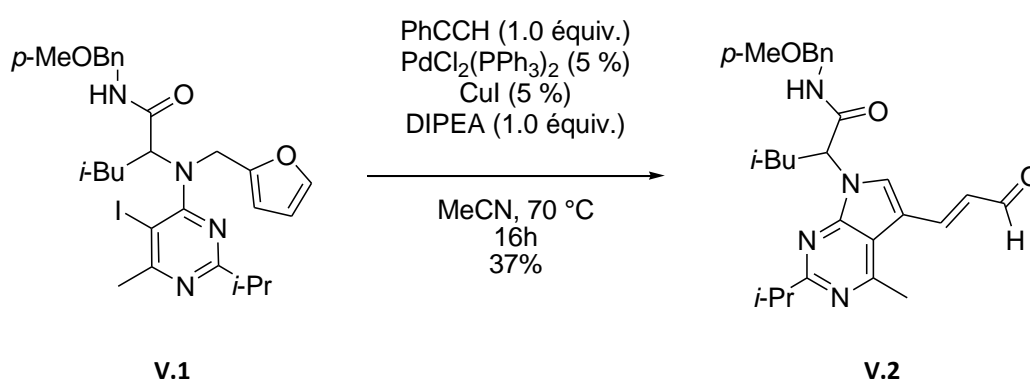
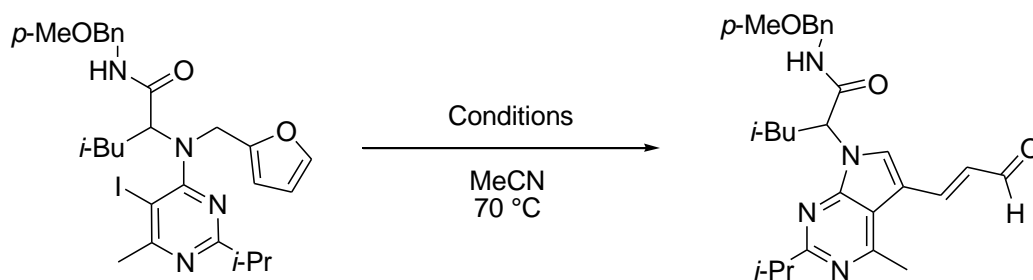


Schéma V.16 : Première ouverture de furane dans le cadre de notre étude.

A. Etude préliminaire

Si l'alcyne n'intervient pas dans la formation de l'énal (Tableau V.1, Entrée 1), la base, amine tertiaire, s'est révélée cruciale (Tableau V.1, Entrée 2). En présence de base, l'iodure de cuivre seul ne permet pas d'induire la réaction (Tableau V.1, Entrée 3). C'est finalement le palladium qui catalyse cette transformation puisqu'un rendement de 39 % est obtenu si une quantité catalytique de bisdichloro(triphénylphosphine)-palladium (5 %) et un équivalent de diisopropyléthylamine sont introduits dans le milieu (Tableau V.1, Entrée 4).



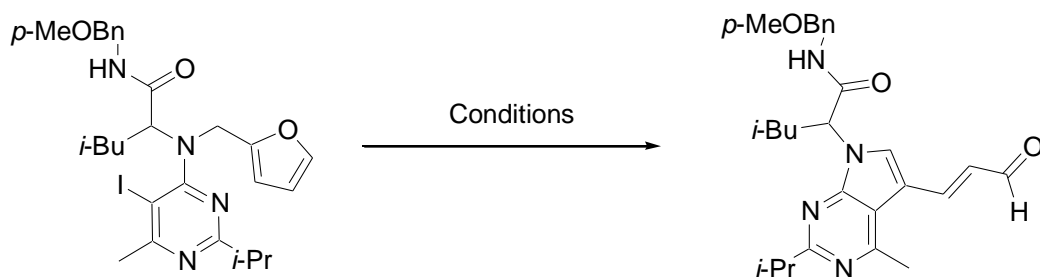
Entrée	PhCCH	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	CuI	DIPEA	Rendement
1	1.2 équiv.	5 %	5 %	1.0 équiv.	37 %
2	-	5 %	5 %	-	-
3	-	-	5 %	1.0 équiv.	-
4	-	5 %	-	1.0 équiv.	39 %

Tableau V.1 : Optimisation des conditions pour la formation de l'énal.

Différentes conditions de solvant, complexe de palladium, ligand et base ont été alors testées et sauf dans le cas du DMF, la réaction n'a pas lieu (Tableau V.2, Entrées 1 à 5). Le carbonate de césium ne donne pas non plus de résultats satisfaisants (Tableau V.2, Entrées 6). Les complexes de palladium (II) seuls ne permettent pas d'isoler l'énal V.2 (Tableau V.2, Entrées 7 et 10) alors que l'ajout d'une phosphine générant le palladium (0) donne des rendements compris entre 27 et 35 % (Tableau V.2, Entrées 8, 9, et 11). Le $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ s'avère le moins réactif des complexes organométalliques testés (Tableau V.2, Entrée 12). Il a été montré que l'activation par des micro-ondes permet dans certains cas d'obtenir des meilleurs rendements pour des cascades catalysées au palladium¹⁹³. Nous avons donc irradié le milieu réactionnel par des micro-ondes à 130 °C pendant vingt minutes et nous avons pu isoler l'aldéhyde V.2 avec un rendement de 85 % (Tableau V.2, Entrée 13).

Nous n'avons pas cherché à tester d'autres phosphines plus complexes (diphosphines, phosphines biaryliées, ...) afin d'améliorer ce bon résultat pour des raisons de coût : le $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ est rapidement préparé à partir de chlorure de palladium (II) et de triphénylphosphine, tous deux commerciaux et relativement peu coûteux.

¹⁹³ Lautens, M.; Tayama, E.; Herse, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 72.



Entry	Palladium	Phosphine	Base	Solvant	Température	Rendement
1	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	-	DIPEA	MeCN	70 °C	37 %
2	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	-	DIPEA	DCE	70 °C	-
3	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	-	DIPEA	Dioxane	70 °C	-
4	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	-	DIPEA	THF	70 °C	-
5	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	-	DIPEA	DMF	110 °C	31 %
6	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	-	Cs_2CO_3	MeCN	70 °C	-
7	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	-	DIPEA	MeCN	70 °C	-
8	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	10 % PPh_3	DIPEA	MeCN	70 °C	27 %
9	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	20 % PPh_3	DIPEA	MeCN	70 °C	35 %
10	PdCl_2	-	DIPEA	MeCN	70 °C	-
11	PdCl_2	10 % PPh_3	DIPEA	MeCN	70 °C	33 %
12	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	10 % PPh_3	DIPEA	MeCN	70 °C	11 %
13	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	-	DIPEA	MeCN	130 °C (MW)	85 %

Tableau V.2 : Optimisation des conditions pour la formation de l'énal.

Les conditions optimisées comprennent une quantité catalytique de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, un équivalent de DIPEA dans l'acétonitrile et une irradiation aux micro-ondes.

Nous avons ensuite étudié l'influence d'un substituant sur le furane dans la structure du produit de cyclisation en utilisant la 5-méthylfurfurylamine dans le couplage de Ugi-Smiles. Le produit **V.14**, isolé avec un rendement de 79 %, est placé dans les conditions de cyclisation définies plus haut pour donner la méthylcétone α,β -insaturée **V.15** avec 76 % de rendement (**Schéma V.17**).

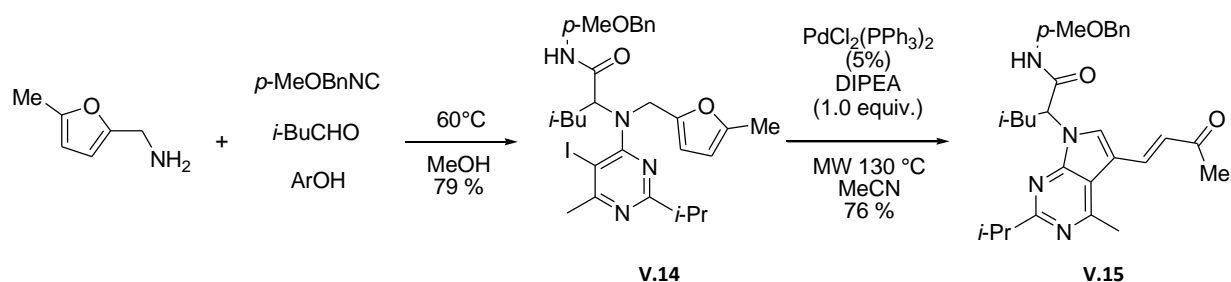


Schéma V.17 : Synthèse de cétone α,β -insaturée à partir de furfurylamine substituée.

Cette ouverture de furane en milieu basique est d'autant plus surprenante que la majorité des exemples décrits dans la littérature sont réalisés en milieu acide. Très récemment, Delpech et son équipe ont cependant proposé une synthèse de *N*-acylaminopentadiénals par ouverture furfurylamines *N*-acylées¹⁹⁴ (Schéma V.18). Cette transformation nécessite l'emploi de deux équivalents de LDA ce qui laisse supposer l'existence d'un intermédiaire dilithié. L'isomérisation – observée uniquement dans le cas où R_3 n'est pas un groupement pauvre en électrons – de cette espèce permet d'atteindre le diénal désiré.

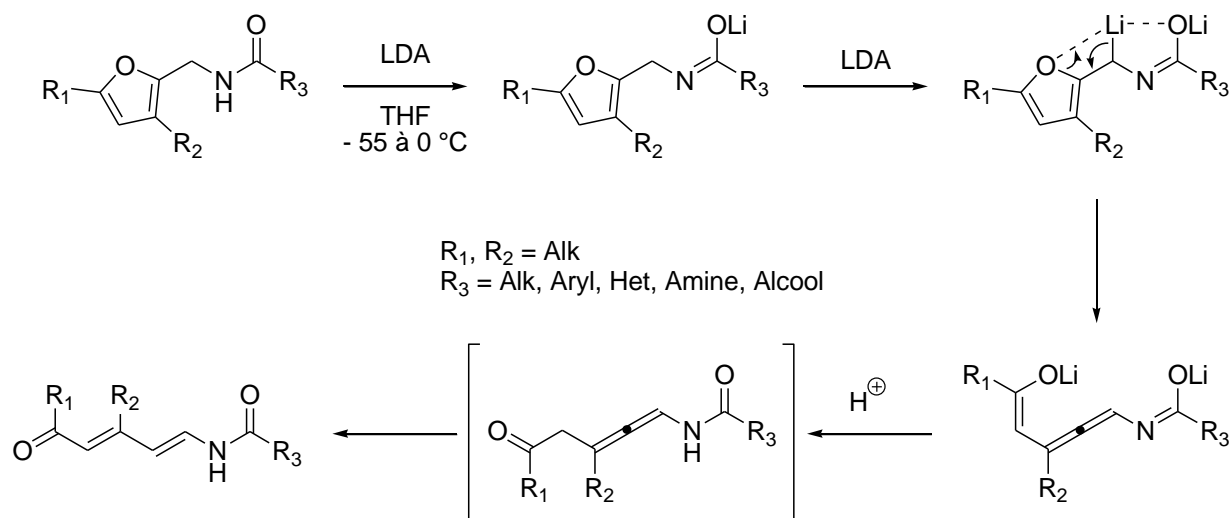


Schéma V.18 : Diénals obtenus par ouverture-isomérisation de furfurylamines.

¹⁹⁴ Ouairy, C.; Michel, P.; Delpech, B.; Crich, D.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4311.

B. Etude mécanistique

Le complexe de palladium (II) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ utilisé est probablement réduit en palladium (0) par l'amine tertiaire présente dans le milieu. La présence d'un aryl iodé et de complexe de palladium (0) laisse supposer une addition oxydante et la formation d'un nouveau complexe de palladium (II).

Il n'existe cependant pas à notre connaissance d'exemples d'ouverture de furane en présence de palladium dans la littérature. Lorsqu'une position de l'hétérocycle est libre, une activation de liaison C-H¹⁹⁵ est observée dans la majeure partie des cas (**Schéma V.19**).

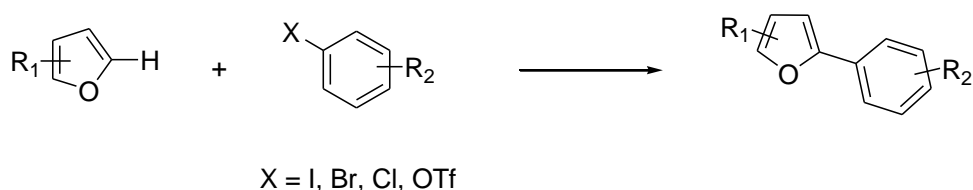


Schéma V.19 : Activation de liaison C-H appliquée à la formation de furanes arylés.

Ainsi, le groupe de Zhu a synthétisé plusieurs furanes de départ trisubstitués présentant tous un atome de fluor à la position 3¹⁹⁶. Ces hétérocycles furent ensuite placés en présence d'un catalyseur au palladium, d'une base et d'un halogénure d'aryle. Les furanes tétrasubstitués sont obtenus avec de bons rendements. Dans les mêmes conditions, l'emploi du diphénylfurane ne conduit pas au produit désiré ce qui laisse penser que la présence de l'atome de fluor est ici nécessaire (**Schéma V.20**).

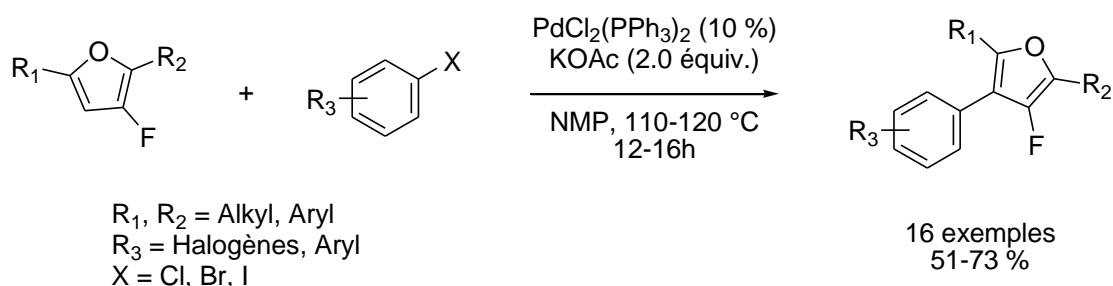


Schéma V.20 : Synthèse de furanes tétrasubstitués à partir de 3-fluorofuranes.

¹⁹⁵ Pour une revue sur générale sur l'activation de liaison C-H : Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10268.

¹⁹⁶ Li, P.; Chai, Z.; Zhao, G.; Zhu, S.-Z. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1673. Pour d'autres exemples d'activation intermoléculaire de liaison C-H sur des furanes : (a) Maehara, A.; Satoh, T.; Miura, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5982. (b) Aouf, C.; Thiery, E.; Le Bras, J.; Muzart, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4096.

Lautens a récemment proposé une synthèse de polycycles accolés par une cascade *ortho*-alkylation / arylation¹⁹⁷ (Schéma V.21).

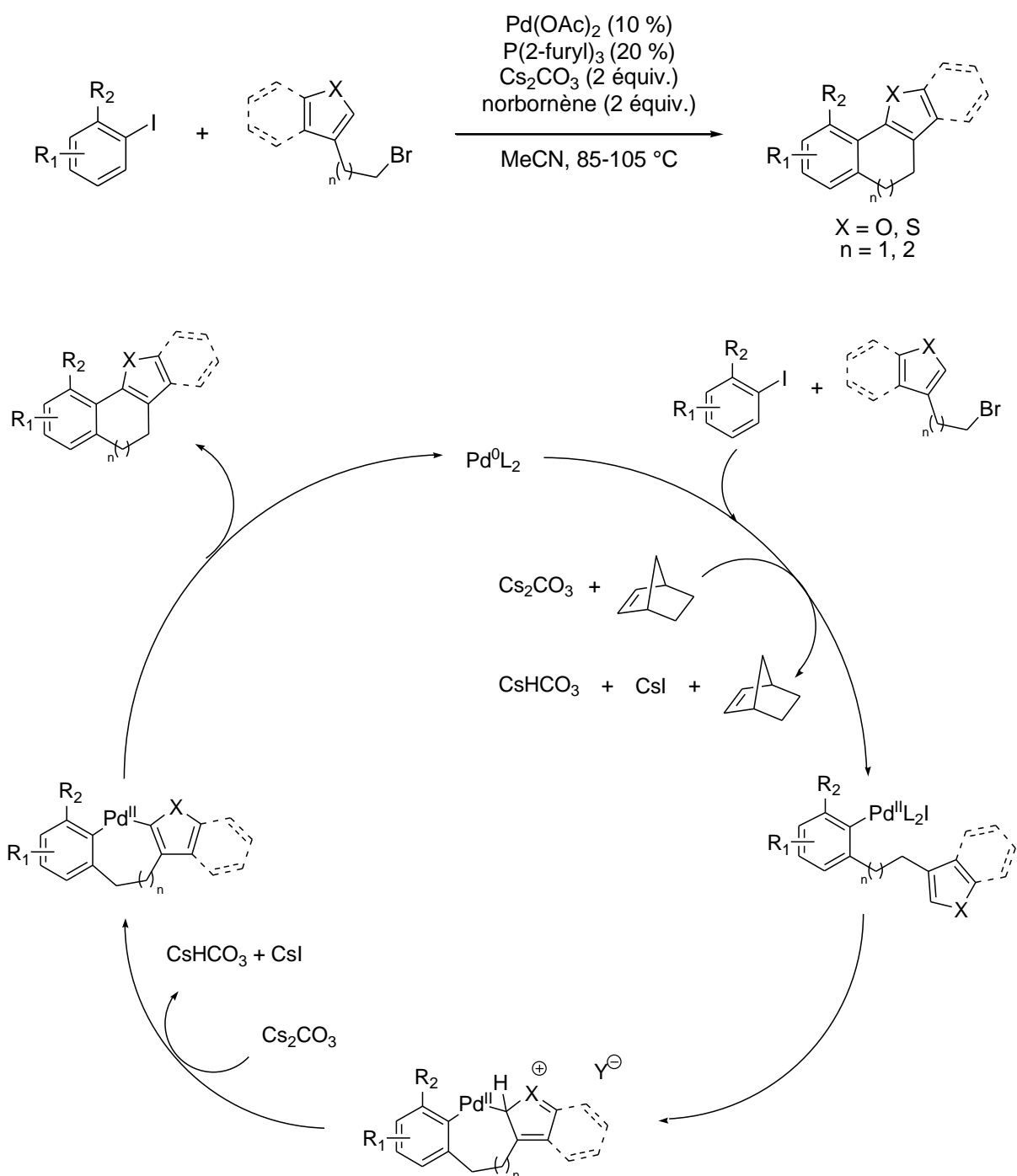


Schéma V.21 : Synthèse de polycycles accolés par une cascade *ortho*-alkylation / arylation.

¹⁹⁷ Martins, A.; Alberico, D.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4827.

Après activation de la position 2 vacante du dérivé iodé par le norbornène, une première liaison carbone-carbone est formée entre le noyau aromatique et le dérivé bromé. Le dernier cycle à six ou sept chaînons est formé par activation de la position C-2 de l'hétérocycle (**Schéma V.21**).

L'équipe de Grigg a étudié la synthèse de polycycles par couplage intramoléculaire d'un aryl iodé et d'un hétéroarène à cinq chaînons substitué en position 3¹⁹⁸. Pour le furane comme pour le thiophène, on observe là encore l'activation de la liaison C-H en position 2. Des cycles à sept et à huit chaînons ont pu être obtenus avec de bons rendements (**Schéma V.22**).

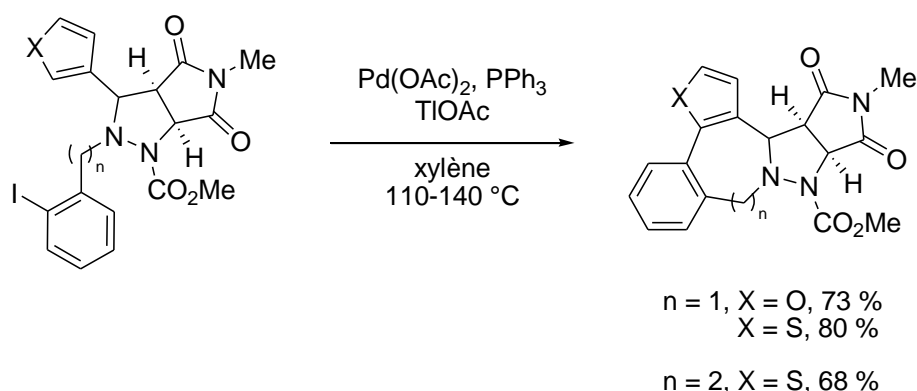


Schéma V.22 : Synthèse de cycles à sept/huit chaînons par activation de liaison C-H en position 2.

L'activation de la liaison C-H en position 3 d'hétéroarènes est beaucoup plus rare dans la littérature en raison du caractère généralement plus nucléophile de la position 2. Des températures plus élevées sont requises et la majeure partie des exemples concernent des transformations intramoléculaires dans lesquelles la position 2 est déjà substituée.

Ainsi, dans le cadre de la synthèse totale du γ -Lycorane, le groupe de Padwa a synthétisé avec succès le tricycle **V.16**¹⁹⁹ (**Schéma V.23**).

¹⁹⁸ Fishwick, C. W. G.; Grigg, R.; Sridharan, V.; Virica, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4451.

¹⁹⁹ Padwa, A.; Brodney, M. A.; Lynch, S. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1716.

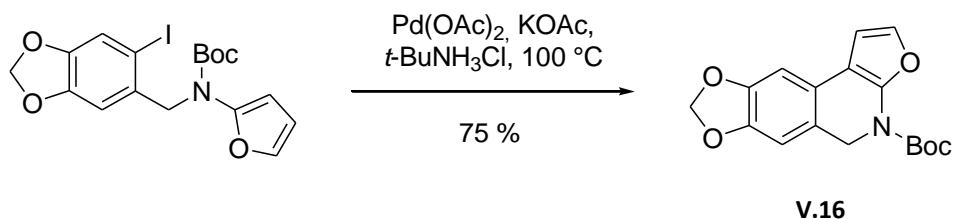


Schéma V.23 : Formation d'une structure polycyclique par activation de la position 3 du furane.

La structure obtenue dans notre cas est d'autant plus surprenante que, soumises à des conditions proches de celle employées dans notre cas, des furfurylamines n'ont pas subi d'ouverture du furane.

Le groupe de Grigg a par exemple étudié la synthèse de β -lactames accolés à un cycle à sept chaînons *via* une réaction pallado-catalysée²⁰⁰ dans laquelle un atome hydrogène est présent en position α de l'hétérocycle. Le noyau du furane est cependant intact dans la structure du produit final (**Schéma V.24**).

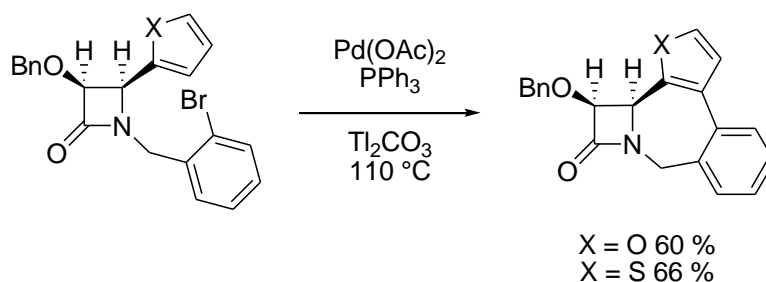


Schéma V.24 : Synthèse de lactames polycycliques.

D'autres structures ont aussi pu être isolées selon la même stratégie en utilisant la furfurylamine. Là encore, malgré un squelette proche des produits étudiés dans nos travaux, le mode de cyclisation observé reste de type 7-endo (**Schéma V.25**). La géométrie particulière du β -lactame peut être une raison de la réactivité observée.

²⁰⁰ Burwood, M.; Davies, B.; Diaz, I.; Grigg, R.; Molina, P.; Sridharan, V.; Hughes, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9053.

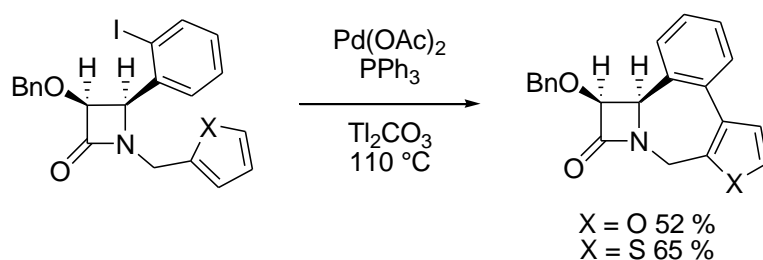


Schéma V.25 : Synthèse de lactames polycycliques similaires.

Le même groupe a d'autre part proposé une cascade catalysée au palladium permettant d'atteindre des spiroindolines²⁰¹ (Schéma V.26). Après la formation du premier cycle à cinq chaînons, l'espèce V.17 peut réagir selon une cyclisation soit de type 7-endo, soit de type 6-exo. Dans ce dernier cas, on obtiendrait un complexe π -allylique de palladium (II) qui nécessite un proton pour achever le cycle catalytique par une β -élimination.

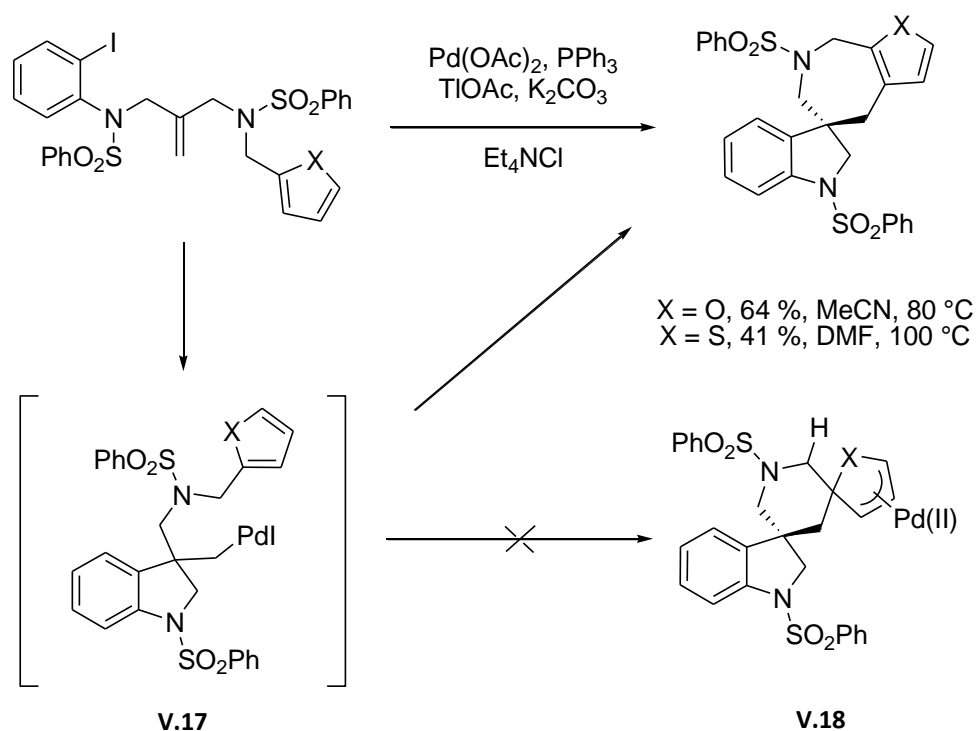


Schéma V.26 : Synthèse de spiroindolines par cascade organométallique.

²⁰¹ Grigg, R.; Fretwell, P.; Meerholtz, C.; Sridharan, V. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 359.

Dans le cas du furane, la même expérience fut alors réalisée en présence de formate de sodium dans le but de piéger l'intermédiaire **V.18** par un transfert d'hydrure. Cependant, seul le produit de monocyclisation a pu être isolé avec un rendement de 60 % (**Schéma V.27**). Ici, la différence de réactivité observée pourrait être expliquée par la présence de sulfonamides.

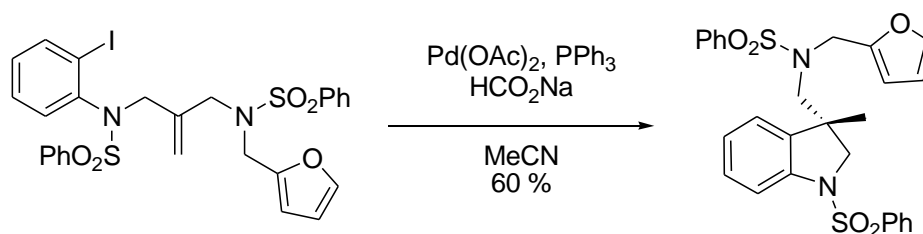


Schéma V.27 : L'emploi de formate de sodium conduit un produit de monocyclisation.

Enfin, le tricycle **V.19** a pu être obtenu avec un bon rendement par l'équipe de Fagnou²⁰². Cependant, la présence de la fonction amide appauvrit sûrement l'hétérocycle et le rend moins réactif face à des attaques électrophiles (**Schéma V.28**).

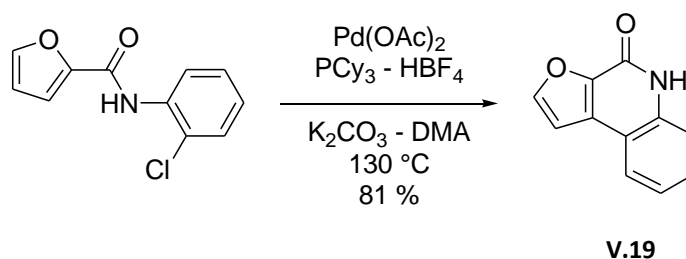


Schéma V.28 : Activation de la liaison C-H en position 3.

Plusieurs groupes se sont intéressés au mécanisme de ces hétéroarylations. Si les substrats étudiés ne sont pas toujours des furanes, les observations faites peuvent être appliquées à notre étude. Parmi les résultats obtenus, certaines observations sont en faveur d'une substitution électrophile aromatique ($\text{S}_\text{E}\text{Ar}$) et d'autres d'un mécanisme concerté, la métallation déprotonation concertée (CMD).

²⁰² Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581.

Sharp et son groupe ont observé dès 2003 une arylation régiosélective sur des 3-carboalkoxyfuranes et thiophènes²⁰³. En fonction du système catalytique utilisé, on isole le 2-aryl ou le 5-arylhétérocycle avec une sélectivité pouvant aller jusqu'à 50 : 1 (**Schéma V.29**).

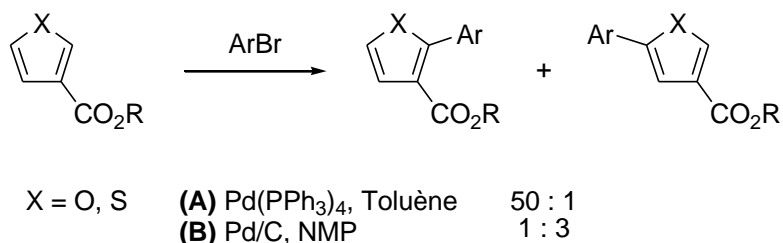


Schéma V.29 : Arylation régiosélective d'hétéroarènes.

Cette différence de réactivité peut être expliquée par un changement de mécanisme. Dans le cas d'un solvant apolaire et de phosphines capables de stabiliser les liaisons σ du complexe de palladium (II) (méthode **A**), une insertion de type Heck est favorisée. La présence d'un groupement électro-attracteur implique, après β -élimination, la formation du 2-arylfurane. Pour le système catalytique **B**, un solvant polaire et l'absence de phosphines favorise l'ionisation du complexe de palladium (II). Cette espèce réagit alors sur la position 5, relativement plus riche que la position 2 selon une réaction S_EAr . Le produit 5-arylé est alors obtenu après arrachement d'un proton et élimination réductrice (**Schéma V.30**).

²⁰³ Glover, B.; Harvey, K. A.; Liu, B.; Sharp, M. J.; Tymoschenko, M. F. *Org. Lett.* **2003**, 5, 301.

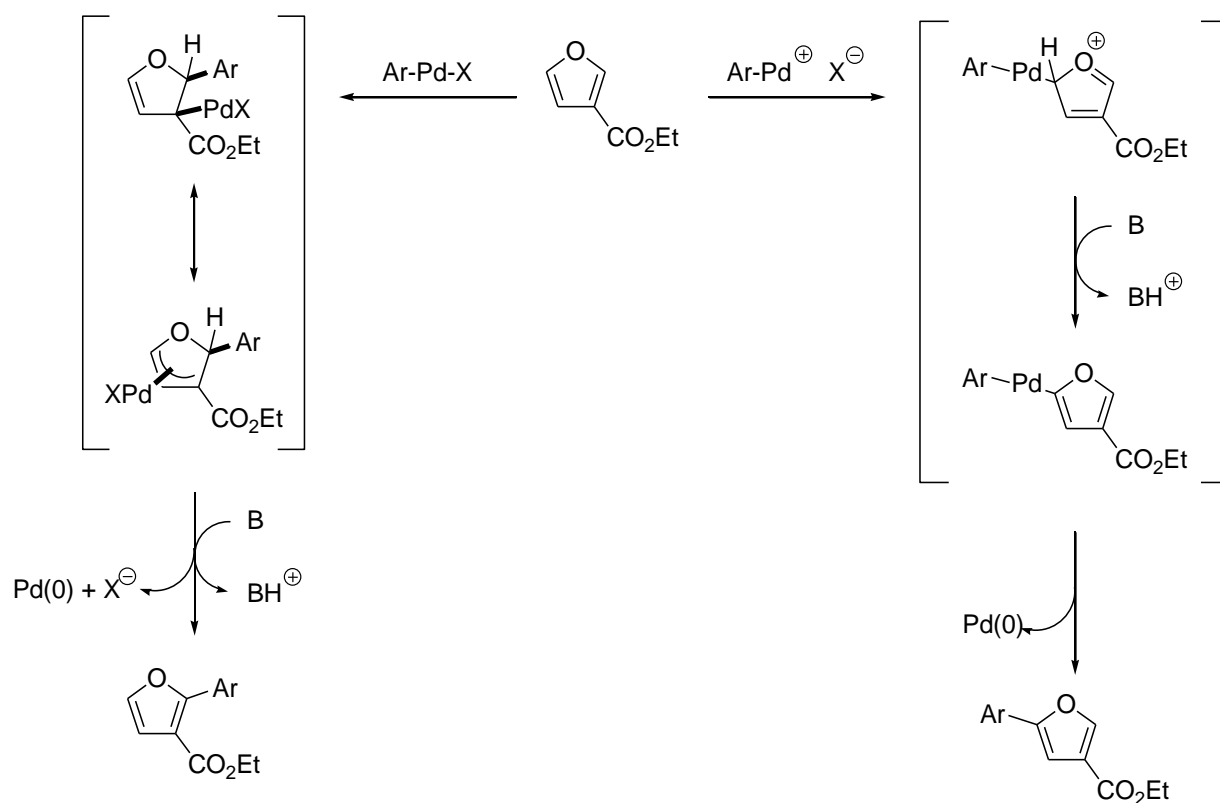


Schéma V.30 : Mécanismes possibles pour expliquer la régiosélectivité observée dans le cas du 3-carboéthoxyfurane.

Substitution électrophile aromatique

L'hétéroarylation en position 3 des indolizines 2-substituées a été proposée par le groupe de Gevorgyan²⁰⁴ (Schéma V.31).

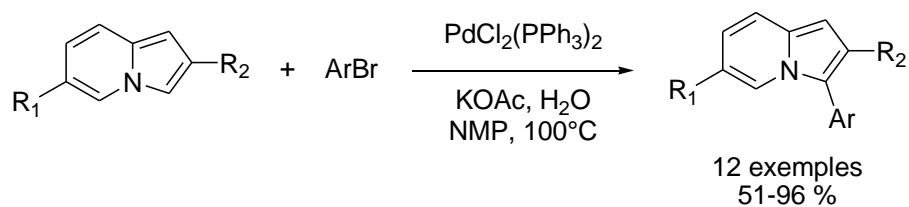


Schéma V.31 : Activation de la position 3 d'indolizines substituées à la position 2.

²⁰⁴ Park, C.-H.; Ryabova, V.; Seregin, I. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1159.

Plusieurs indications sur le mécanisme ont pu être fournies (**Schéma V.32**). Trois mécanismes ont été proposés pour cette arylation catalysée au palladium : le mécanisme **A** de type Heck, l'activation de liaison C-H (mécanisme **B**) et la substitution électrophile aromatique (mécanisme **C**).

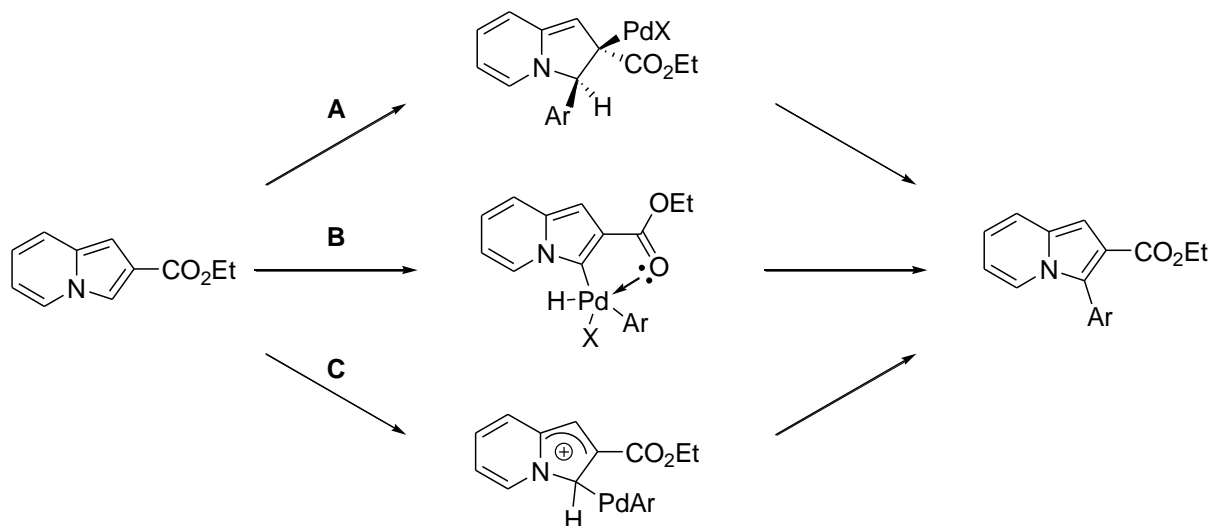


Schéma V.32 : Mécanismes proposés pour l'arylation d'indolizines.

Pour tester la véracité du mécanisme **A**, un essai de cascade de type Heck fut réalisé sur le substrat **V.20** (**Schéma V.33**). En effet, si l'intermédiaire **V.21** est formé, une deuxième cyclisation devrait se produire pour atteindre le composé spiro **V.22**. Or, seuls les produits arylé **V.23** et son dérivé déallylé **V.24** sont isolés ce qui semble discréditer le mécanisme de type Heck.

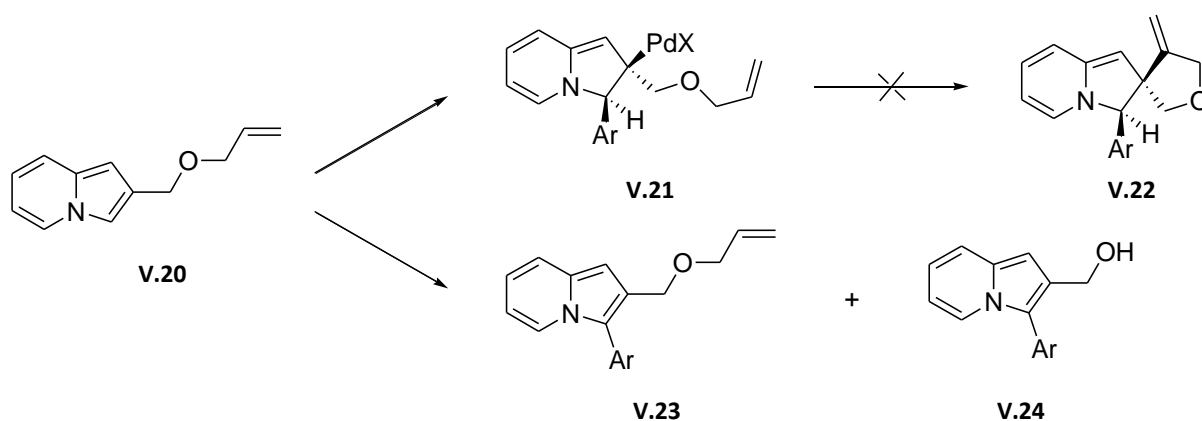


Schéma V.33 : Mécanismes proposés pour l'arylation d'indolizines.

Une étude de l'effet isotopique pour conclure quant à un mécanisme impliquant une activation de liaison C-H (Mécanisme **B**) a montré que le produit **V.25** et son analogue deutéré réagissent avec la même vitesse, ce qui élimine le mécanisme **B** des possibilités. En effet, dans ce cas, la rupture de la liaison C-H est une étape limitante (**Schéma V.34**).

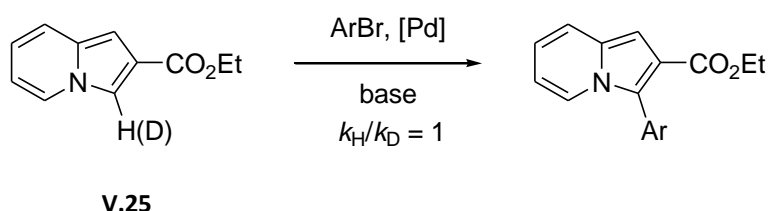


Schéma V.34 : Etude cinétique isotopique pour l'arylation d'indolizines 2-substituées.

Pour une substitution électrophile aromatique (mécanisme **C**), un substituant électro-donneur en position 2 devrait accélérer la réaction. Une étude cinétique fut donc réalisée entre l'indolizine, le 2-méthylindolizine et le 2-carboéthoxyindolizine (**Schéma V.35**). Les constantes cinétiques relatives de réaction montrent qu'un groupement ester réduit la vitesse de réaction ce qui tend à privilégier ce type de mécanisme.

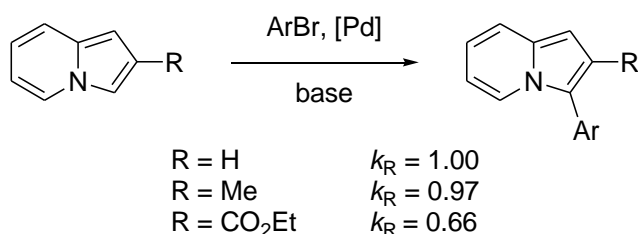


Schéma V.35 : Constantes relatives de réaction pour différents substituants d'indolizines.

Méallation Déprotonation Concertée

L'activation de liaison C-H pour l'imidazolinone a été récemment proposée par Chen et son groupe²⁰⁵ (Schéma V.36).

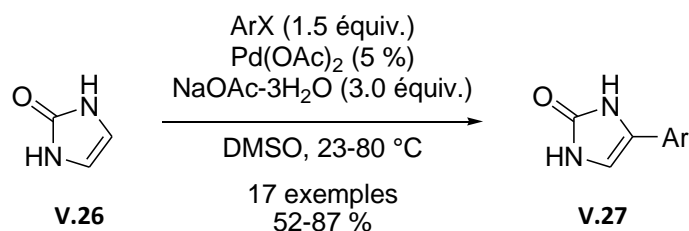


Schéma V.36 : Arylation intermoléculaire d'imidazolinone.

Les mécanismes de Heck et de substitution électrophile aromatique ont tout d'abord été évalués (Schéma V.37).

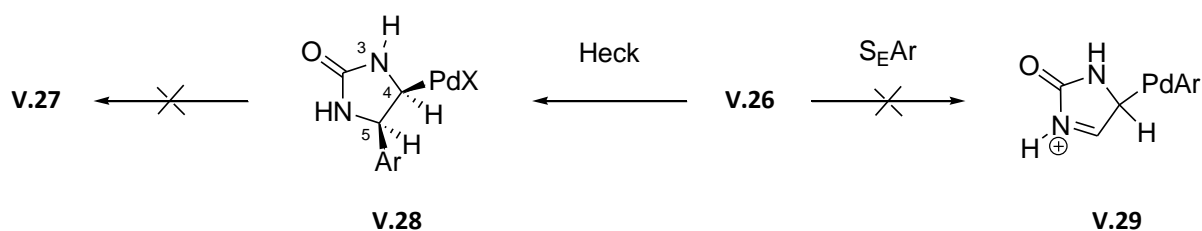


Schéma V.37 : Mécanismes de Heck et de substitution électrophile aromatique.

Si la réaction se produit selon le mécanisme de Heck, l'intermédiaire **V.28** obtenu ne comporte pas d'atome d'hydrogène *syn* en position β , condition nécessaire pour une β -élimination d'hydrure. L'hydrogène sur l'atome d'azote 3 n'intervient pas dans la réaction puisque l'analogue **V.30** diméthylé a pu être également arylé avec succès (Schéma V.38).

²⁰⁵ Lu, J.; Tan, X.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7768.

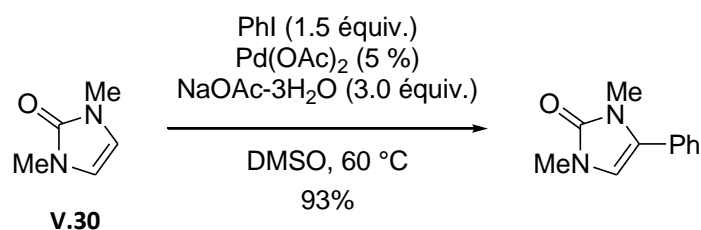


Schéma V.38 : Arylation de la 1,3-diméthylimidazolinone.

Un réarrangement d'hydrure 1,2 du carbone 5 vers le carbone 4 fut alors envisagé. L'existence d'une telle transformation dans notre cas sera validée en deutérant une seule des positions 4 ou 5 et en observant les produits de couplages obtenus (**Schéma V.39**).

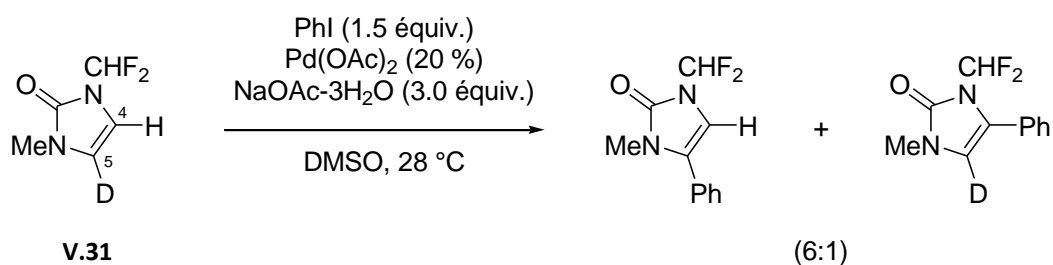


Schéma V.39 : Arylation d'une imidazolinone 5-deutérée.

D'une part, aucun produit comportant un atome de deutérium en position 4 n'a pu être isolé ce qui contredit l'hypothèse d'un réarrangement d'hydrure. D'autre part, une substitution électrophile aromatique est en désaccord avec la régiosélectivité constatée. En effet, une charge positive serait formée sur l'atome d'azote portant le groupement difluorométhane (**Schéma V.39** – Produit **V.31**) plutôt que sur l'azote méthylé.

Toutes ces études convergent vers un mécanisme de type CMD. De plus, une assistance intramoléculaire par un ligand acétate est fortement suggérée après des calculs DFT (**Schéma V.40**).

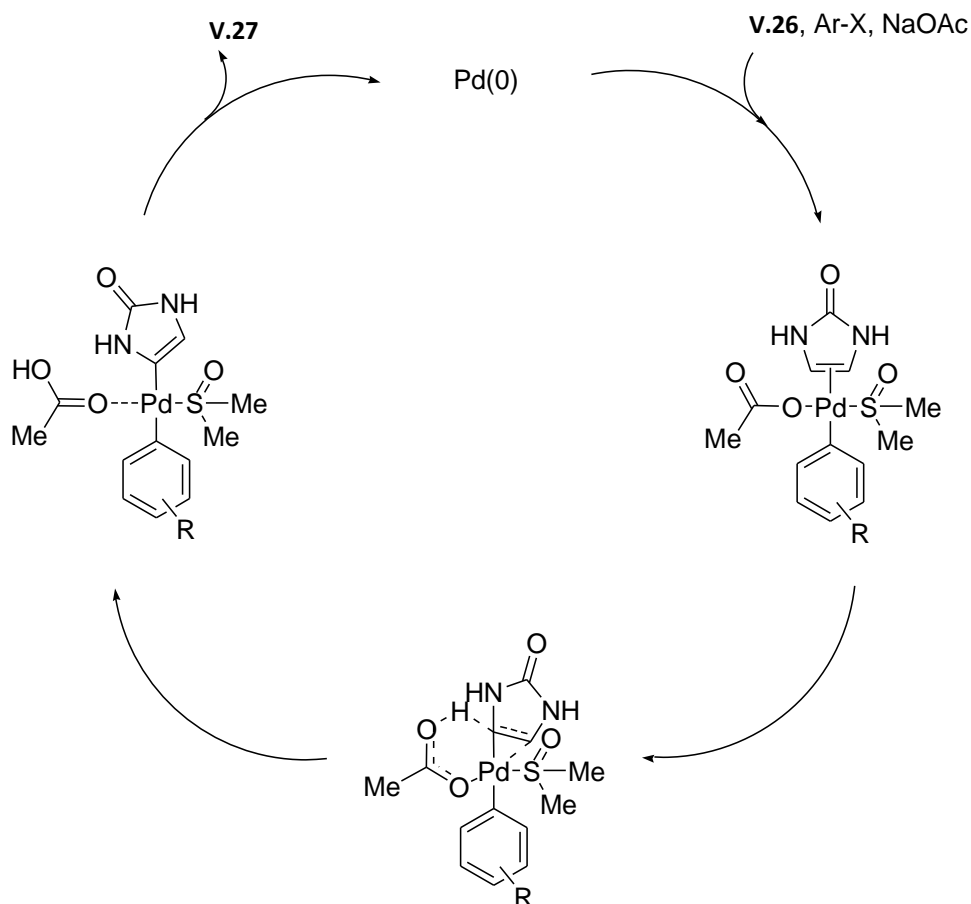


Schéma V.40 : Mécanisme proposé pour l'arylation d'imidazolinones.

Il existe donc des indications soutenant soit le mécanisme S_EAr soit le mécanisme CMD en fonction du type de substrat étudié.

Mécanisme CMD :

Le mécanisme CMD n'est pas envisageable dans notre cas puisque la liaison formée dans la structure finale indique une attaque du palladium sur le carbone quaternaire du furane.

Mécanisme faisant intervenir une carbopalladation :

Un mécanisme faisant intervenir une carbopalladation impliquerait une addition oxydante du complexe de palladium (0) dans la liaison carbone-iodée. Une insertion-1,2 dans la liaison double du furane la plus proche conduit à l'intermédiaire *spiro* **V.32**. La β -élimination de l'atome d'oxygène

permet d'ouvrir l'hétérocycle et une β -élimination d'un atome d'hydrogène conduit au produit final tout en régénérant le palladium (0) (**Schéma V.41**).

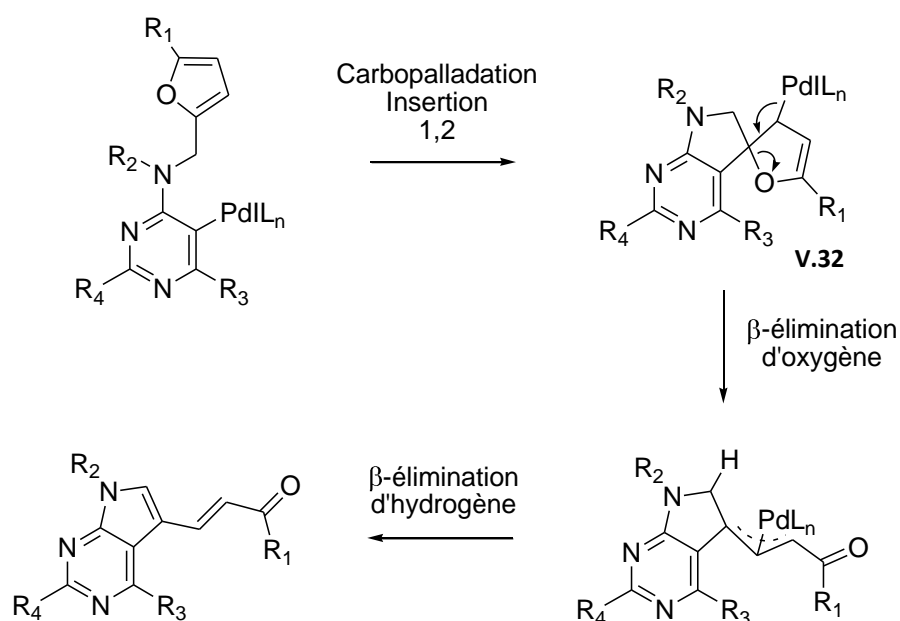


Schéma V.41 : Mécanisme faisant intervenir une carbopalladation pour la transformation étudiée.

Mécanisme S_EAr :

Le mécanisme S_EAr est lui aussi tout à fait envisageable (**Schéma V.42**). Il ferait intervenir une addition oxydante, une substitution électrophile aromatique suivie de la perte d'un proton provoquant l'ouverture de l'hétérocycle. Une élimination réductrice conduirait finalement au produit observé.

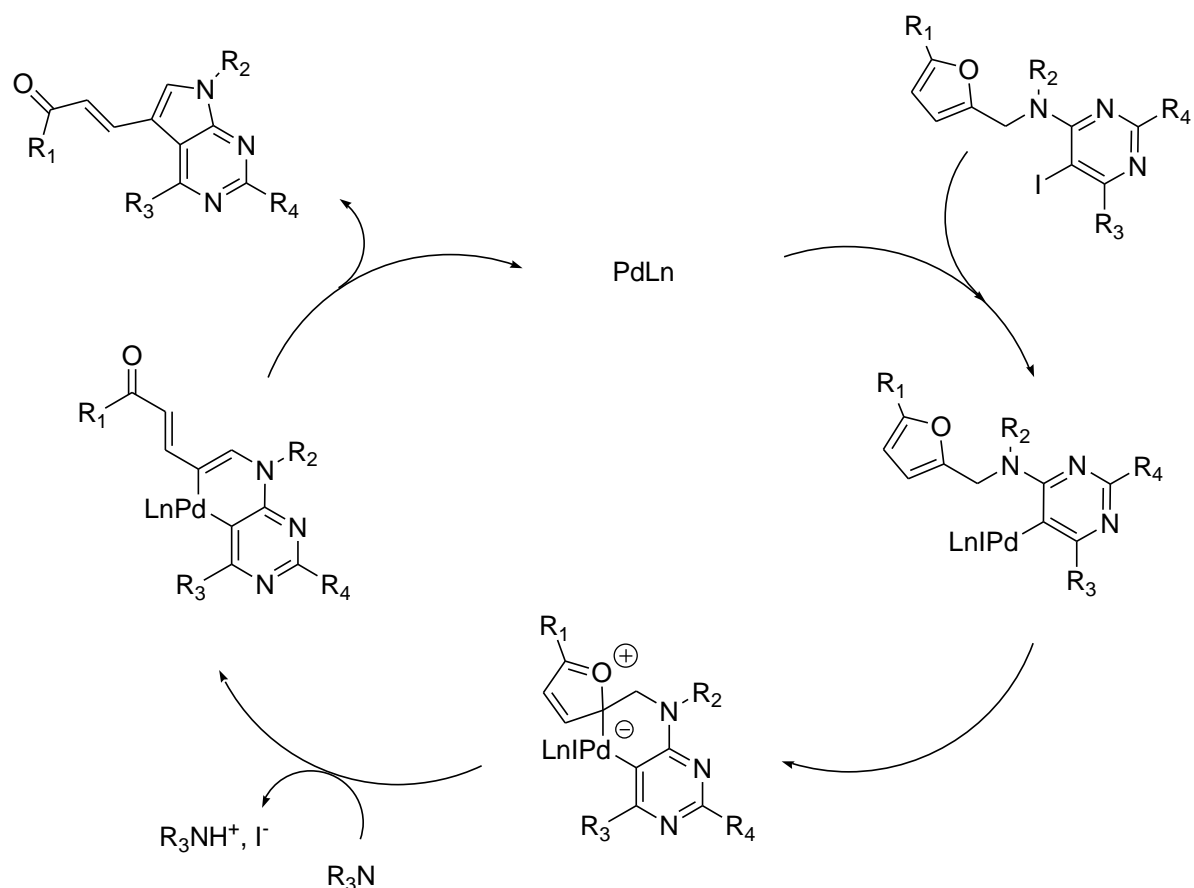


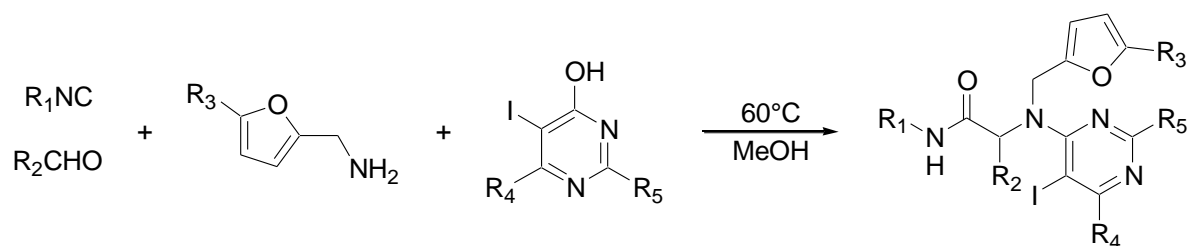
Schéma V.42 : Mécanisme pour la formation des pyrrolo[2,3-d]pyrimidines V.2 et V.15 dans le cas d'une substitution électrophile aromatique.

Ainsi, plusieurs mécanismes sont à ce jour envisageables pour expliquer l'ouverture de furane observée et les différents résultats obtenus ne permettent pas de conclure quant au mécanisme. Cette nouvelle synthèse d'aldéhydes α,β -insaturés a alors été étendue à plusieurs types de substrats.

C. Résultats obtenus

1. A partir d'adduits de Ugi-Smiles

La transformation est tout d'abord étendue à plusieurs adduits de Ugi-Smiles, obtenus à partir de pyrimidin-4-ols (**Tableau V.3**).



Entrée	Aldéhyde	Amine	Isonitrile	Pyrimidinol	Produit
1					V.33 (54 %)
2					V.34 (36 %)
3					V.35 (42 %)
4					V.36 (25 %)
5					V.37 (35 %)
6					V.38 (82 %)

Tableau V.3 : Résultats obtenus pour la furfurylamine et la 5-méthylfurfurylamine dans couplage de Ugi-Smiles en présence de pyrimidin-4-ols.

Ces produits de Ugi-Smiles ont ensuite été engagés dans le couplage organométallique. Cette réaction s'avère valable pour l'ensemble des adduits synthétisés. Au total, ce sont trois aldéhydes et trois cétones α,β -insaturés qui sont isolés avec des rendements compris entre 58 et 88 % (**Tableau V.4**).

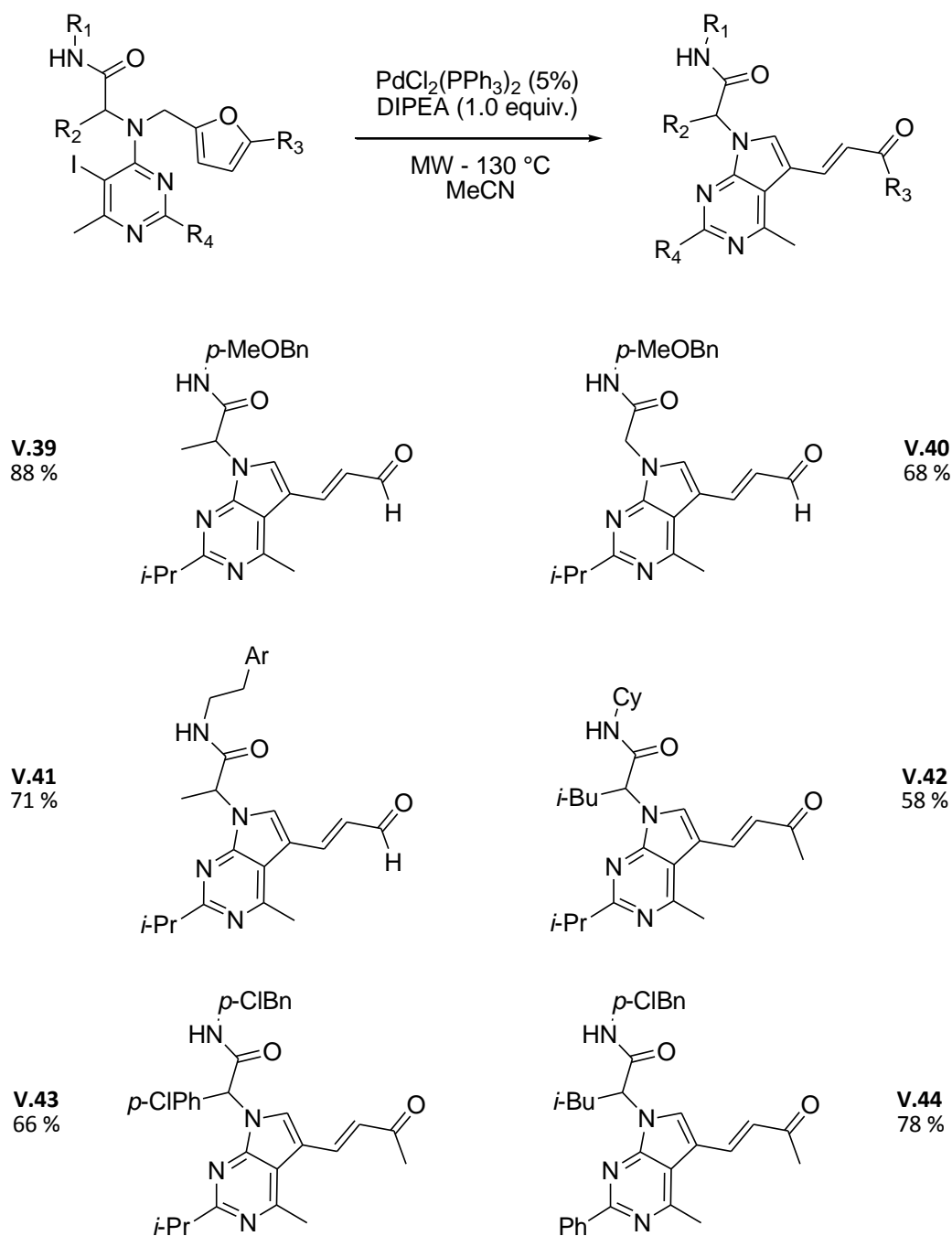
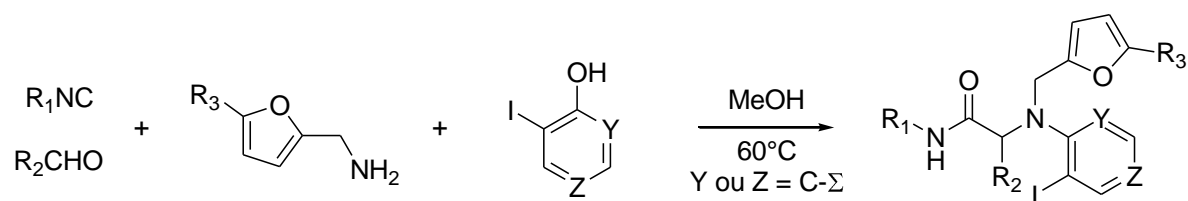


Tableau V.4 : Résultats obtenus pour la synthèse de 3-propénalpyrrolo[2,3-d]pyrimidines.

Devant ces résultats encourageants, des phénols appauvris sont alors engagés dans la réaction multicomposants. Si la furfurylamine fournit de bons résultats en présence de 2-iodo-6-nitrophénols (**Tableau V.5**), le produit de couplage ne peut être isolé dans le cas de la 5-méthylfurfurylamine (testée avec le 4-chloro-2-iodo-6-nitrophénol et le 6-chloro-2-iodo-4nitrophénol).



Entrée	Aldéhyde	Amine	Isonitrile	Phénol	Produit
1					V.45 (57 %)
2					V.46 (75 %)

Tableau V.5 : Résultats obtenus pour la furfurylamine et la 5-méthylfurfurylamine dans couplage de Ugi-Smiles en présence de phénols.

Ces produits de Ugi-Smiles furent alors engagés avec succès dans le nouveau couplage organométallique. Comme pour les 3-propénalpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines, les rendements sont satisfaisants (**Tableau V.6**).

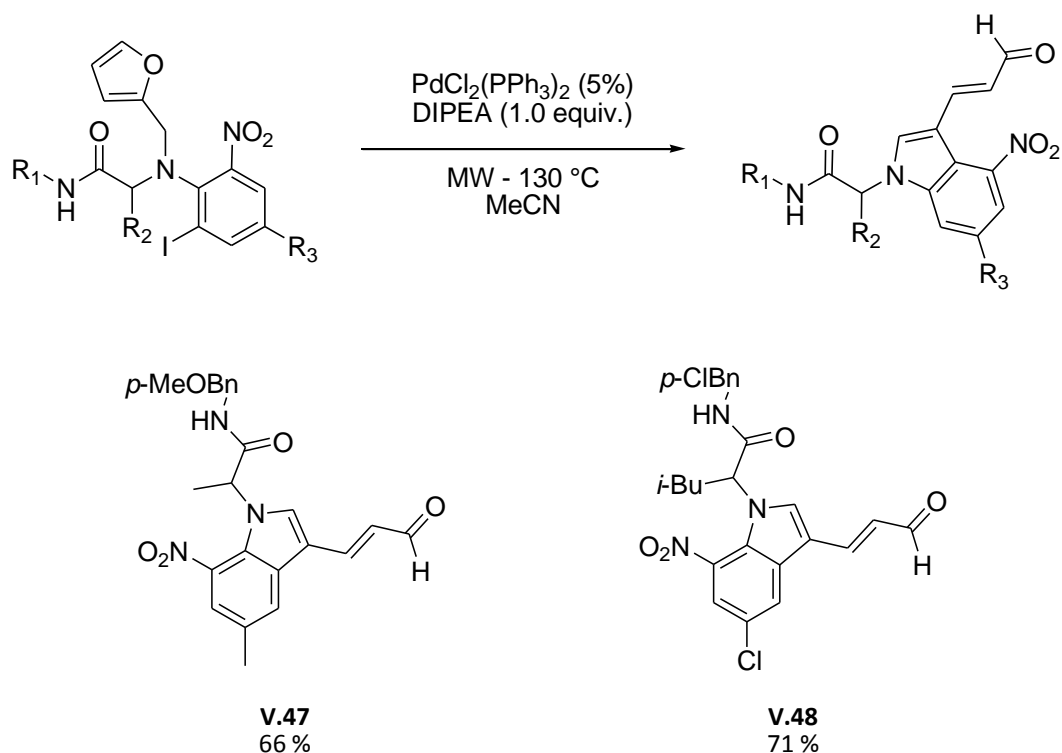


Tableau V.6 : Résultats obtenus pour la synthèse de 3-propenalindoles .

Nous avons ensuite tenté d'étendre ces résultats à des adduits de Ugi classique. Nous avons donc synthétisé à partir de 2-iodobenzaldéhyde, de furfurylamine, de *para*-chlorobenzylisonitrile et d'acide acétique le composé **V.49** (Schéma V.43).

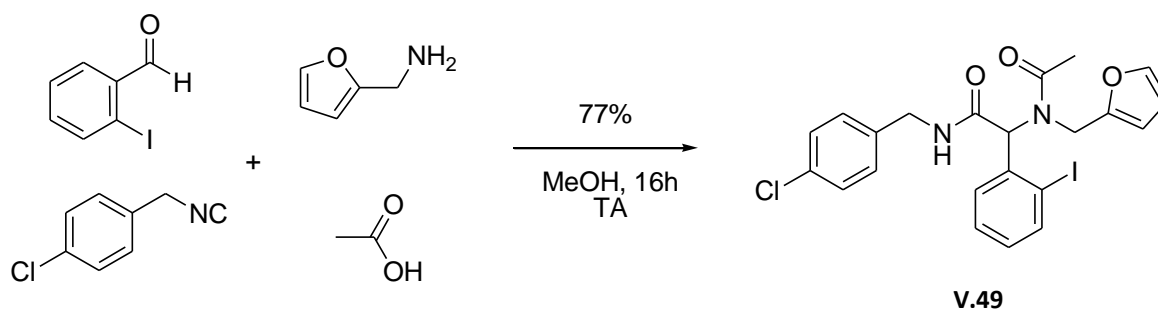


Schéma V.43 : Synthèse de produits de Ugi intégrant la furfurylamine et un noyau aromatique iodé.

La cyclisation de l'adduit **V.49** a ensuite été testée dans les conditions optimisées mais seul le produit de départ a pu être récupéré (Schéma 44).

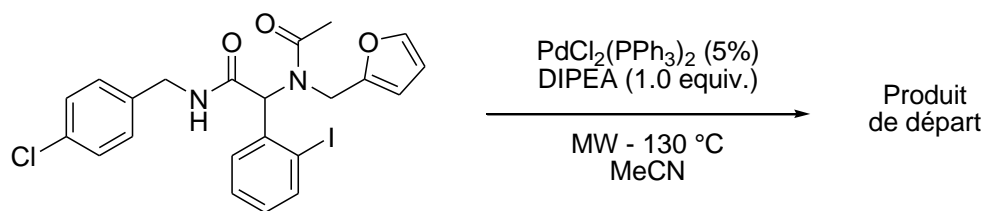
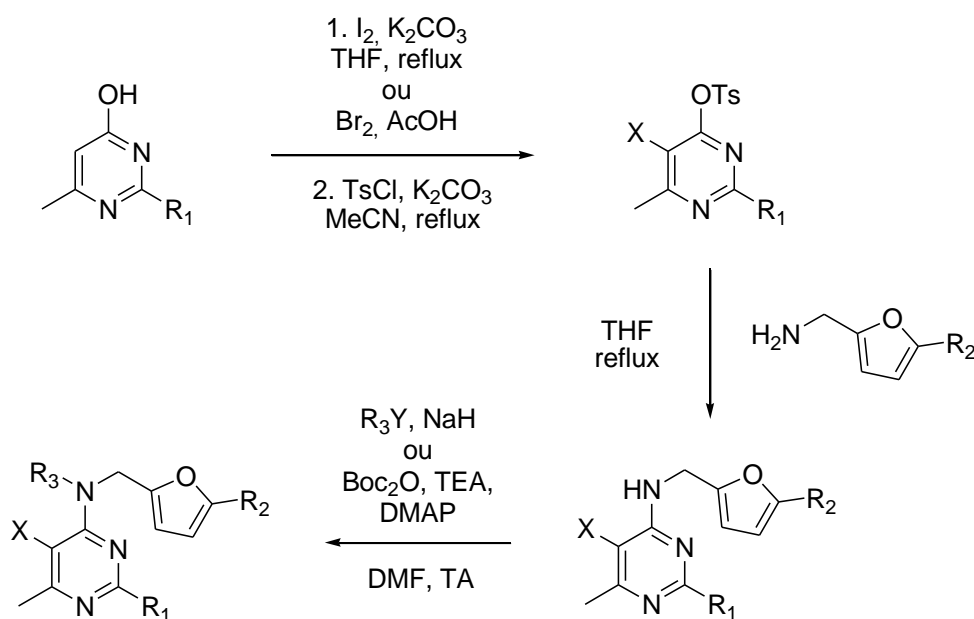


Schéma V.44 : Essai de couplage sur des adduits de Ugi.

Une raison de cet échec peut être la différence de longueur de chaîne entre l'hétérocycle et l'aryle iodé ou encore la nature du substituant de l'atome d'azote - un groupement acétyle - qui modifie probablement la réactivité de l'atome d'hydrogène en position α du furane.

2. A partir de substrats simplifiés

Des produits plus simples ont ensuite été préparés en quatre étapes à partir de pyrimidin-4-ols.



V.55 $R_1 = i\text{-Pr}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{Et}$, $X = \text{I}$ **95 %**
V.56 $R_1 = i\text{-Pr}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = \text{Me}$, $X = \text{I}$ **97 %**
V.57 $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{Et}$, $X = \text{I}$ **100 %**
V.58 $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{Bn}$, $X = \text{I}$ **76 %**
V.59 $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = \text{Me}$, $X = \text{I}$ **96 %**
V.60 $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{Boc}$, $X = \text{I}$ **57 %**
V.61 $R_1 = i\text{-Pr}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{Me}$, $X = \text{Br}$ **99 %**

V.50 $R_1 = i\text{-Pr}$, $R_2 = \text{H}$, $X = \text{I}$ **68 %**
V.51 $R_1 = i\text{-Pr}$, $R_2 = \text{Me}$, $X = \text{I}$ **71 %**
V.52 $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{H}$, $X = \text{I}$ **74 %**
V.53 $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{Me}$, $X = \text{I}$ **70 %**
V.54 $R_1 = i\text{-Pr}$, $R_2 = \text{H}$, $X = \text{Br}$ **35 %**
 (rendements sur trois étapes)

Schéma V.45 : Synthèse de *N*-aryl-*N*-alkylfurfurylamines iodées.

Ces hétérocycles sont tout d'abord halogénés puis tosylés. Les tosylates obtenus sont alors déplacés par les furfurylamine et les anilines obtenues sont finalement alkylées ou acylées (**Schéma V.45**).

L'étape d'alkylation s'est révélée cruciale puisque le substrat NH **V.50** ne réagit pas dans les conditions d'ouverture mises au point précédemment (**Schéma V.46**).

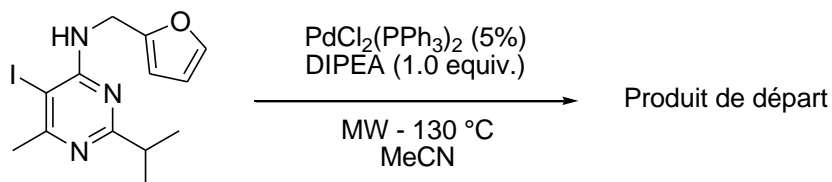


Schéma V.46 : Tentative de couplage d'une furfurylamine NH.

De plus, le *N*-carbamate **V.60** conduit, dans les mêmes conditions, à un mélange complexe avec des traces de produit de départ déprotégé et plusieurs systèmes d'aldéhydes α,β -insaturés (**Schéma V.47**).

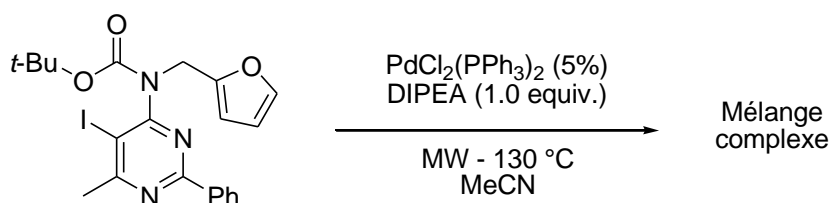


Schéma V.47 : Tentative de couplage d'une furfurylamine bocée.

Les alkylfurfurylamine iodées **V.55-V.59** placées dans les conditions du couplage organométallique permettent d'obtenir les pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines **V.62-V.66** substituées par un aldéhyde ou une méthylcétone α,β -insaturés avec des rendements compris entre 72 et 81 %. Toutefois, un rendement plus faible est obtenu pour la pyrimidine bromée **V.61** (58 %), probablement en raison d'une addition oxydante plus difficile (**Tableau V.7**).

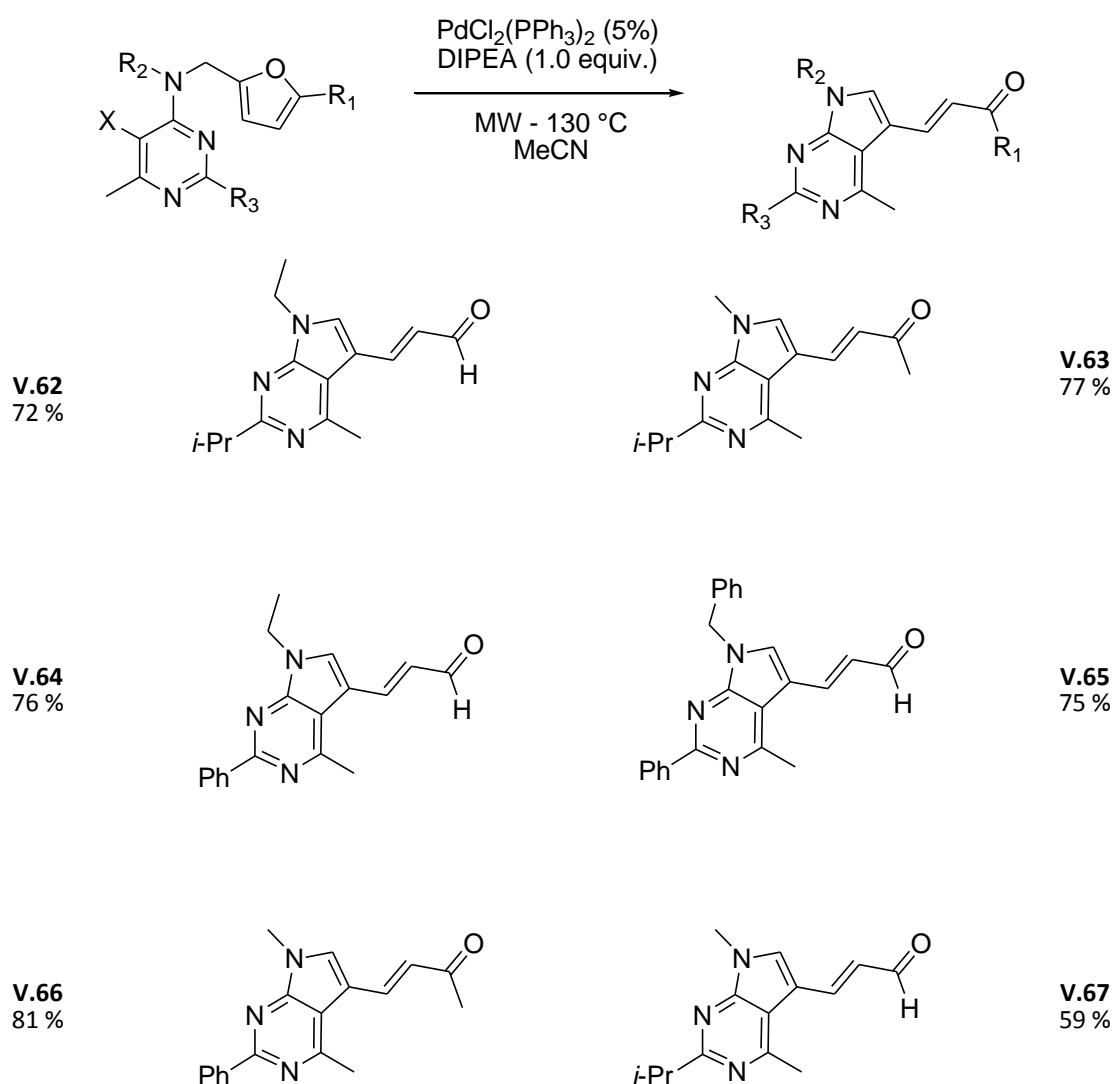


Tableau V.7 : Bibliothèque de pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines.

Cette réaction a pu être étendue aux *N*-arylfurfurylamines iodées. Différents substrats ont été préparés en deux étapes à partir des anilines correspondantes (**Schéma V.48**).

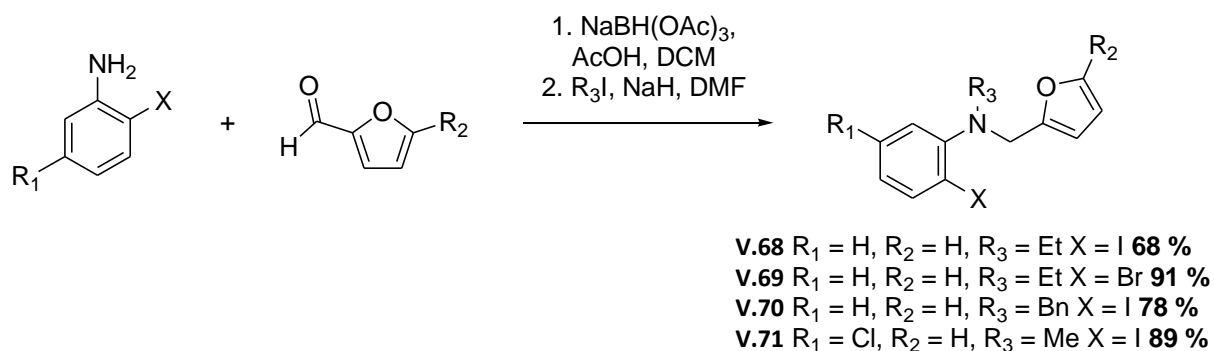


Schéma V.48 : Synthèse de *N*-aryl-*N*-alkylfurfurylamines à partir d'anilines.

Traités dans les conditions d'ouverture, les indoles fonctionnalisés **V.72-V.74** ont été isolés avec de très bons rendements (**Tableau V.8**).

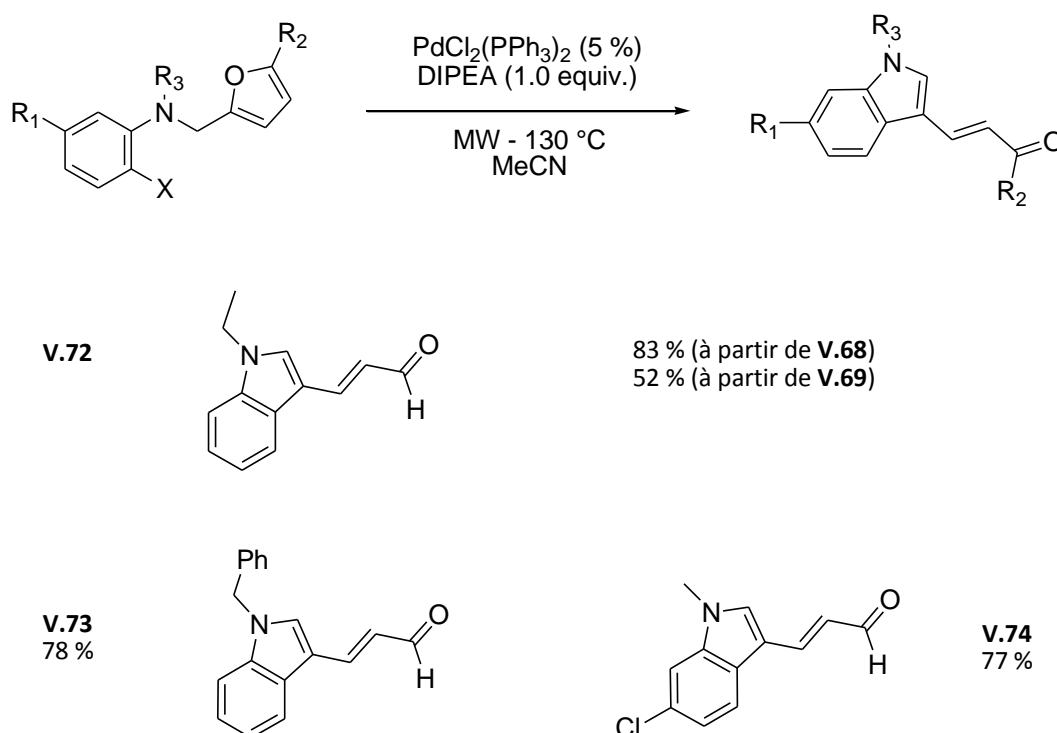


Tableau V.8 : Synthèse de 3-propenalindoles.

Devant les résultats satisfaisants obtenus dans la synthèse de cycles à cinq chaînons accolés azotés, nous avons cherché à savoir si la réaction était valable pour la synthèse de cycles à six chaînons.

3. A partir d'amides tertiaires :

Afin d'étendre la portée de ces réactions, des analogues amides ont été synthétisés à partir de l'acide *o*-iodobenzoïque et de furfurylamines. Compte tenu des résultats obtenus avec les amines NH, nous avons préparé les amides tertiaires correspondantes (**Schéma V.49**).

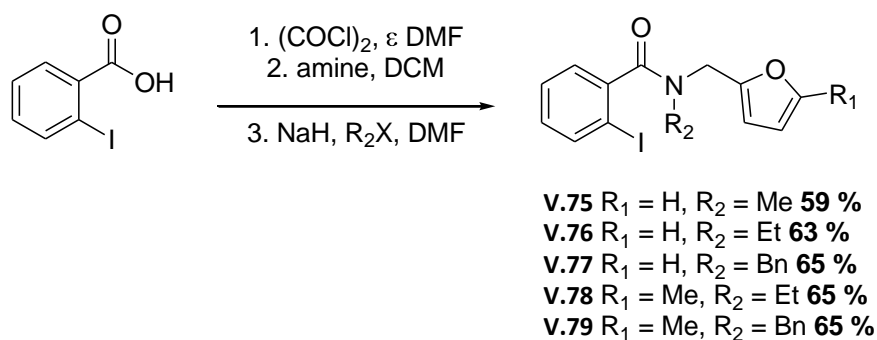


Schéma V.49 : Synthèse d'amides tertiaires.

Traités dans les conditions précédentes, les furfurylamides donnent les isoquinolinones fonctionnalisées par une énone avec de bons résultats sauf dans le cas du composé méthylé **V.75** dont le produit n'a pu être purifié pour des raisons de solubilité (**Tableau V.9**)

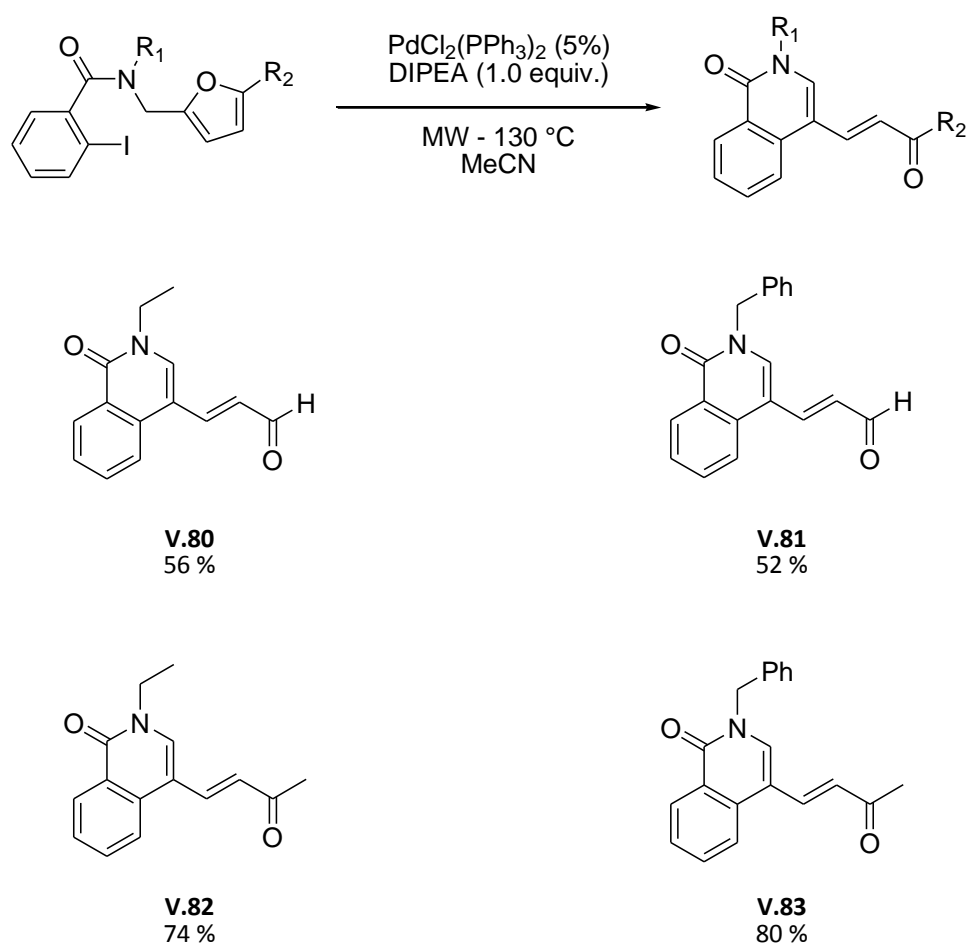


Tableau V.9 : Isoquinolinones obtenues par cyclisation sur des furfurylamines.

Devant ces résultats prometteurs, les analogues oxygénés **V.84** et **V.85** ont été préparés comme suit et évalués dans les réactions d'ouverture (**Schéma V.50**).

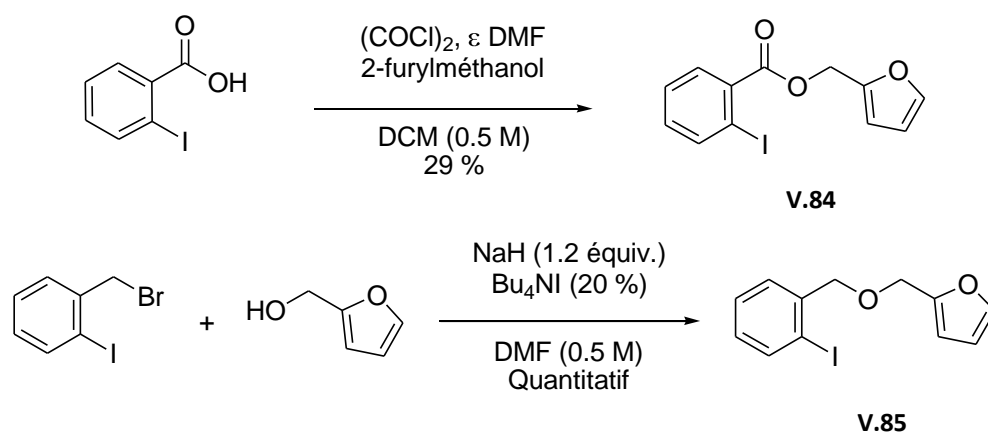


Schéma V.50 : Synthèse de dérivés oxygénés.

Malheureusement, ces deux produits n'ont pas réagi dans les conditions classiques d'ouverture même à une température plus élevée (180 °C – MW, 20 min) (**Schéma V.51**).

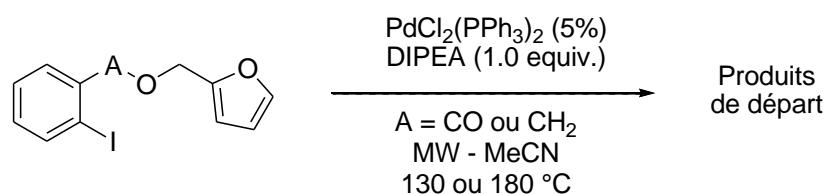


Schéma V.51 : Tentative de couplage d'un ester et d'un éther.

4. Applications

Les composés indoles ou isoquinolinones obtenus présentant un alcène substitué par une fonction carbonylée pourraient être valorisés dans des réactions de Diels-Alder²⁰⁶. Pour tester la faisabilité d'une telle stratégie, nous avons traité le diène **V.83** par le l'éthyndicarboxylate de diéthyle.

²⁰⁶ (a) Le Strat, F.; Vallette, H.; Toupet, L.; Maddaluno, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5296. (b) Pindur, U.; Kim, M.-H.; Rogge, M.; Massa, W.; Molinier, M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 910. (c) Kraus, G. A.; Thomas, P. J.; Bougie, D.; Chen, L. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1624. (d) Eberle, M. K.; Shapiro, M. J.; Stucki, R. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4661.

Malheureusement, la cycloaddition souhaitée n'a pu être observée dans les conditions testées sous irradiation micro-ondes malgré une température réactionnelle de 200 °C (**Schéma V.52**).

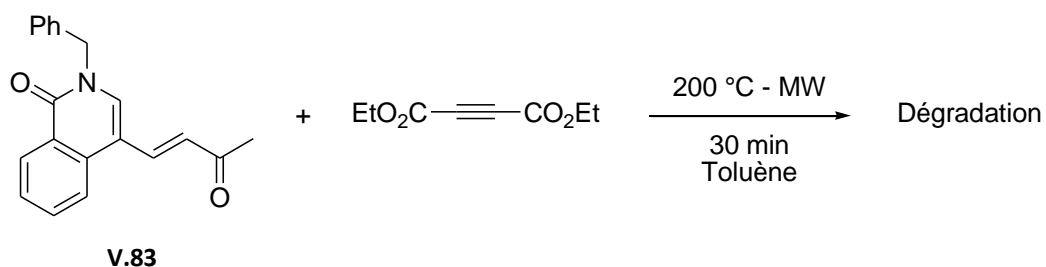


Schéma V.52 : Tentative de cycloaddition intermoléculaire.

L'échec d'une telle réaction nous a conduit à tester la faisabilité d'une cycloaddition intramoléculaire. Pour cela, la iodopyrimidine **V.86** a été synthétisée et traitée dans les conditions usuelles. Malheureusement, la pyrimido[4,5-*d*]azépine **V.87** est isolée avec un rendement de 67 % après irradiation micro-ondes (**Schéma V.53**).

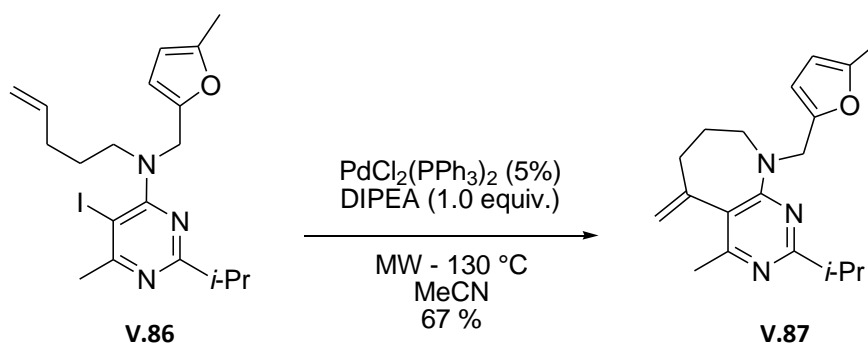


Schéma V.53 : Tentative de cycloaddition intramoléculaire.

D. Extension aux benzofuranes

L'aniline substituée par un benzofurane **V.88** a donc été préparée à partir du benzofurane-2-carboxaldéhyde dans les conditions précédemment utilisées pour la séquence amination réductrice/alkylation des *N*-alkyl-*N*-furfurylanilines (**Schéma V.54**).

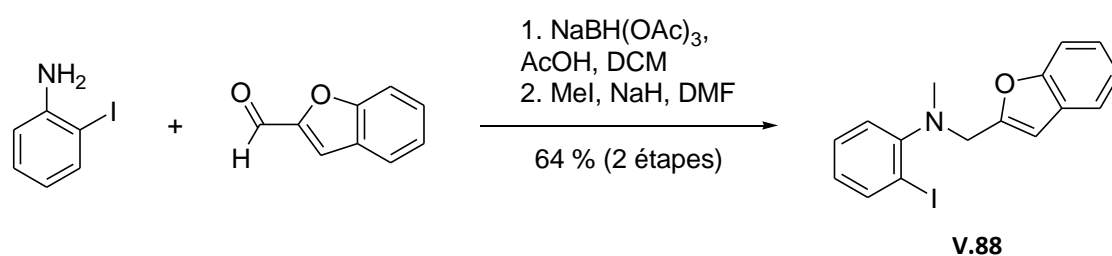


Schéma V.54 : Préparation de la *N*-méthyl-*N*-benzofurfurylaniline.

Ce substrat, traité dans les conditions précédentes, a permis d'isoler le phénol **V.89** avec un rendement de 57 % (**Schéma V.55**).

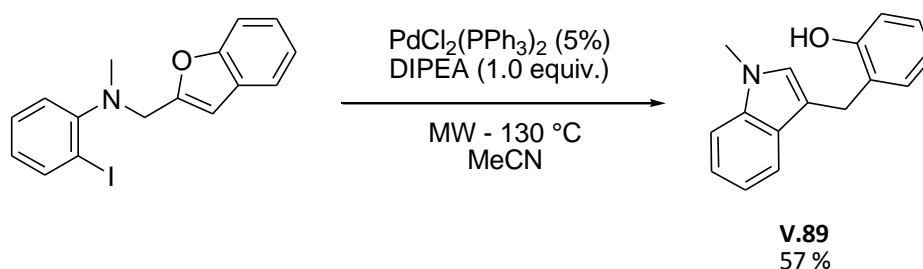


Schéma V.55 : Premier essai dans le cas du benzofurane **V.88**.

Il s'agit d'un résultat surprenant compte tenu de la synthèse de la Frondosine B proposée par Trauner²⁰⁷. Le cycle à sept chaînons de ce terpénoïde a été formé par couplage d'un triflate vinylique et du carbone 3 d'un benzofurane en présence de palladium *tétrakis* et d'une base (**Schéma V.54**).

²⁰⁷ (a) Hughes, C. C.; Trauner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1569. (b) Hughes, C. C.; Trauner, D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9675.

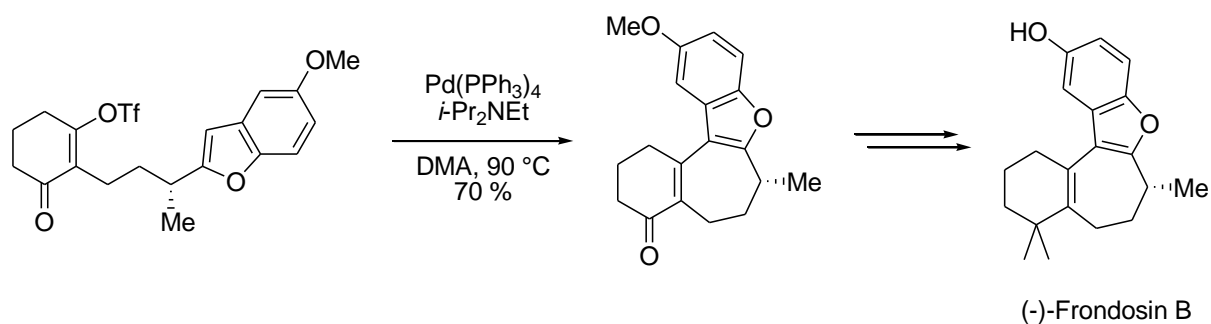


Schéma V.56 : Synthèse totale de la Frondosine B.

La structure de **V.89** a pu être confirmée en traitant le produit obtenu par une base faible en présence d'un agent alkylant. L'éther **V.90** fut isolé avec un rendement de 59 % (Schéma V.57).

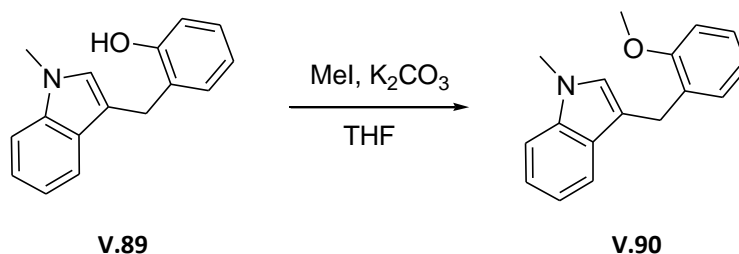
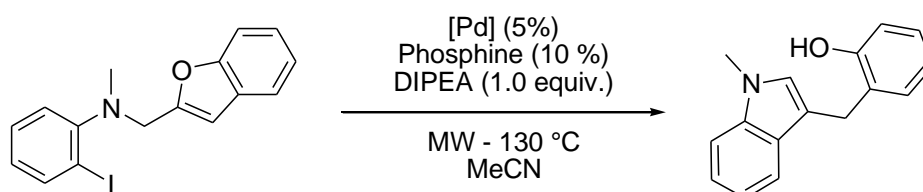


Schéma V.57 : Confirmation de la structure du produit **V.89** obtenu.

D'autres systèmes catalytiques ont alors été testés afin de s'assurer que les conditions initialement choisies étaient optimales (Tableau V.10).



Entrée	Palladium	Phosphine	Activation	Rendement
1	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	MW	55 %
2	Pd(OAc) ₂	Dppe	MW	15 %
3	Pd(OAc) ₂	XPhos	MW	-
4	Pd(OAc) ₂	XPhos	Thermique	-

Tableau V.10 : Optimisation pour l'ouverture du benzofurane **V.88**.

L'emploi de tricyclohexylphosphine en présence de palladium acétate donne des résultats équivalents (**Tableau V.10**, Entrée 1) mais l'utilisation d'une diphosphine fait chuter le rendement (**Tableau V.10**, Entrée 2). Dans le cas d'une phosphine biarylique, aucun produit de couplage ne peut être isolé (**Tableau V.10**, Entrées 3 et 4).

Contrairement au cas des furanes, l'écriture d'un mécanisme de type S_EAr conduit à la formation d'une méthylène quinone, très haute en énergie et donc peu probable (**Schéma V.58**).

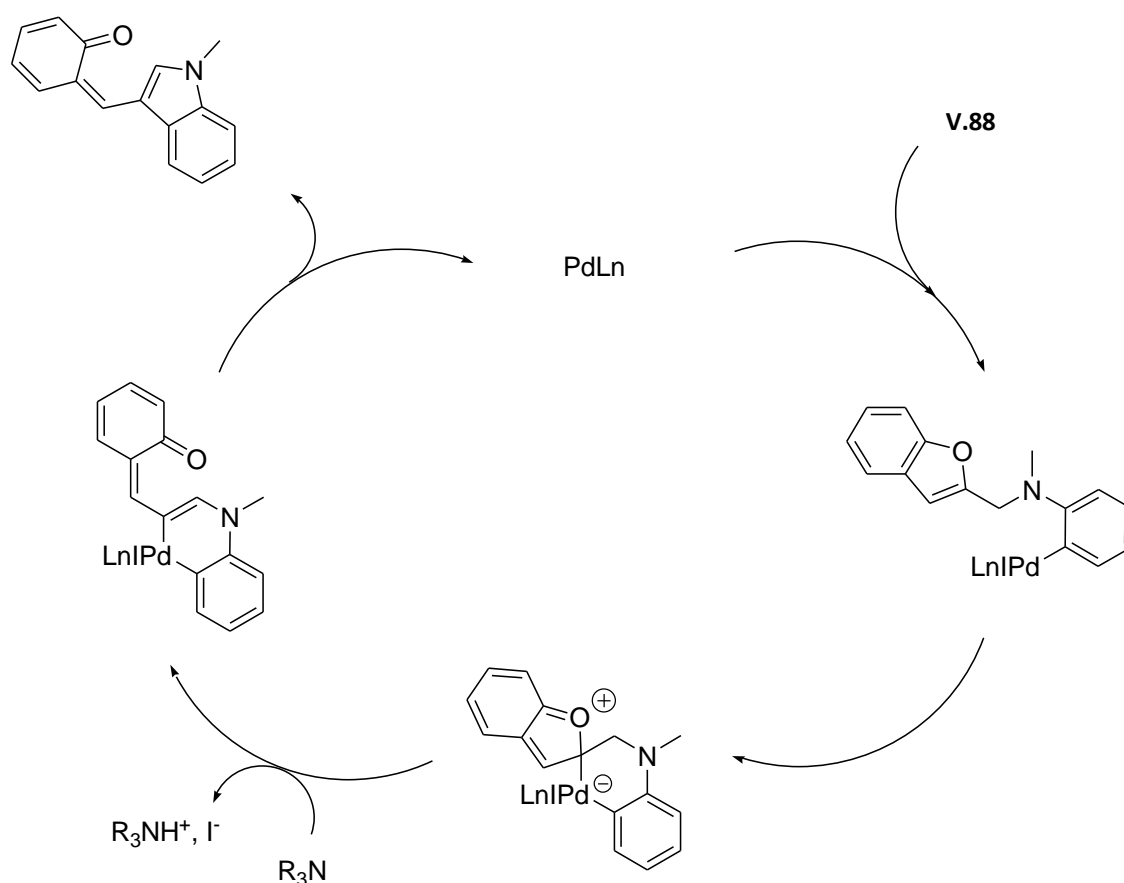


Schéma V.58 : Mécanisme de type S_EAr pour l'ouverture de benzofurane observée.

Un mécanisme alternatif faisant intervenir une carbopalladation impliquerait un intermédiaire **V.91** qui subirait une β -élimination pour conduire au produit observé et à un complexe de palladium (II) (**Schéma V.59**). La présence d'une amine tertiaire dans le milieu permettrait de régénérer le palladium (0).

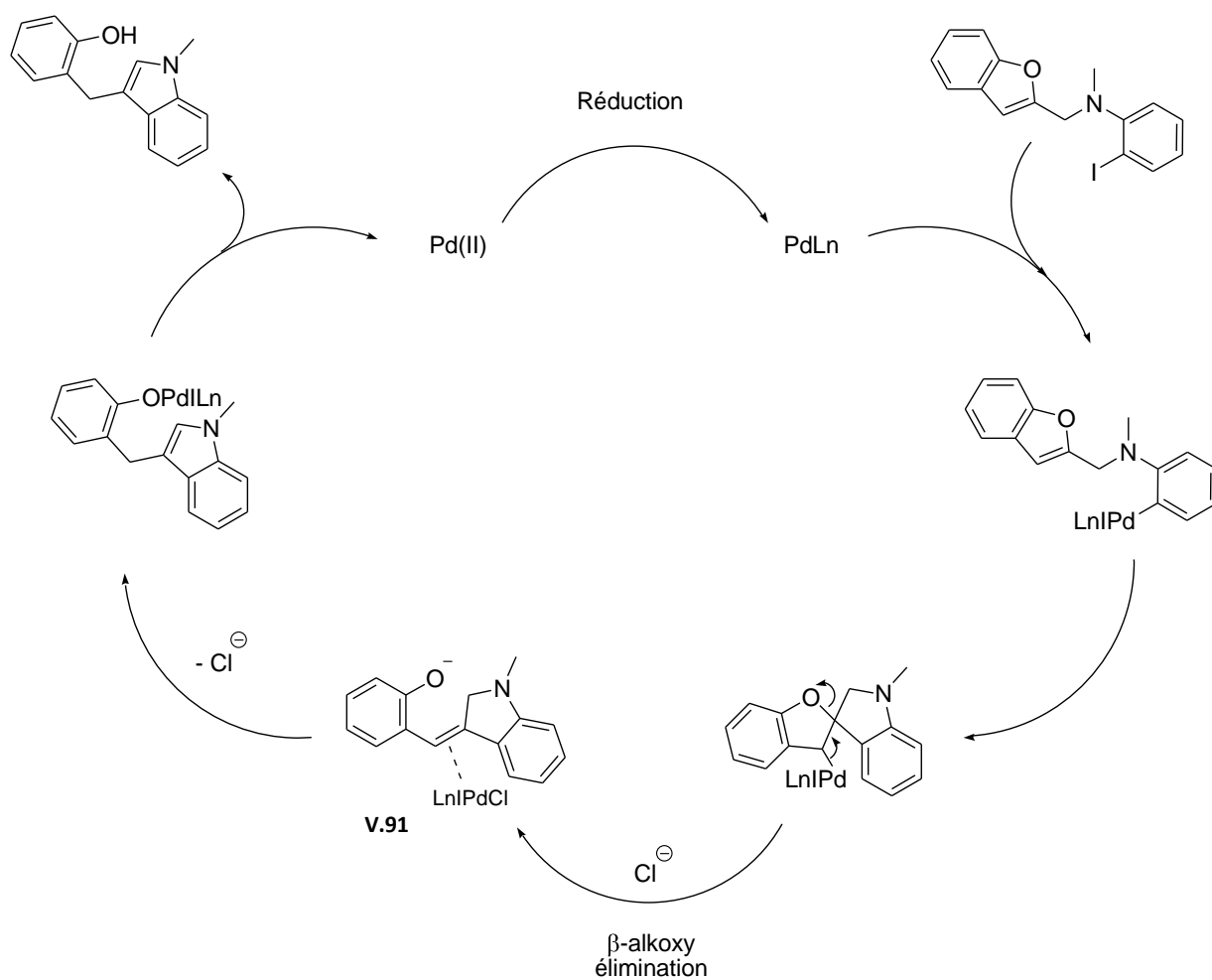


Schéma V.59 : Mécanisme de type carbopalladation pour l'ouverture de benzofurane observée.

Nous avons alors synthétisé d'autres benzofuranes de départ pour mesurer l'étendue de ce nouveau couplage (Schéma V.60).

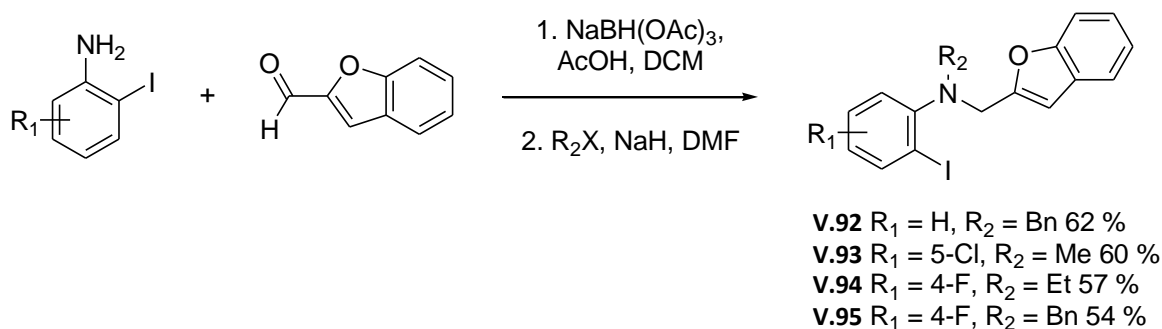


Schéma V.60 : Préparation de substrats de départ.

Testés dans les conditions optimisées, ces substrats ont permis d'isoler plusieurs indoles substitués par un méthylphénol avec de bons rendements (**Tableau V.11**)

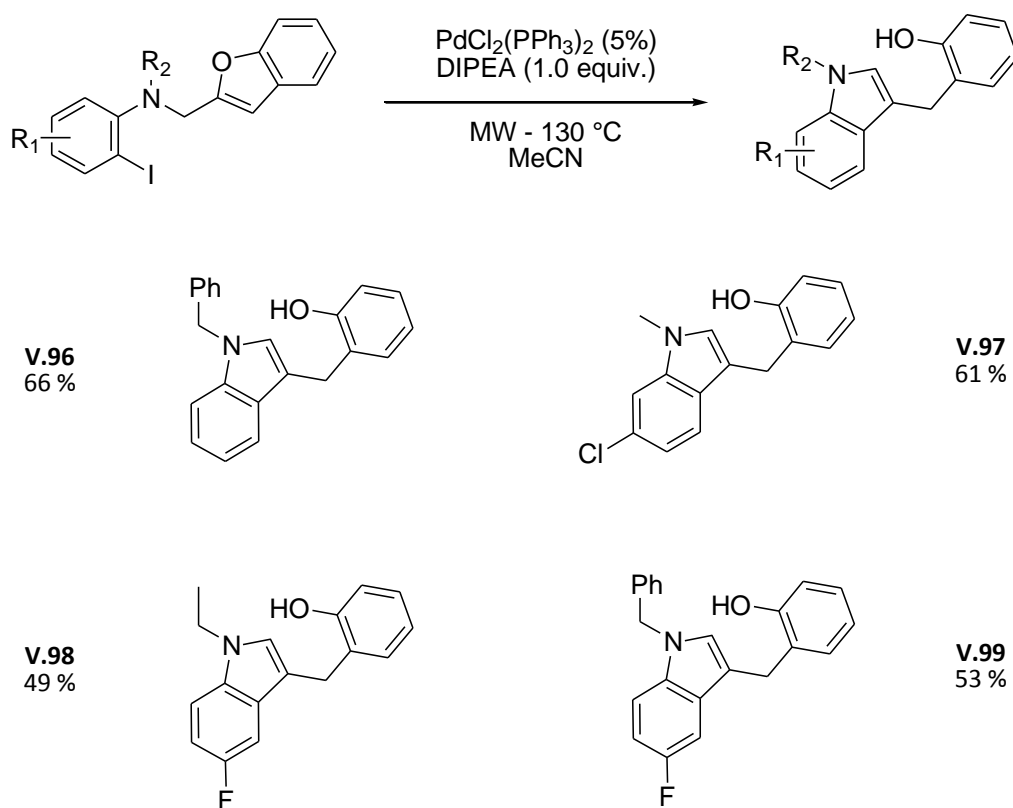


Tableau V.11 : Résultats obtenus pour l'ouverture de benzofuranes.

L'ouverture de furane mise au point est une nouvelle voie d'accès à divers hétérocycles (indoles, pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines, isoquinolinones) hautement fonctionnalisés avec jusqu'à quatre degrés de diversité. Dans le cas du benzofurane, des indoles substitués par un méthylphénol ont été isolés avec de bons rendements.

Conclusion générale

Perspectives

Les travaux réalisés jusqu'ici n'ont pas permis de conclure quant aux mécanismes intervenant dans ces processus et des travaux complémentaires sont nécessaires afin de trancher entre les différentes possibilités proposées. Par exemple, une étude de calculs DFT et des effets isotopiques permettrait d'obtenir des éléments de réponse. La synthèse d'une furfurylamine substituée par un groupement ester à la position fournirait également des indications supplémentaires concernant le mécanisme $S_{\text{E}}\text{Ar}$. Par ailleurs, l'emploi d'un cooxydant pourrait piéger l'éventuel alkylpalladium ce qui amènerait d'autres indications sur le mécanisme. Enfin, l'introduction d'un alcène de type styrène permettrait éventuellement de fonctionnaliser la position benzylique *via* une réaction de Heck intermoléculaire.

Manifestement, la présence d'un atome d'azote semble cruciale pour le bon déroulement de la transformation. La synthèse de produits possédant une chaîne composés uniquement d'atomes de carbone entre l'aryle iodé et le furane serait un moyen de mieux comprendre les résultats expérimentaux (échecs dans le cas d'un éther et d'un ester). Par ailleurs, les derniers résultats obtenus ont montré que la présence d'un atome d'azote n'était pas une condition suffisante (**Schéma V.61**).

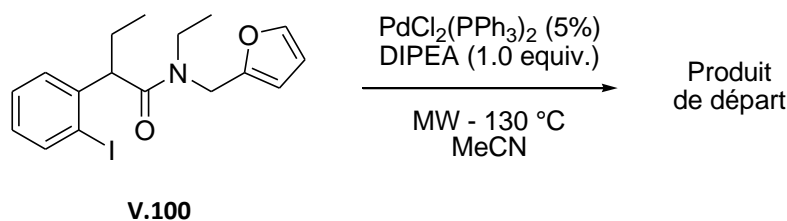


Schéma V.61 : Préparation de substrats de départ.

Enfin, la réactivité des pyrroles et de différents hétérocycles à cinq chaînons reste à évaluer dans les conditions mises au point.

Conclusion générale

Depuis quelques années, le groupe de recherche du laboratoire travaille sur la mise au point de nouvelle réaction multicomposants à partir d'isonitriles ainsi que sur la valorisation des adduits obtenues *via* des transformations supplémentaires. Ces séquences permettent d'atteindre – parfois en un pot – des structures complexes avec plusieurs degrés de liberté.

Les travaux présentés dans ce manuscrit ont tout d'abord permis la mise au point de nouvelles réactions 3-composants impliquant des isonitriles.

Dans un premier temps, le couplage de Joullié a en effet pu être étendu aux pyrrolidines et aux pipéridines substituées en plaçant les imines cycliques correspondantes en présence d'un isonitrile et d'un phénol (ou hétérophénol) appauvri (*Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 1741-1743).

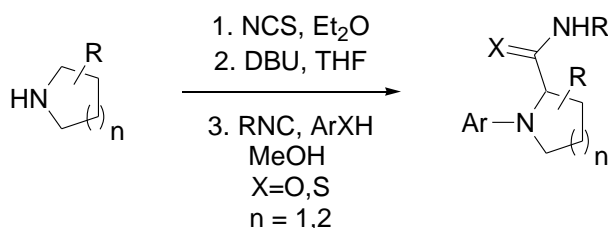


Schéma 1 : Couplage de Joullié appliqué à la synthèse de pyrrolidines et de pipéridines *N*-arylées.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié une nouvelle réaction 3-composants comprenant un isonitrile, un tétrazole et un chlorure d'acide. L'activation de l'adduit de Nef par le chlorure de zinc s'est avérée cruciale pour limiter la formation de produits secondaires. Cette réaction s'est avérée efficace pour les chlorures d'acide aliphatiques et aromatiques et les isonitriles primaires et secondaires (*Synlett* **2009**, *8*, 1315-1317).

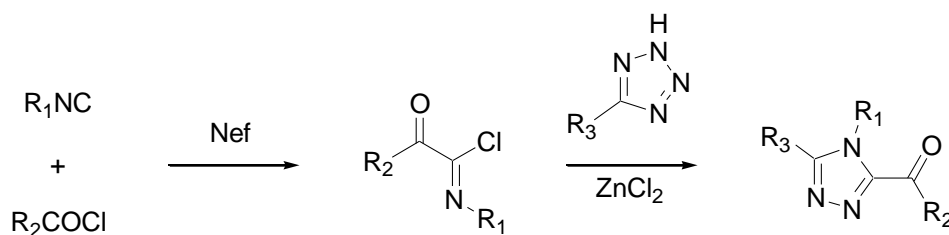


Schéma 2 : Synthèse de triazoles par une nouvelle réaction 3-composants.

Conclusion générale

Nous avons ensuite travaillé sur une cascade Ugi-Smiles/Sonogashira/Cyclisation permettant l'accès à des dérivés de purines (ou pyrrolo[2,3-d]pyrimidines) hautement substituées en trois étapes. Selon la nature du partenaire aldéhyde dans la réaction multicomposants, différents dérivés de l'hétérocycle peuvent être atteints avec de bons rendements (*J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5343-5346).

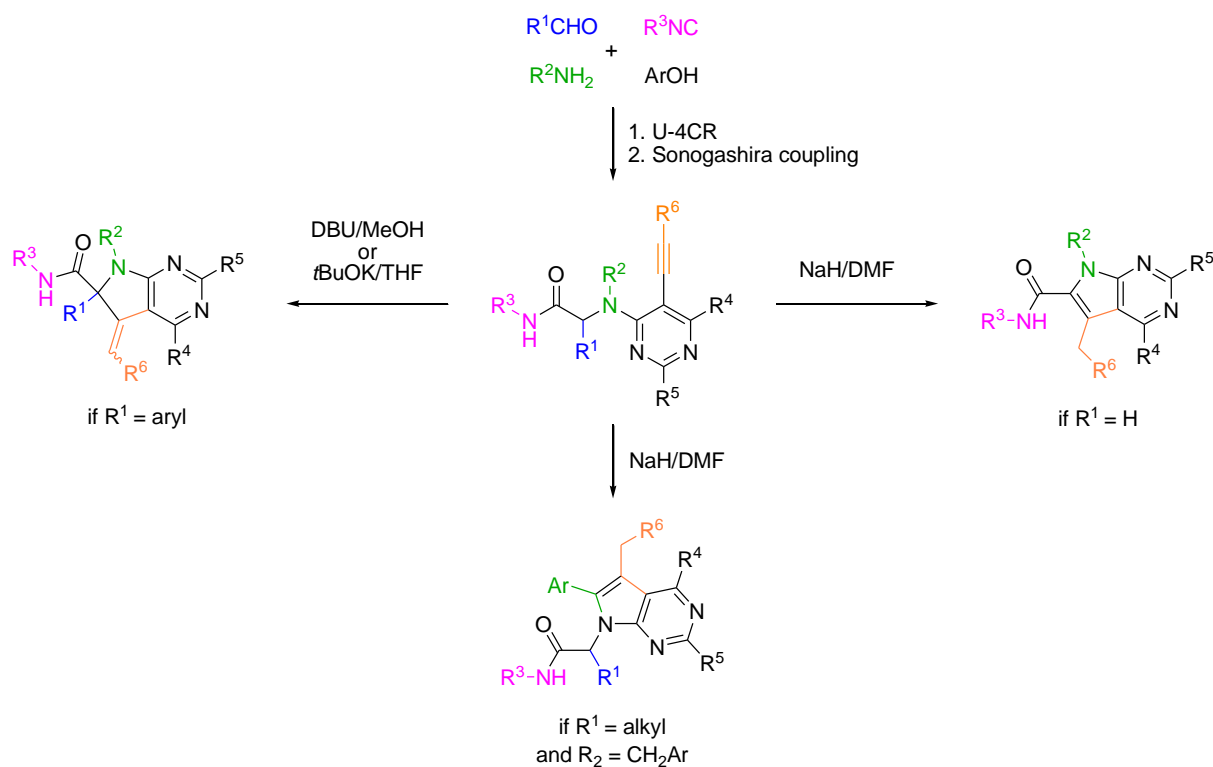


Schéma 3 : Différents dérivés de pyrrolo[2,3-d]pyrimidines accessibles par la cascade Ugi-Smiles/Sonogashira/Cyclisation mise au point.

Nous avons alors étudié un nouveau couplage organométallique sur des adduits de Ugi-Smiles impliquant à la fois la formation d'un hétérocycle et l'ouverture d'un furane.

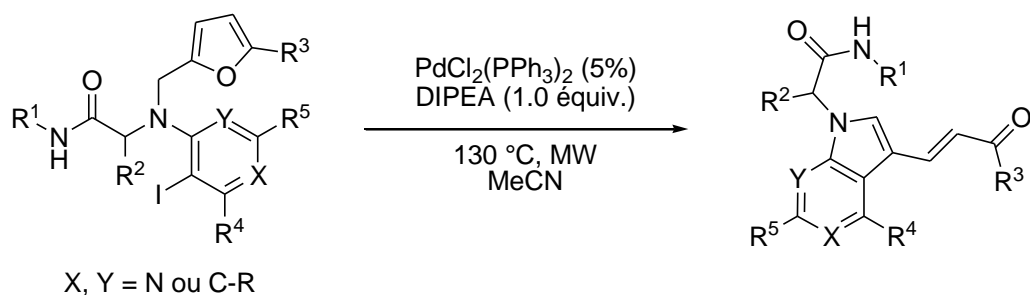


Schéma 4 : Formation d'hétérocycles vinyliques par couplage organométallique.

Conclusion générale

Une activation micro-ondes permet d'atteindre des rendements de l'ordre de 70-90 %. Cette transformation a aussi pu être étendue à des substrats plus simples et donne accès à des indoles, pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines et isoquinolinones fonctionnalisés par un groupement énal.

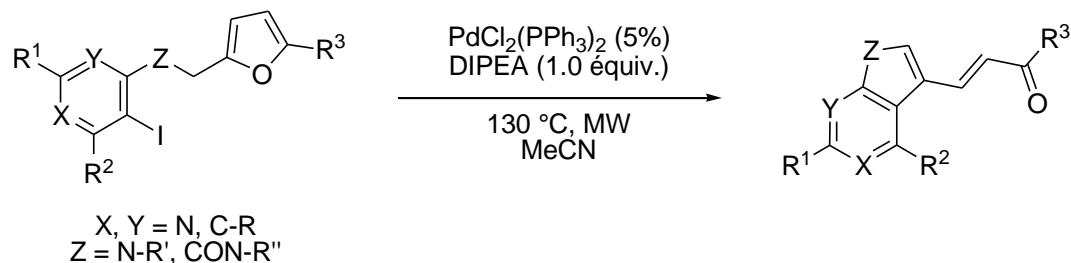


Schéma 5 : Synthèse de dérivés d'indoles et d'isoquinolinones.

Enfin, nous avons montré que les benzofuranes étaient susceptibles de réagir de manière analogue pour former des indoles substitués par un méthylphénol.

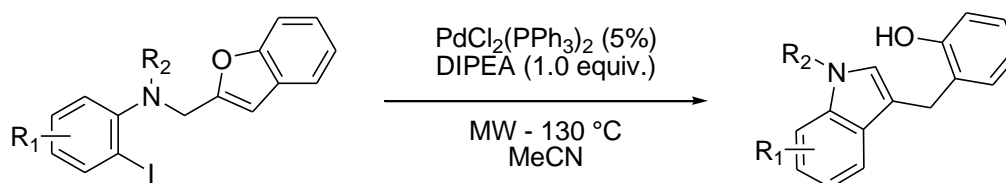


Schéma 6 : Synthèse de dérivés d'indoles et d'isoquinolinones.

Les mécanismes de ces transformations n'ont pas encore été clairement élucidés et font actuellement l'objet de travaux au laboratoire.

Références bibliographiques

1. Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
2. <http://www.organic-chemistry.org/Highlights/mcr.shtm>
3. Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.
4. Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1.
5. Robinson, R. *J. Chem. Soc. (London)* **1917**, *111*, 876.
6. (a) Bergs, H. DE-B 566,094, **1929**. (b) Bucherer, T.; Barsch, H. *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 151.
7. Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *112*, 316.
8. Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.
9. Hoffmann, A. W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114.
10. Weber, W. P.; Gokel, G. W.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 587.
11. Obrecht, R.; Herrmann, R.; Ugi I. *Synthesis* **1985**, 400.
12. Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Salaris, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2361.
13. Van Leusen, A. M.; Wieldeman, J.; Oldenzel, O. H. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153.
14. Schröder, R.; Schöllkopf, U.; Blume, E.; Hoppe, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 533.
15. Van Leusen, A. M.; Siderius, H.; Hoogenboom, B. E.; Van Leusen, D. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5337.
16. Van Leusen, A. M.; Hoogenboom, B. E.; Houwing, H. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 711.
17. (a) Bon, R. S.; Hong, C.; Bouma, M. J.; Schmitz, R. F.; De Kanter, F. J. J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Orru, R. V. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3759. (b) Bon, R. S.; Van Vliet, B.; Sprenkels, N. E.; Schmitz, R. F.; De Kanter, F. J. J.; Stevens, C. V.; Swart, M.; Bickelhaupt, F. M.; Groen, M. G.; Orru, R. V. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3542. (c) Elders, N.; Schmitz, R. F.; De Kanter, F. J. J.; Ruijter, E.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6135.
18. Bon, R. S.; De Kanter, F. J. J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Jahnke, M. C.; Hahn, F. E.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A. *Organometallics* **2007**, *26*, 3639.
19. Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303.
20. (a) Josien, H.; Ko, S.-B.; Bom, D.; Curran, D. P. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 67. (b) Curran, D. P.; Liu, H.; Josien, H.; Ko, S.-B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11385.
21. Groebke, K.; Weber, L.; Mehlin, F. *Synlett* **1998**, 661.
22. Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2234.
23. Blackburn, C.; Guan, B.; Fleming, P.; Shiosaki, K.; Tsai, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3635.
24. Quelques exemples sélectionnés : (a) Winkler, J. D.; Asselin, S. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3975. (b) Wu, Y.; Xu, K.; Xie, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 507. (c) Nair, V.; Menon, R. S.; Vinod, A. U.; Viji, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2293.
25. (a) Oshita, M.; Yamashita, K.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 761. (b) Chatani, N.; Oshita, M.; Tibisu, M.; Ishii, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7812.
26. Nef, J. U. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1892**, *210*, 269.
27. (a) Li, X. C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5446 (b) Jones, G. O.; Li, X. C.; Hayden, A. E.; Houk, K. N.; Danishefsky, S. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4093. (c) Li, X. C.; Yuan, Y.; Berkowitz, W. F.; Todaro, L. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13222. (d) Li, X. C.; Yuan, Y.; Kan, C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13225. Pour une application synthétique récente : Basso, A.; Banfi, L.; Galatini, A.; Guanti, G.; Rastrelli, F.; Riva, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4068.
28. Periasamy, M. P.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 611.

29. a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126. b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181.
30. a) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386. b) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267.
31. Gokel, G.; Lüdke, G.; Ugi, I., "Isonitrile chemistry"; Ugi, I.(Ed), Academic Press, New York, **1971**.
32. Pour une revue récente sur les isocynoacétates : Gulevich, A. V.; Zhdanko, A. G.; Orru, R. V. A.; Nenajdenko, V. G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5235.
33. Sun, X.; Janvier, P.; Zhao, G.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *J. Org. Lett.* **2001**, *3*, 877.
34. Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2574.
35. Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8935.
36. Lindhorst, T.; Bock, H.; Ugi, I. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7411.
37. (a) Hulme, C.; Peng, J.; Morton, G.; Salvino, J.; Herpin T.; Labaudiniere, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7227. (b) Hulme, C.; Ma, L.; Cherrier, M.; Romano, J.; Morton, G.; Duquenne, C.; Salvino, J.; Labaudiniere, R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1883. (c) Chen, J. J.; Golebiowski, A.; McClenagan, J.; Klopfenstein, S. R.; West, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2269. (d) Kennedy, A. L.; Fryer, A. M.; Josey, J. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1167.
38. (a) Floyd, C. D.; Harnett, L. A.; Miller, A.; Patel, S.; Saroglou, L.; Whittaker, M. *Synlett* **1998**, 637. (b) Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2003**, 1591. (c) Pick, R.; Bauer, M.; Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2005**, 757. (d) Thompson, M. J.; Chen, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7084.
39. El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L.. *Synlett*, **2010**, sous presse.
40. McFarland, J. W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2179.
41. Giovenzana, G. B.; Tron, G. C.; Di Paola, S.; Menegotto, I. G.; Pirali, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1099.
42. Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 8.
43. Kolb, J.; Beck, B.; Almstetter, M.; Heck, S.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Mol. Diversity*, **2003**, *6*, 297.
44. Ugi, I.; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *61*, 666. Pour quelques exemples sélectionnés : (a) Achatz, S.; Dömling, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6360. (b) Nixey, T.; Kelly, M.; Semin, D.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3681. Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2735.
45. Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Menchi, G.; Pepino, R.; Torroba, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 149.
46. El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961.
47. (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Gizolme, M.; Oble, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4019. (b) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Gizolme, M.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169.
48. (a) Cristau, P.; Vors, J.-P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4079. (b) Cristau, P.; Vors, J.-P.; Zhu, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7859.
49. Spatz, J. H.; Umkehrer, M.; Kalinski, C.; Ross, G.; Burdack, C.; Kolb, J.; Bach, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8060.
50. Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M. C.; Basurto, S.; García-Valverde, M.; Torroba, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3999.
51. Hulme, C.; Cherrier, M.-P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5295.
52. Nixey, T.; Tempest, P.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1637.
53. Tempest, P.; Ma, V.; Thomas, S.; Hua, Z.; Kelly, M.G.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4959.
54. (a) Tempest, P.; Ma, V.; Kelly, M. G.; Jones, W.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4963. (b) Tempest, P.; Pettus, L.; Gore, V.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1947.
55. (a) Golebiowski, A.; Klopfenstein, S. R.; Shao, X.; Chen, J. J.; Colson, A.-O.; Grieb, A. L.; Russel, A. F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2615. (b) Golebiowski, A.; Jozwik, J.; Klopfenstein, S. R.; Colson, A.-O.; Grieb, A. L.; Russel, A. F.; Rastogi, V. L.; Diven, C. F.; Portlock, D. E.; Chen, J. J. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 584.

56. El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961.
57. Coffinier, D.; El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 995.
58. (a) Paulvannan, K.; Jacobs, J.W. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7433. (b) Paulvannan, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1851.
59. Paulvannan, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1207.
60. Wright, D.L.; Robotham, C.V.; Aboud, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 943.
61. Akritopoulou-Zanze, I.; Gracias, V.; Moore, J. D.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3421.
62. Akritopoulou-Zanze, I.; Gracias, V.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8439.
63. Akritopoulou-Zanze, I.; Whitehead, A.; Waters, J. E.; Henry, R. F.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1299.
64. Cuny, G.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14475. Pour une fonctionnalisation plus poussée de **1.9** voir Salcedo, A.; Neuville, L.; Rondot, C.; Retailleau, P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 857.
65. Salcedo, A.; Neuville, L.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3600.
66. Pour des synthèses d'oxindoles par couplage organométallique du même type : (a) Bonnaterre, F.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4351. (b) Erb, W.; Neuville, L.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3109.
67. Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Cui, J.; Shi, X.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3155.
68. Gracias, V.; Moore, J.D.; Djuric, S.W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 417.
69. Mori, K.; Rikimaru, K.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3095.
70. El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3417.
71. (a) Krelaus, R.; Westermann, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5987. (b) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7655. (c) Beck, B.; Larbig, G.; Mejat, B.; Magnin-Lachaux, M.; Picard, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1047.
72. Hebach, C.; Kazmaier, U. *Chem. Comm.* **2003**, 596.
73. El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Gizolme, M.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5835.
74. Ribelin, T. P.; Judd, A. S. Akritopoulou-Zanze, I.; Henry, R. F.; Cross, J. L.; Whittern, D. N.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5119.
75. Lee, D.; Sello, J. K.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709.
76. (a) Nutt, R. F.; Joullié, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5852. (b) Bowers, M. M.; Carroll, P.; Joullié, M. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1989**, 857.
77. Chapman, T. M.; Davies, L. G.; Gu, B.; Block, T. M.; Scopes, D. C.; Hay, P. A.; Courtney, S. M.; McNeill, L. M.; Schofield, C. J.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 506.
78. Hartman, C.; Meyer, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 1727.
79. Pour une revue sur l'oxydation Dess-Martin : Dess, D. B.; Martin, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
80. Frigerio, M.; Santogostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.
81. Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4077.
82. Ngouansavanh, T.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5775.
83. Köhler, V.; Bailey, K. R.; Znabet, A.; Raftery, J.; Helliwell, M.; Turner, N. J. *Angew. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2182.
84. Znabet, A.; Ruijter, E.; de Kanter, F. J. J.; Köhler, V.; Helliwell, M.; Turner, N. J.; Orru, R. V. A. *Angew. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5289.
85. Dömling, A.; Ugi, I. K. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 9495.
86. Dömling, A.; Bayler, A.; Ugi, I. K. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 755.

87. Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 563.
88. Groger, H.; Hatam, M.; Martens, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7173.
89. Schlemminger, I.; Janknecht, H. H.; Maison, W.; Saak, W.; Martens, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7289.
90. Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.
91. Palacios, F.; Alonso, C.; Aparicio, D.; Rubiales, G.; de los Santos, J. M. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 523.
92. Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta*, **1919**, *2*, 635.
93. (a) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6637. (b) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Merlo, C.; Repetto, C.; Riva, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1114. Pour un autre exemple, voir : (a) Timmer, M. S. M.; Risseeuw, M. D. P.; Verdoes, M.; Filippov, D. V.; Plaisier, J. R.; Van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; Van Boom J. H. *Tetrahedron : Asymmetry* **2005**, *16*, 177.
94. Maison, W.; Lutzen, A.; Kosten, M.; Schlemminger, I.; Westerhoff, O.; Martens, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 3515. (b) Maison, W.; Lutzen, A.; Kosten, M.; Schlemminger, I.; Westerhoff, O.; Saak, W.; Martens, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1867.
95. Nenajdenko, V. G.; Gulevich, A. V.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5922.
96. Hua, D.; Miao, S.; Bharathi, N.; Katsuhira, T.; Bravo, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3682.
97. Rossen, K.; Sager, J.; DiMichele, L. M. *Tetrahedron Letters*, **1997**, *38*, 3183.
98. Masdeu, C.; Diaz, J. L.; Miguel, M.; Jiménez, O.; Lavilla, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7907.
99. Pour des exemples sélectionnés d'additions d'isonitriles sur des DHPs : (a) Masdeu, C.; Gómez, E.; Williams, N. A. O.; Lavilla, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *47*, 3043. (b) Williams, N. A. O.; Masdeu, C.; Diaz, J. L.; Lavilla, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5789.
100. (a) Köhler, V.; Bailey, K. R.; Znabet, A.; Raftery, J.; Helliwell, M.; Turner, N. *J. Angew. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2182. (b) De Kimpe'J, N.; Stevens, C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2904.
101. Liu, K. G.; Robichaud, A. J.; Lo, J. R.; Mattes, J. F.; Cai, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5769.
102. Murray, R. W.; Iyanar, K.; Chen, J.; Wearing, J. T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8099.
103. Bridgeman, E.; Cavill, J. L.; Schofield, D. J.; Wilkins, D. S.; Tomkinson, N. C. O. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8521.
104. Ryu, Y.; Kim, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 103.
105. Goti, A.; Cardona, F.; Brandi, A. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 1659.
106. Harakawa, Y.; Yoshifuji, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2219.
107. Bonger K. M.; Wennekes T.; Filippov D. V.; Lodder G.; van der Marel G. A.; Overkleeft H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3678.
108. Stollé, R. *Chem. Ber.* **1929**, *62*, 1122.
109. Huisgen, R.; Sauer, J.; Sturm, H. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **1958**, *70*, 272.
110. Huisgen, R.; Sturm, H. J.; Seidel, M. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1555.
111. Huisgen, R.; Sauer, J.; Seidel, M. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 2885.
112. Nef, J. U. *Liebigs Ann. Chem.* **1892**, *270*, 267.
113. Westling, M.; Livinghouse, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5389.
114. El Kaïm, L.; Pinot-Périgord, E. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3799.
115. Ugi, I.; Fetzer, U. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1116.
116. Chen publia récemment un nouveau protocole pour cette synthèse par radiation micro-ondes : Chen, J. J.; Deshpande, S. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8873.
117. Tian, W.-S.; Livinghouse, T.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 819.
118. Westling, M.; Smith, R.; Livinghouse, T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1159.

119. (a) Westling, M.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 590. (b) Lee, C. H.; Westling, M.; Livinghouse, T.; Williams, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4089. (c) Livinghouse, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9947.
120. Mossetti, R.; Pirali, T.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 820.
121. Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Ronsseray, C. *Chem. Comm.* **2009**, 3907.
122. Boraie, A. A. *J. Chem. Eng. Data* **2001**, *46*, 939.
123. (a) Katritsky, A. R.; Button, M. A. C.; Busont, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2865. (b) Katritsky, A. R.; Mohapatra, P. P.; Singh, S.; Clemens, N.; Kirichenko, K. *J. Serb. Chem. Soc.* **2005**, *70* (3), 319.
124. Binda, M.; Dziklinska, A.; Hachiam, A. F. H.; Plenkiewicz, J. *Pol. J. Chem.* **1992**, *66*, 1257.
125. Coffinier, D.; El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1825.
126. Ivanova, N. V.; Sviridov, S. I.; Shorshnev, S. V.; Stepanov, A. E. *Synthesis* **2006**, *1*, 156.
127. Ugi, I.; Fetzer, U. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1116.
128. (a) Finnegan, W. G.; Henry, R. A.; Lofquist R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 3908. (b) McManus, J. M.; Herbst, R. M. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1462. (c) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7948.
129. Source Chem. Abstracts
130. Lindström, J.; Johansson, M. H. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2217.
131. Hitotsuyanagi, Y.; Motegi, S.; Fukaya, H.; Takeya, K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3266.
132. (a) Boeglin, D.; Cantel, S.; Heitz, A.; Martinez, J.; Fehrentz, J.-A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4465. (b) Demange, L.; Boeglin, D.; Moulin, A.; Mousseaux, D.; Ryan, J.; Bergé, G.; Gagne, D.; Heitz, A.; Perrissoud, D.; Locatelli, V.; Torsello, A.; Galleyrand, J.-C.; Fehrentz, J.-A.; Martinez, J. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1939.
133. Olson, S.; Aster, S. D.; Brown, K.; Carbin, L.; Graham, D. W.; Hermanowski-Vosatka A.; LeGrand, C. B.; Mundt, S. S.; Robbins, M. A.; Schaeffer, J. M.; Slossberg, L. H.; Szymonifka, M. J.; Thieringer, R.; Wright, S. D.; Balkovec, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4359.
134. Ashton, W. T.; Catone, C. L.; Chang, L. C.; Hutchins, S. M.; Strelitz, R. A.; MacCoss, M.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Faust, K. A.; Chen, T.-B.; Bunting, P.; Schorn, T. W.; Kivlighn, S. D.; Siegl, P. K. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 591.
135. Klingele, M. H.; Brooker, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3422.
136. Fustero, S.; Gonzalez, J.; del Pozo, C. *Molecules* **2006**, *11*, 583.
137. (a) Katritzky, A. R.; Khashab, N. M.; Kirichenko, N.; Singh, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9051. (b) Katritzky, A. R.; Cai, C.; Singh, S. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3375.
138. Libman, D. D.; Slack, R. *J. Chem. Soc.* **1956**, 2253.
139. Meanwell, N. A.; Romine, J. L.; Rosenfeld, M. J.; Martin, S. W.; Trehan, A. K.; Wright, J. J. K.; Malley, M. F.; Gougoutas, J. Z.; Brassard, C. L.; Buchanan, J. O.; Federic, M. E.; Fleming, J. S.; Gamberdella, M.; Hartl, K. S.; Zavoico, G. B.; Seiler, S. M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3884.
140. (a) Modzelewska-Banachiewicz, B.; Banachiewicz, J.; Chodkowska, A.; Jagiello-Wojtowicz, E.; Mazur, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 873. (b) Ziegler-Borowska, M.; Ucherek, M.; Kutkowska, J.; Mazur, L.; Modzelewska-Banachiewicz, B.; Kędziera, D.; Kaczmarek-Kędziera, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2951.
141. Brown, H. C.; Cheng, M. T. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3240.
142. Garcia, M. A.; Martin-Santamaria, S.; Cacho, M.; Moreno de la Llave, F.; Julian, M.; Martinez, A.; De Pascual-Teresa, B.; Ramos, A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4068.
143. Stocks, M. J.; Cheshire, D. R.; Reynolds, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2969.

144. (a) Vanden Eynde, J. J.; Estievenart, L.; Van Haverbeke, Y. *Heterocycl. Commun.* **2000**, *6*, 415. (b) Brown, A.; Brown, L.; Ellis, D.; Puhalo, N.; Smith, C. R.; Wallace, O.; Watson, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4278.
145. Pour des exemples sélectionnés : (a) Trost, B. M.; Shuey, C. D.; DiNinno, F. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1284. (b) Lavallée, J.-F.; Berthiaume, G.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5455. (c) Corey, E. J.; Su, W.-G. *Tetrahedron* **1988**, *29*, 3423. (d) Cook, J. H.; Barzya, J.; Brennan, C.; Lowe, D.; Wang, Y.; Redman, A.; Scott, W. J.; Wood, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1525.
146. Rosenberg, S. H.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3979.
147. Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Synlett* **2000**, 647.
148. Bernini, R.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Filisti, E.; Sferrazza, A. *Synlett* **2009**, 1245.
149. Koradin, C.; Rodriguez, A.; Knochel, P. *Synlett* **2000**, 1452.
150. Yoshimatsu, M.; Murase, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 4427–4431.
151. Dumez, E.; Rodriguez, J.; Dulcère, J.-P. *Chem. Comm.* **1997**, 1831.
152. Bossio, R.; Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2519.
153. Trifilenkov, A. S.; Ilyin, A. P.; Kysil, V. M.; Sandulenko, Y. B.; Ivachtchenko, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2563.
154. El Kaïm, L.; Gamez-Montaña, R.; Grimaud, L.; Ibarra-Rivera, T. *Chem. Comm.* **2008**, 1350.
155. Pour une revue récente : Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874.
156. Elokdah, H. M.; Friedrich, G. S.; Chai, S. Y.; Harrison, B. L.; Primeau, J.; Chlenov, M.; Crandall, D. L. *Bioorganic & Medicinal Lett.* **2002**, *12*, 1967.
157. Liu, Z.; Li, D.; Li, S.; Bai, D.; He, X.; Hu, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1931.
158. El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169.
159. Thèse Nicolas Chéron
160. El Kaim, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3417.
161. Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2727.
162. Bossio, R.; Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2519.
163. (a) Beugelmans, R.; Bois-Choussy, M.; Gayral, P.; Rigotherier, M. C. *Eur. J. Med. Chem.* **1988**, *23*, 539. (b) Rossi, R. A.; Palacios, S. M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5300. (c) Hay, J. V.; Wolfe, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3702.
164. Bookser, B. C.; Ugarkar, B. G.; Matelich, M. C.; Lemus, R. H.; Allan, M.; Tsuchiya, M.; Nakane, M.; Nagahisa, A.; Wiesner, J. B.; Erion, M. D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7808.
165. McHardy, T.; Caldwell, J. J.; Cheung, K.-M.; Hunter, L. J.; Taylor, K.; Rowlands, M.; Ruddle, R.; Henley, A.; de Haven Brandon, A.; Valenti, M.; Davies, T. G.; Fazal, L.; Seavers, L.; Raynaud, F. I.; Eccles, S. A.; Aherne, G. W.; Garrett, M. D.; Collins, I. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2239.
166. Eger, K.; Pfahl, J. G.; Kolkers, G.; Roth, H. J. *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 425.
167. Müller, C. E.; Geis, U.; Grahner, B.; Lanzner, W.; Eger, K. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2482.
168. Hess, S.; Müller, C. E.; Frobenius, W.; Reith, U.; Klotz, K.-N.; Eger, K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4636.
169. Taylor, E. C.; Hendess, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1995.
170. (a) Missbach, M.; Altmann, E.; Widler, L.; Susa, M.; Buchdunger, E.; Mett, H.; Meyer, T.; Green, J. *Bioorganic & Medicinal Lett.* **2000**, *10*, 945. (b) Widler, L.; Green, J.; Missbach, M.; Susa, M.; Altmann, E. *Bioorganic & Medicinal Lett.* **2001**, *11*, 849.
171. Bundy, G. L.; Ayer, D. E.; Banitt, L. S.; Belonga, K. L.; Mizesak, S. A.; Palmer, J. R.; Tustin, J. M.; Chin, J. E.; Hall, E. D.; Linseman, K. L.; Richards, I. M.; Scherch, H. M.; Sun, F. F.; Yonkers, P. A.; Larson, P. G.; Lin, J. M.; Padbury, G. E.; Aaron, C. S.; Mayo, J. K. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4161.
172. Aso, K.; Imai, Y.; Yukishige, K.; Ootsu, K.; Akimoto, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1280.

- 173.** Wensbo, D.; Eriksson, A.; Jeschke, T.; Annby, U.; Gronowitz, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 2823.
- 174.** Quelques exemples : SelectFluor® : Blank, S. J.; Stephens, C. E. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 6849. Mo(CO)₆ : Massa, A.; Acocella, M. R.; De Rosa, M.; Soriente, A.; Villano, R.; Scettri, A. *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 835. MoO₅-HMPA : Chien, C.-S.; Kawasaki, T.; Sakamoto, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 5071. Péroxide d'hydrogène : Lutz R.E.; Dien, C.-K. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1861. Pb(OAc)₄ : Dien, C.-K.; Lutz, R. E. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1355. Acide nitrique : Lutz, R. E.; Wilder, F.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 978.
- 175.** (a) Butin, A. V.; Smirnov, S. K.; Stroganova, T. A.; Bender, W.; Krapivin, G. D. *Tetrahedron* **2007**, 63, 474. (b) Butin, A. V. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 4113. (c) Butin, A. V.; Stroganova, T. A.; Lodina, I. V.; Krapivin, G. D. *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 2031.
- 176.** Butin, A. V.; Smirnov, S. K. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 8443.
- 177.** Gutnov, A. V.; Abaev, V. T.; Butin, A. V.; Dmitriev, A. S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8685. Butin, A. V.; Abaev, V. T.; Mel'Chin, V. V.; Dmitriev, A. S. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 8439.
- 178.** Achmatowicz Jr., O.; Bukowski, P.; Szcner, B.; Zwierzchowska, Z.; Zamojski, A. *Tetrahedron* **1971**, 27, 1973.
- 179.** Harris, J. M.; O'Doherty, G. A. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 8195.
- 180.** a) Coombs, T. C.; Lee, M. D.; Wong, H.; Armstrong, M.; Cheng, B.; Chen, W.; Moretto, A. F.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 882. b) Zhang, Y.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 465.
- 181.** Pour une revue sur la photooxygénation de furanes : Gollnick, K.; Griesbeck, A. *Tetrahedron* **1985**, 41, 2057.
- 182.** Tofi M.; Koltsida, K.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2009**, 11, 313.
- 183.** Hayes, S. J.; Knight, D. W.; Smith, A. W. T.; O'Halloran, M. J. *Tetrahedron Letters* **2010**, 51, 720.
- 184.** Yamamura, K.; Yamane, T.; Hashimoto, M.; Miyake, H.; Nakatsuji, S.-I. *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 4965. Sasabe, M. Houda, Y.; Takagi, H.; Sugane, T.; Bo, X.; Yamamura, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3786.
- 185.** Kusuhara, N.; Sugano, Y.; Takagi, H.; Miyake, H.; Yamamura, K. *Chem. Comm.* **1997**, 1951. Yamamura, K.; Kusuhara, N.; Kondou, A.; Hashimoto, M. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7653.
- 186.** Yamamura, K.; Houda, Y.; Hashimoto, M.; Kimura, T.; Kamezawa, M.; Otani, T. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1413.
- 187.** Yamamura, K.; Kawabata, S.; Kimura, T.; Eda, K.; Hashimoto, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8902.
- 188.** Tanis, S. P.; Deaton, M. V.; Dixon, L. A.; McMills, M. C.; Raggon, J. W.; Collins, M. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6914.
- 189.** Butin, A. V.; Uchuskin, M. G.; Pilipenko, A. S.; Tsiunchik, F. A.; Cheshkov, D. A.; Trushkov, I. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 920.
- 190.** Doyle, M. P.; Chapman, B. J.; Hu, W.; Peterson, C. S.; McKerverey, M. A.; Garcia, C. F. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1327.
- 191.** L'équipe de Hashmi a également étudié l'ouverture de furanes. Pour quelques exemples sélectionnés : (a) Hashmi, A. S. K.; Frost, T. M.; Bats, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11553. (b) Hashmi, A. S. K.; Frost, T. M.; Bats, J. W. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3769. (c) Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M.; Huck, J.; Frey, W.; Bats, J. W.; Hamzic, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5848.
- 192.** Chen, Y.; Lu, Y.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3838.
- 193.** Lautens, M.; Tayama, E.; Herse, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 72.
- 194.** Ouairy, C.; Michel, P.; Delpech, B.; Crich, D.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4311.

Références bibliographiques

- 195.** Pour une revue sur générale sur l'activation de liaison C-H : Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10268.
- 196.** Li, P.; Chai, Z.; Zhao, G.; Zhu, S.-Z. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1673. Pour d'autres exemples d'activation intermoléculaire de liaison C-H sur des furanes : (a) Maehara, A.; Satoh, T.; Miura, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5982. (b) Aouf, C.; Thiery, E.; Le Bras, J.; Muzart, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4096.
- 197.** Martins, A.; Alberico, D.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4827.
- 198.** Fishwick, C. W. G.; Grigg, R.; Sridharan, V.; Virica, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4451.
- 199.** Padwa, A.; Brodney, M. A.; Lynch, S. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1716.
- 200.** Burwood, M.; Davies, B.; Diaz, I.; Grigg, R.; Molina, P.; Sridharan, V.; Hughes, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9053.
- 201.** Grigg, R.; Fretwell, P.; Meerholtz, C.; Sridharan, V. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 359.
- 202.** Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581.
- 203.** Glover, B.; Harvey, K. A.; Liu, B.; Sharp, M. J.; Tymoschenko, M. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 301.
- 204.** Park, C.-H.; Ryabova, V.; Seregin, I. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159.
- 205.** Lu, J.; Tan, X.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7768.
- 206.** (a) Le Strat, F.; Vallette, H.; Toupet, L.; Maddaluno, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5296. (b) Pindur, U.; Kim, M.-H.; Rogge, M.; Massa, W.; Molinier, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 910. (c) Kraus, G. A.; Thomas, P. J.; Bougie, D.; Chen, L. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1624. (d) Eberle, M. K.; Shapiro, M. J.; Stucki, R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4661.
- 207.** (a) Hughes, C. C.; Trauner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1569. (b) Hughes, C. C.; Trauner, D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9675.
- 208.** Ugi, I.; Meyr, R. in *Organic Syntheses*; Baumgarten, H. E.; Ed.; John Wiley & Sons, **1988**, Collect. Vol. V, 1060.

Partie expérimentale

Partie expérimentale

Appareillage et techniques analytiques

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil Brücker Avance 400 MHz fonctionnant respectivement à des fréquences de 400 et 100,6 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par millions (ppm) et déterminés en prenant le solvant deutéré comme référence pour le ^{13}C et le pic du tétraméthylsilane à 0 ppm pour le ^1H . Les constantes de couplage, notées J , sont exprimées en Hz. Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire les couplages observés : s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, quint pour quintuplet, sept pour septuplet, m pour multiplet. L'abréviation C_q est utilisée pour préciser le caractère quaternaire de l'atome de carbone désigné.

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un appareil Brücker IFS 66 ou un appareil Perkin-Elmer FT 1600 à partir de composés en solution dans le dichlorométhane.

Les masses haute-résolution ont été enregistrées sur un spectromètre JEOL JMS-Gcmate II, composé d'un système GC/MS à partir de composés en solution dans le dichlorométhane.

Chromatographies

Les chromatographies flash ont été réalisées en utilisant de la silice Kiesegel 60 (35-70 μm). Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de gel de silice de type 60F254 (Merck), et éventuellement révélées au CAM (Ceric Ammonium Molybdate) qui est une solution oxydante préparée à base d'eau, de sulfate de cérium, de molybdate d'ammonium et d'acide sulfurique.

Purification des solvants

Les réactions délicates ont été réalisées sous atmosphère inerte (argon), avec des solvants fraîchement distillés. Le toluène, le THF et l'éther diéthylique ont été distillés sur sodium, le dichlorométhane sur hydrure de calcium.

Isonitriles

Tous les isonitriles utilisés dans cette partie expérimentale ont été préparés selon la méthode carbylamine²⁰⁸.

²⁰⁸ Ugi, I.; Meyr, R. in *Organic Syntheses*; Baumgarten, H. E.; Ed.; John Wiley & Sons, **1988**, Collect. Vol. V, 1060.

Partie expérimentale

Chapitre 2

General procedure for the synthesis of six-membered ring imines :

A mixture of 4-benzylpiperidine and NCS (1.1 equiv.) in diethyl ether (0.5 M) was stirred at room temperature until TLC showed completion of starting materials. The crude mixture was then extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were dried over MgSO₄ and evaporated to give the chloramine as a pale yellow oil.

To a crude solution of 4-benzyl-1-chloropiperidine in THF (0.3 M) was added 1 equivalent of DBU. The resulting mixture was heated at reflux for three hours and then filtered through celite under atmospheric pressure. Solvent was removed *in vacuo* to yield an orange oil that was used in the Joullié-Ugi reaction with no further purification.

General procedure for the synthesis of five-membered ring imines :

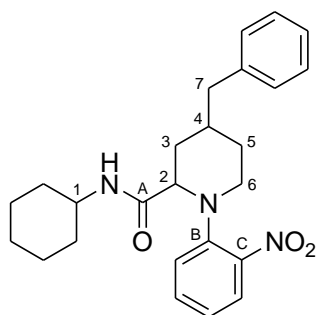
A mixture of amine **X** and NCS (1.1 equiv.) in diethyl ether (0.5 M) was stirred at room temperature until TLC showed completion of starting materials. The crude mixture was then extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were dried over MgSO₄ and evaporated to give the chloramine as a pale yellow oil.

To a 0.2 M solution of DBU in toluene (1.3 equiv.) was added a 0.2 M solution of 3,4-*bis*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-chloropyrrolidine in toluene. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. After addition of toluene, the reaction mixture was washed with water. The aqueous layer was extracted with toluene. The combined toluene layers were dried and concentrated to yield 3,4-*bis*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3,4-dihydro-2*H*-pyrrole as a colorless oil.

General procedure for the synthesis of Joullié-Smiles adducts :

To a 2 M solution of imine (1.6 mmol) in methanol were added successively 0.5 equiv. of phenol and 0.5 equiv. of isocyanide. The resulting mixture was stirred at 60°C until TLC showed completion of starting materials. The solvent was then removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel.

II.1 : 4-benzyl-1-(2-nitrophenyl)-piperidine-2-carboxylic acid cyclohexylamide



$C_{25}H_{31}N_3O_3$
MW = 421.53 g.mol⁻¹

General procedure using the corresponding imine (277 mg, 1.6 mmol), *o*-nitrophenol (111 mg, 0.8 mmol) and cyclohexylisocyanide (100 μL, 0.8 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 90:10) gave **II.1** as a orange oil.

Yield 77 % (260 mg).

R_f 0.3 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

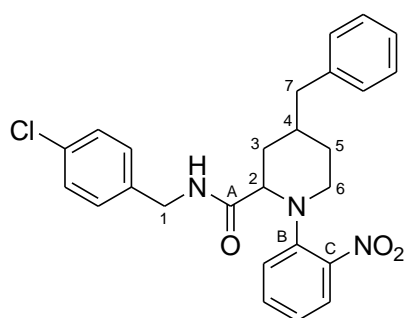
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.84 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H, H-ar), 7.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, NH), 7.53-7.48 (m, 1H, H-ar), 7.32-7.26 (m, 2H, H-ar), 7.23-7.13 (m, 4H, H-ar), 7.04-6.99 (m, 1H, H-ar), 4.38-4.34 (m, 1H, H-2), 3.82-3.71 (m, 1H, H-1), 3.15 (td, *J* = 13.8, 2.9 Hz, 1H, H-6a), 2.80 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H-6b), 2.75 (dd, *J* = 13.6, 5.8 Hz, 1H, H-7a), 2.67 (br d, *J* = 13.1 Hz, 1H, H-3a), 2.45 (dd, *J* = 13.6, 8.5 Hz, 1H, H-7b), 1.88-1.78 (m, 1H, H-4), 1.77-1.56 (m, 4H, H-Cy), 1.55-1.40 (m, 2H, H-Cy), 1.48-1.39 (m, 2H, H-3b, H-5a), 1.39-1.26 (m, 4H, H-Cy), 1.21-1.09 (m, 1H, H-5b).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 169.7 (C_A), 146.1 (C_B), 141.6 (C_C), 139.8 (Q_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 122.1 (C_{Ar}), 121.2 (C_{Ar}), 60.5 (C₂), 51.0 (C₆), 48.9 (C₁), 43.4 (C₇), 33.8 (C₄), 33.7 (C_{Cy}), 33.2 (C_{Cy}), 32.2 (C₃), 30.6 (C₅), 25.9 (C_{Cy}), 25.4 (C_{Cy}), 22.8 (C_{Cy}).

I.R. (thin film) 1668, 1602, 1513, 1481 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₅H₃₁N₃O₃ 421.2365, found 421.2369.

II.2 : 4-benzyl-1-(2-nitrophenyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-chlorobenzamide



$C_{26}H_{26}ClN_3O_3$
MW = 463.96 g.mol⁻¹

General procedure using the corresponding imine (277 mg, 1.6 mmol), *o*-nitrophenol (111 mg, 0.8 mmol) and *p*-chlorobenzylisocyanide (110 μL, 0.8 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether - diethyl ether, 90:10) gave **II.2** as a red oil.

Yield 88 % (327 mg).

R_f 0.3 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.12 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, NH), 7.79 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H, H-ar), 7.53-7.47 (m, 1H, H-ar), 7.33-7.17 (m, 8H, H-ar), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-ar), 7.05-7.00 (m, 1H, H-ar), 4.48 (dd, *J* = 14.9, 6.2 Hz, 1H, H-1a), 4.43 (dd, *J* = 14.9, 5.8 Hz, 1H, H-1b), 4.42-4.38 (m, 1H, H-2), 3.16-3.06 (m, 1H, H-6a), 2.84-2.76 (m, 1H, H-6b), 2.76 (dd, *J* = 13.5, 5.7 Hz, 1H, H-7a),

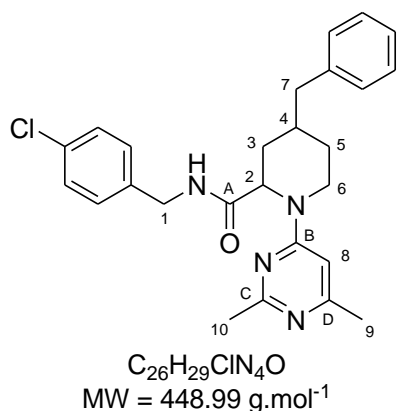
2.66 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1H, H-3a), 2.46 (dd, $J = 13.5, 8.5$ Hz, 1H, H-7b), 1.89-1.76 (m, 1H, H-4), 1.53 (dd, $J = 13.1, 5.5$ Hz, 1H, H-3b), 1.49-1.42 (m, 1H, H-5a), 1.20-1.08 (m, 1H, H-5b).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 171.2 (C_A), 145.9 (C_B), 141.9 (C_C), 139.7 (Q_{Ar}), 137.3 (Q_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 133.5 (Q_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 122.2 (C_{Ar}), 121.6 (C_{Ar}), 60.7 (C_2), 51.0 (C_6), 43.5 (C_1), 43.2 (C_7), 33.9 (C_4), 32.3 (C_3), 30.4 (C_5).

I.R. (thin film) 1672, 1603, 1515, 1492 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3$ 463.1663, Found 463.1673.

II.3 : 4-benzyl-1-(2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-chlorobenzamide



General procedure using the corresponding imine (277 mg, 1.6 mmol), 2,6-dimethylpyrimidin-4-ol (100 mg, 0.8 mmol) and *p*-chlorobenzylisocyanide (110 μL , 0.8 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 50:50) gave II.3 as a yellow oil.

Melting point 157 $^{\circ}\text{C}$.

Yield 67 % (240 mg).

R_f 0.2 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

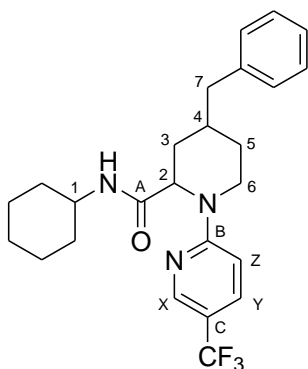
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.33-7.21 (m, 5H, H-ar), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-ar), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-ar), 6.66 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, NH), 6.28 (s, 1H, H-8), 4.39 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, H-1), 3.97 (br s, 1H, H-2), 4.06-3.89 (m, 1H, H-6a), 2.99 (td, $J = 12.8, 1.8$ Hz, 1H, H-6b), 2.71 (dd, $J = 13.5, 6.0$ Hz, 1H, H-7a), 2.46-2.40 (m, 2H, H-7b, H-3a), 2.44 (s, 3H, H-10), 2.35 (s, 3H, H-9), 2.25-2.12 (m, 1H, H-4), 1.70 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, H-5a), 1.34 (dd, $J = 13.3, 5.9$ Hz, 1H, H-3b), 1.16 (dd, $J = 12.8, 4.2$ Hz, 1H, H-5b).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 171.9 (C_A), 167.4 (C_C), 166.4 (C_D), 162.7 (C_B), 140.0 (Q_{Ar}), 137.3 (Q_{Ar}), 133.6 (Q_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 99.5 (C_8), 60.9 (C_2), 43.6 (C_7), 43.1 (C_1), 42.7 (C_6), 34.2 (C_4), 32.5 (C_3), 31.0 (C_5), 26.5 (C_{10}), 24.8 (C_9).

I.R. (thin film) 1673, 1589, 1542, 1493, 1477 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}$ 448.2030, Found 448.2035.

II.4 : 4-benzyl-5'-trifluoromethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-2-carboxylic acid cyclohexylamide



$C_{25}H_{30}F_3N_3O$
MW = 445.52 g.mol⁻¹

General procedure using the corresponding imine (277 mg, 1.6 mmol), 5-trifluoromethylpyridin-2-ol (130 mg, 0.8 mmol) and cyclohexylisocyanide (100 μ L, 0.8 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 80:20) gave **II.4** as a white solid.

Melting Point 149 °C.

Yield 45 % (160 mg).

R_f 0.8 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

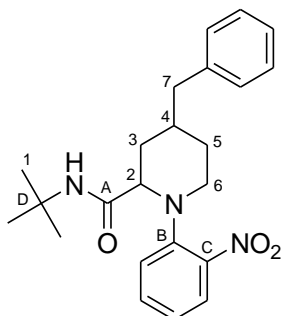
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.40 (d, J = 2.5 Hz 1H, H-X), 7.69 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H, H-Y), 7.33-7.27 (m, 2H, H-ar), 7.24-7.16 (m, 3H, H-ar), 6.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H-Z), 6.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H, NH), 5.37 (d, J = 5.4 Hz, 1H, H-2), 4.05 (br d, J = 13.2 Hz, 1H, H-6a), 3.83-3.71 (m, 1H, H-1), 3.09 (td, J = 13.2, 2.6 Hz, 1H, H-6b), 2.68 (dd, J = 13.5, 6.2 Hz, 1H, H-7a), 2.45 (dd, J = 13.5, 8.3 Hz, 1H, H-7b), 2.43-2.37 (m, 1H, H-3a), 2.21-2.09 (m, 1H, H-4), 1.89-1.78 (m, 2H, H-Cy), 1.72-1.65 (m, 5H, H-5b, H-Cy), 1.41-1.26 (m, 3H, H-3b, H-Cy), 1.25-1.01 (m, 3H, H-5a, H-Cy).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,6 MHz) δ 170.6 (C_A), 160.5 (C_B), 146.1 (q, J_{C-F} = 4.4 Hz, C_X), 140.1 (Q_{Ar}), 135.3 (q, J_{C-F} = 3.0 Hz, C_Y), 129.6 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 125.0 (q, J_{C-F} = 274.4 Hz, CF₃), 116.1 (q, J_{C-F} = 33.7 Hz, C_C), 106.5 (C_Z), 55.8 (C₂), 48.4 (C₁), 43.5 (C₇), 43.4 (C₅), 34.2 (C₄), 33.6 (C_{Cy}), 33.3 (C_{Cy}), 32.6 (C₃), 31.0 (C₆), 25.9 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}).

I.R. (thin film) 1668, 1612, 1497, 1331 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₅H₃₀F₃N₃O 445.2341, Found 445.2347.

II.5 : 4-benzyl-1-(2-nitrophenyl)-piperidine-2-carboxylic acid *tert*-butylamide



$C_{23}H_{29}N_3O_3$
MW = 395.49 g.mol⁻¹

General procedure using the corresponding imine (277 mg, 1.6 mmol), *o*-nitrophenol (111 mg, 0.8 mmol) and *t*-butylisocyanide (90 μ L, 0.8 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 80:20) gave **II.5** as a orange oil.

Yield 50 % (158 mg).

R_f 0.3 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

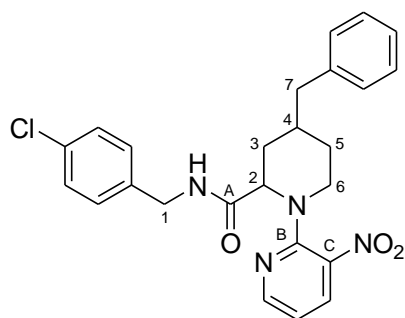
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.84 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H, H-ar), 7.56-7.47 (m, 2H, H-ar), 7.24-7.13 (m, 5H, H-ar), 7.06-6.99 (m, 1H, H-ar), 4.33-4.27 (m, 1H, H-2), 3.19-3.09 (m, 1H, H-6a), 2.85-2.75 (m, 2H, H-6b, H-7a), 2.68 (br d, *J* = 12.2 Hz, 1H, H-3a), 2.42 (dd, *J* = 13.4, 8.8 Hz, 1H, H-7b), 1.90-1.76 (m, 1H, H-4), 1.54-1.47 (m, 1H, H-3b), 1.47-1.43 (m, 1H, H-5a), 1.40 (s, 9H, H-1), 1.17-1.04 (m, 1H, H-5b).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 169.2 (C_A), 146.0 (C_B), 141.7 (C_C), 139.9 (Q_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 125.5 (C_{Ar}), 122.0 (C_{Ar}), 121.2 (C_{Ar}), 60.8 (C₂), 51.7 (C_D), 51.1 (C₆), 43.4 (C₇), 33.9 (C₄), 32.0 (C₃), 30.4 (C₅), 29.0 (C₁).

I.R. (thin film) 1673, 1603, 1515, 1481, 1453 cm⁻¹.

HRMS Calculated for [C₂₃H₂₉N₃O₃ - C₅H₁₀NO] 295.1447, Found 295.1440.

II.6 : 4-benzyl-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-2-carboxylic acid 4-chlorobenzylamide



C₂₅H₂₅ClN₄O₃
MW = 464.94 g.mol⁻¹

General procedure using the corresponding imine (277 mg, 1.6 mmol), 3-nitropyridin-2-ol (112 mg, 0.8 mmol), and *p*-chlorobenzylisocyanide (110 μL, 0.8 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 50:50) gave **II.6** as a orange oil.

Yield 48 % (180 mg).

R_f 0.2 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

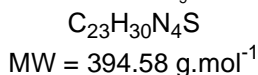
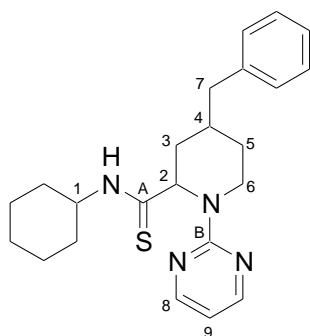
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.37 (dd, *J* = 4.5, 1.7 Hz, 1H, H-ar), 8.16 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H, H-ar), 7.63 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 7.32-7.20 (m, 7H, H-ar), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 6.88 (dd, *J* = 8.0, 4.5 Hz, 1H, H-ar), 5.63 (br d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H-2), 4.51 (dd, *J* = 14.8, 6.0 Hz, 1H, H-1a), 4.42 (dd, *J* = 14.8, 5.8 Hz, 1H, H-1b), 3.23-3.14 (m, 1H, H-6a), 2.83-2.70 (m, 3H, H-3a, H-6b, H-7a), 2.41 (dd, *J* = 13.6, 8.6 Hz, 1H, H-7b), 1.92-1.79 (m, 1H, H-4), 1.56-1.45 (m, 2H, H-3b, H-5a), 1.17-1.05 (m, 1H, H-5b).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.1 (C_A), 153.5 (C_B), 152.5 (C_{Ar}), 139.8 (Q_{Ar}), 137.2 (Q_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 133.6 (Q_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.4 (C_C), 129.2 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 115.3 (C_{Ar}), 57.1 (C₂), 49.6 (C₆), 43.5 (C₁), 43.4 (C₇), 33.9 (C₄), 32.5 (C₃), 31.6 (C₅).

I.R. (thin film) 1672, 1557, 1493, 1466, 1439 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₅H₂₅ClN₄O₃ 464.1615, Found 464.1633.

II.7 : 4-benzyl-1-pyrimidin-2-yl-piperidine-2-carbothioic acid cyclohexylamide



General procedure using the corresponding imine (277 mg, 1.6 mmol), pyrimidine-2-thiol (90 mg, 0.8 mmol), cyclohexylisocyanide (100 μL, 0.8 mmol) and no solvent. Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **II.7** as a yellow solid.

Melting point 144 °C.

Yield 65 % (205 mg).

R_f 0.8 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

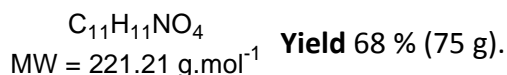
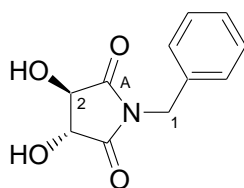
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, H-8), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, NH), 7.29-7.23 (m, 2H, H-ar), 7.20-7.12 (m, 3H, H-ar), 6.60 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-9), 5.71 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-2), 4.77-4.72 (m, 1H, H-6a), 4.49-4.39 (m, 1H, H-1), 3.13-3.07 (m, 1H, H-3a), 2.83-2.75 (m, 1H, H-6b), 2.73 (dd, *J* = 13.5, 5.4 Hz, 1H, H-7a), 2.39 (dd, *J* = 13.5, 8.6 Hz, 1H, H-7b), 2.26-2.13 (m, 1H, H-4), 2.07-1.78 (m, 2H, H-Cy), 1.77-1.68 (m, 2H, H-Cy), 1.60-1.53 (m, 1H, H-5a), 1.48-1.30 (m, 5H, H-3b, H-Cy), 1.28-0.99 (m, 3H, H-5b, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 200.4 (C_A), 162.6 (C_B), 158.4 (C₈), 140.3 (Q_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 111.6 (C₉), 61.6 (C₂), 54.0 (C₁), 43.6 (C₇), 41.5 (C₆), 34.8 (C₄), 33.5 (C₃), 31.9 (C_{Cy}), 31.5 (C_{Cy}), 30.6 (C₅), 25.8 (C_{Cy}), 24.9 (C_{Cy}), 24.8 (C_{Cy}).

I.R. (thin film) 1586, 1552, 1510, 1468, 1450 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₃H₃₀N₄S 394.2191, Found 394.2205.

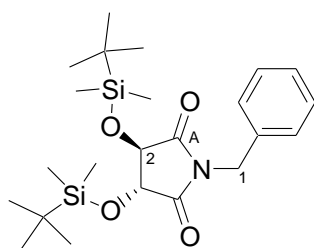
II.10 : 1-benzyl-3,4-dihydropyrrolidine-2,5-dione



To a solution of benzylamine (55 mL, 0.50 mol) in xylène (400 mL) was added tartaric acid (75 g, 0.50 mol). The resulting mixture was refluxed using a Dean-Stark apparatus until 18 mL of water was collected. The solid was washed with DCM to yield **II.10** as a yellow solid.

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7.37-7.23 (m, 5H, H-ar), 6.34 (br s, 2H, OH), 4.60 (d, 1H, *J* = 14.9 Hz, 1H, H-1a), 4.54 (d, 1H, *J* = 14.9 Hz, 1H, H-1b), 4.41 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H, H-2).

¹³C NMR (DMSO, 100.6 MHz) δ 175.0 (C_A), 136.3 (Q_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 74.7 (C₂), 41.5 (C₁).

II.11 : 1-benzyl-3,4-bis-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-pyrrolidine-2,5-dione

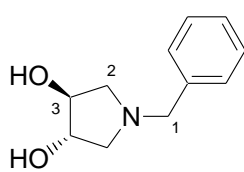
$C_{23}H_{39}NO_4Si_2$
MW = 449.73 g.mol⁻¹

To a solution of **II.10** (6.6 g, 30 mmol) in DMF (40 mL) was successively added imidazole (10.2 g, 0.15 mol) and *tert*-butyldimethylchlorosilane (13.6 g, 75 mmol). After stirring for three days, 20 mL of MeOH was added to the mixture. After 30 minutes of stirring, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The organic layers were dried, concentrated under reduced pressure to yield **II.11** as a brown oil.

Yield 61 % (8.2 g).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.45-7.38 (m, 2H, H-ar), 7.38-7.30 (m, 3H, H-ar), 4.65 (s, 2H, H-1), 4.49 (s, 2H, H-2), 0.96 (s, 18H, SiC(CH₃)₃), 0.24 (s, 6H, SiCH₃), 0.18 (s, 6H, SiCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.0 (C_A), 135.3 (Q_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 76.9 (C₂), 42.3 (C₁), 25.6 (SiC(CH₃)₃), 18.2 (SiCCH₃), -4.6 (SiCH₃), -5.1 (SiCH₃).

II.12 : 1-benzylpyrrolidine-3,4-diol

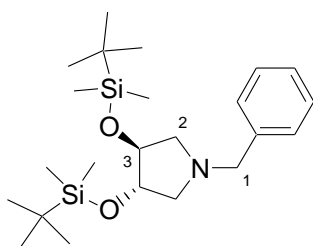
$C_{11}H_{15}NO_2$
MW = 193.24 g.mol⁻¹

To a 0.5 M solution of **II.10** (5.0 g, 22.6 mmol) in THF was added LiAlH₄ (4.3g, 0.1 mol). The reaction was quenched with a few drops of AcOEt and a saturated solution of sodium tartrate (10 mL) was added dropwise to the mixture. After 30 minutes of stirring, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The organic layers were dried, concentrated under reduced pressure to yield **II.12** as a brown oil.

Yield 88 % (3.8 g).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.41-7.25 (m, 5H, H-ar), 4.14-4.08 (m, 2H, H-3), 3.68 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-1a), 3.64 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-1b), 2.99 (dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz, 2H, H-2a), 2.57 (br s, 2H, OH), 2.49 (dd, *J* = 10.0, 2.8 Hz, 2H, H-2b).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 138.5 (Q_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 78.9 (C₃), 60.5 (C₂), 60.2 (C₁).

II.13 : 1-benzyl-3,4-bis-(tert-butyldimethylsilyloxy)-pyrrolidine

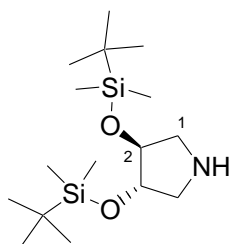
$C_{23}H_{43}NO_2Si_2$
MW = 421.76 g.mol⁻¹

To a solution of **II.12** (3.8 g, 19.7 mmol) in DMF (40 mL) was successively added imidazole (6.7 g, 0.1 mol) and *tert*-butyldimethylchlorosilane (8.9 g, 60 mmol). After stirring for three days, 20 mL of MeOH was added to the mixture. After 30 minutes of stirring, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The organic layers were dried, concentrated under reduced pressure to yield **II.13** as a brown oil.

Yield 87 % (7.2 g).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.37-7.23 (m, 5H, H-ar), 4.17-4.10 (m, 2H, H-3), 3.74 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H-1a), 3.52 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H-1b), 2.88 (dd, *J* = 9.6, 6.0 Hz, 2H, H-2a), 2.47 (dd, *J* = 9.6, 4.3 Hz, 2H, H-2b), 0.89 (s, 18H, SiC(CH₃)₃), 0.07 (SiCH₃), 0.05 (SiCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 138.6 (Q_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 79.8 (C₃), 60.8 (C₂), 60.7 (C₁), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 18.0 (SiCCH₃), -4.6 (SiCH₃), -4.7 (SiCH₃).

II.14 : 3,4-bis-(tert-butyldimethylsilyloxy)-pyrrolidine

$C_{16}H_{37}NO_2Si_2$
MW = 331.64 g.mol⁻¹

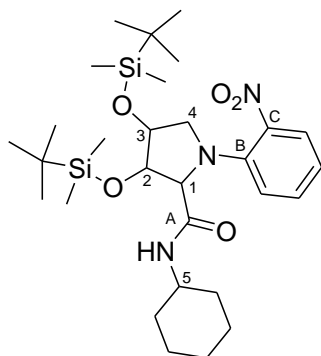
To a 0.2 M solution of **II.13** (2.52 g, 6.0 mmol) in MeOH was added palladium hydroxide (900 mg, 1.20 mmol). The resulting mixture was hydrogenated at atmospheric pressure and room temperature overnight. Filtration and washing with DCM provided the amine **II.14** as a colourless oil.

Yield 94 % (1.9 g).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.98-3.93 (m, 2H, H-2), 3.10 (dd, *J* = 11.9, 4.1 Hz, 2H, H-1a), 2.66 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H, H-1b), 1.73 (br s, 1H, NH), 0.87 (s, 18H, SiC(CH₃)₃), 0.06 (SiCH₃), 0.05 (SiCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 79.3 (C₂), 54.2 (C₁), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 18.0 (SiCCH₃), -4.8 (SiCH₃).

II.15 : 3,4-bis-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-1-(2-nitrophenyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid cyclohexylamide



$C_{29}H_{51}N_3O_5Si_2$
MW = 577.90 g.mol⁻¹

General procedure using the corresponding imine (530 mg, 1.6 mmol), *o*-nitrophenol (111 mg, 0.8 mmol) and cyclohexylisocyanide (110 μL, 0.8 mmol). Purification by flash chromatography (cyclohexane-diethyl ether, 90:10) gave **II.15** as an orange oil as a 1:1.2 mixture of two separable diastereomers.

Yield 78 % (361 mg).

R_f 0.5 (Major diastereomer - 70:30 cyclohexane / diethyl ether)

0.4 (Minor diastereomer - 70:30 cyclohexane / diethyl ether)

Major diastereomer :

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.80 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H, H-ar), 7.42-7.36 (m, 1H, H-ar), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, H-ar), 6.93-6.88 (m, 1H, H-ar), 6.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, NH), 4.58 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-1), 4.38 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-2), 4.00-3.98 (m, 1H, H-3), 3.94 (dd, *J* = 10.5, 2.6 Hz, 1H, H-4a), 3.68 (m, 1H, H-5), 2.43 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H-4b), 1.73-1.53 (m, 4H, H-Cy), 1.38-1.25 (m, 2H, H-Cy), 1.24-1.04 (m, 4H, H-Cy), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.71 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.12 (s, 3H, SiCH₃), 0.08 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃), -0.01 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 168.0 (C_A), 143.8 (C_C), 139.8 (C_B), 133.9 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 119.4 (C_{Ar}), 117.2 (C_{Ar}), 77.6 (C₂), 76.7 (C₃), 67.8 (C₁), 60.1 (C₄), 47.9 (C₅), 32.8 (C_{Cy}), 32.6 (C_{Cy}), 27.3 (C_{Cy}), 26.1 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 24.6 (C_{Cy}), 24.3 (C_{Cy}), 18.4 (SiCCH₃), 18.0 (SiCCH₃), -4.3 (SiCH₃), -4.4 (SiCH₃), -4.5 (SiCH₃), -4.7 (SiCH₃).

Minor diastereomer :

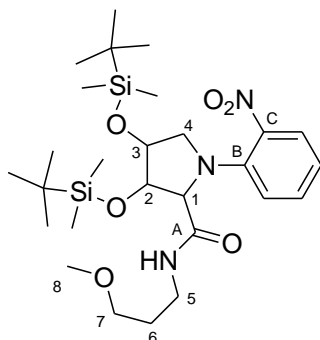
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-ar), 7.45-7.40 (m, 1H, H-ar), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-ar), 7.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, NH), 7.04-6.98 (m, 1H, H-ar), 4.36 (br s, 1H, H-1), 4.28 (br s, 1H, H-2), 4.06 (dd, *J* = 4.5, 2.3 Hz, 1H, H-3), 3.60 (m, 1H, H-5), 3.40 (dd, *J* = 9.8, 2.3 Hz, 1H, H-4a), 3.14 (dd, *J* = 9.8, 4.5 Hz, 1H, H-4b), 1.75-1.61 (m, 4H, H-Cy), 1.56-1.47 (m, 2H, H-Cy), 1.31-1.16 (m, 4H, H-Cy), 0.89 (s, 18H, SiC(CH₃)₃), 0.21 (s, 3H, SiCH₃), 0.14 (s, 3H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 169.5 (C_A), 142.9 (C_C), 142.5 (C_B), 133.9 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 121.3 (C_{Ar}), 120.6 (C_{Ar}), 81.3 (C₂), 78.0 (C₃), 71.8 (C₁), 58.9 (C₄), 48.6 (C₅), 33.0 (C_{Cy}), 32.8 (C_{Cy}), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 26.1 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (C_{Cy}), 24.9 (C_{Cy}), 24.3 (C_{Cy}), 18.5 (SiCCH₃), 18.3 (SiCCH₃), -4.2 (SiCH₃), -4.3 (SiCH₃), -4.4 (SiCH₃), -4.4 (SiCH₃).

I.R. (thin film) 1668, 1612, 1497, 1331 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₉H₅₁N₃O₅Si₂ 577.3367, Found 577.3389.

II.16 : 3,4-bis-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-1-(2-nitrophenyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (3-methoxypropyl)-amide



$C_{27}H_{49}N_3O_6Si_2$
MW = 567.87 g.mol⁻¹

General procedure using the corresponding imine (530 mg, 1.6 mmol), *o*-nitrophenol (111 mg, 0.8 mmol) and 1-isocyano-3-methoxypropane (90 μ L, 0.8 mmol). Purification by flash chromatography (cyclohexane-diethyl ether, 70:30) gave **II.16** as a orange oil as a 1:1.2 mixture of two unseparable diastereomers.

Yield 82 % (372 mg).

R_f 0.3 (70:30 cyclohexane / diethyl ether).

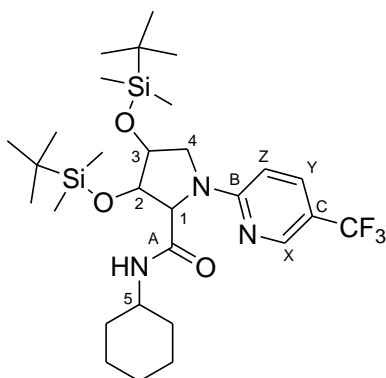
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.81 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1.2H, H-ar), 7.70 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H, H-ar'), 7.44-7.37 (m, 2.2H, H-ar, H-ar'), 7.36-7.31 (m, 1.2H, NH), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-ar'), 7.00-6.94 (m, 2.2H, H-ar, H-ar'), 6.93-6.87 (m, 1.2H, H-ar), 6.86-6.81 (m, 1H, NH'), 4.56 (d, J = 3.9 Hz, 1.2H, H-1), 4.37 (d, J = 3.9 Hz, 1.2H, H-2), 4.35-4.33 (m, 1H, H-2'), 4.29-4.27 (m, 1H, H-1'), 4.06-3.95 (m, 3.4H, H-3, H-3', H-4a), 3.56-3.39 (m, 4.4H, H-4a', H-5a, H-5a', H-7a), 3.28-3.16 (m, 3.2H, H-7a', H-7b, H-4b'), 3.15 (s, 3H, H-8'), 3.10 (s, 3.6H, H-8), 3.09-2.98 (m, H, H-5b, H-5b', H-7b'), 2.43 (d, J = 10.3Hz, 1.2H, H-4b), 1.71-1.53 (m, 4H, H-6, H-6'), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃'), 0.88 (s, 19.8H, SiC(CH₃)₃, SiC(CH₃)₃'), 0.72 (s, 10.8H, SiC(CH₃)₃), 0.20 (s, 3.6H, SiCH₃), 0.14 (s, 3H, SiCH₃'), 0.11 (s, 3.6H, SiCH₃), 0.08 (s, 3H, SiCH₃'), 0.07 (s, 3H, SiCH₃'), 0.06 (s, 3.6H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃'), -0.09 (s, 3.6H, SiCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 170.4 (C_A'), 169.1 (C_A), 142.7 (C_C), 142.3 (C_C'), 142.2 (C_B), 139.8 (C_B'), 133.9 (C_{Ar}'), 133.8 (C_{Ar}'), 126.7 (C_{Ar}'), 126.3 (C_{Ar}'), 121.0 (C_{Ar}'), 120.3 (C_{Ar}'), 119.2 (C_{Ar}'), 117.0 (C_{Ar}'), 81.0 (C₂'), 77.6 (C₂), 77.5 (C₃), 76.4 (C₃'), 72.2 (C₁'), 70.7 (C₇, C₇'), 68.0 (C₁), 60.4 (C₄), 59.0 (C₈), 59.0 (C₈'), 58.5 (C₄'), 37.4 (C₅), 37.3 (C₅'), 29.4 (C₆), 29.3 (C₆'), 26.3 (SiC(CH₃)₃), 26.1 (SiC(CH₃)₃'), 29.0 (SiC(CH₃)₃'), 25.9 (SiC(CH₃)₃'), 18.4 (SiCCH₃), 18.3 (SiCCH₃'), 18.3 (SiCCH₃), 18.0 (SiCCH₃'), -4.2 (SiCH₃'), -4.3 (SiCH₃'), -4.5 (SiCH₃'), -4.5 (SiCH₃, SiCH₃'), -4.6 (SiCH₃).

I.R. (thin film) 1671, 1605, 1518, 1472 cm⁻¹.

HRMS Calculated for [C₂₇H₄₉N₃O₆Si₂ - C₅H₁₀NO₂] 451.2448, Found 451.2467.

II.17 : 3,4-bis-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-1-(5-trifluoromethylpyridin-2-yl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid cyclohexylamide



$C_{29}H_{50}F_3N_3O_3Si_2$
MW = 601.89 g.mol⁻¹

General procedure using the corresponding imine (530 mg, 1.6 mmol), 5-trifluoromethylpyridin-2-ol (130 mg, 0.8 mmol) and cyclohexylisocyanide (110 μ L, 0.8 mmol). Purification by flash chromatography (cyclohexane-diethyl ether, 90:10) gave **II.17** as a yellow oil as a 2:1 mixture of two separable diastereomers.

Yield 54 % (260 mg).

R_f 0.7 (Major diastereomer - 50:50 cyclohexane / diethyl ether). 0.6 (Minor diastereomer - 50:50 cyclohexane / diethyl ether).

Major diastereomer :

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.44 (s, 1H, H-X), 7.66 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H, H-Y), 6.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-Z), 5.93 (d, J = 7.4 Hz, 1H, NH), 4.43-4.40 (dd, J = 4.6, 2.2 Hz, 1H, H-2), 4.37 (d, J = 4.6 Hz, 1H, H-1), 4.22-4.16 (m, 1H, H-3), 3.94 (d, J = 11.1 Hz, 1H, H-4a), 3.86 (dd, J = 11.1, 3.3 Hz, 1H, H-4b), 3.78-3.72 (m, 1H, H-5), 1.90-1.53 (m, 4H, H-Cy), 1.40-1.15 (m, 4H, H-Cy), 1.14-1.00 (m, 2H, H-Cy), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.76 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.15 (s, 3H, SiMe), 0.11 (s, 3H, SiMe), 0.07 (s, 3H, SiMe), 0.03 (s, 3H, SiMe).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 168.1 (C_A), 160.8 (C_B), 146.1 (q, J_{C-F} = 4.1 Hz, C_X), 134.8 (q, J_{C-F} = 3.2 Hz, C_Y), 124.9 (q, J_{C-F} = 270.8 Hz, CF₃), 116.7 (q, J_{C-F} = 32.9 Hz, C_C), 106.7 (C_Z), 78.5 (C₂), 75.7 (C₃), 67.9 (C₁), 55.6 (C₄), 48.6 (C₅), 33.3 (C_{Cy}), 33.1 (C_{Cy}), 27.3 (C_{Cy}), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 25.3 (C_{Cy}), 25.0 (C_{Cy}), 18.4 (SiCCH₃), 18.1 (SiCCH₃), -4.3 (SiCH₃), -4.4 (SiCH₃), -4.5 (SiCH₃).

Minor diastereomer :

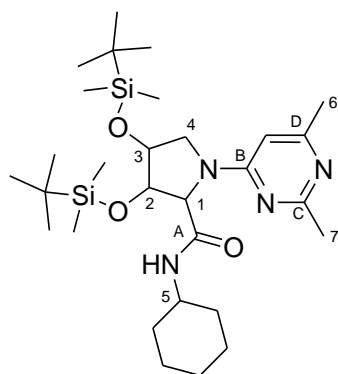
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.43 (s, 1H, H-X), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H-Y), 6.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H-Z), 6.10 (d, J = 7.4 Hz, 1H, NH), 4.43 (s, 1H, H-1), 4.17-4.05 (m, 2H, H-2, H-3), 3.70-3.52 (m, 3H, H-4, H-5), 1.92-1.49 (m, 5H, H-Cy), 1.37-0.89 (m, 5H, H-Cy), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.83 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.15 (s, 3H, SiMe), 0.13 (s, 3H, SiMe), 0.09 (s, 3H, SiMe), 0.06 (s, 3H, SiMe).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 168.6 (C_A), 159.7 (C_B), 145.9 (q, J_{C-F} = 4.1 Hz, C_X), 134.4 (q, J_{C-F} = 3.0 Hz, C_Y), 124.6 (q, J_{C-F} = 270.0 Hz, CF₃), 116.3 (q, J_{C-F} = 32.9 Hz, C_C), 106.6 (C_Z), 80.9 (C₂), 76.6 (C₃), 72.2 (C₁), 55.6 (C₄), 48.5 (C₅), 32.8 (C_{Cy}), 32.6 (C_{Cy}), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 25.6 (C_{Cy}), 24.6 (C_{Cy}), 18.2 (SiCCH₃), 17.9 (SiCCH₃), -4.7 (SiCH₃), -4.8 (SiCH₃), -4.8 (SiCH₃).

I.R. (thin film) 1667, 1611, 1522, 1328 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 601.3343, Found 601.3356.

II.18 : 3,4-bis-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-1-(2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid cyclohexylamide



$C_{29}H_{54}N_4O_3Si_2$
MW = 562.94 g.mol⁻¹

General procedure using the corresponding imine (530 mg, 1.6 mmol), 2,6-dimethylpyrimidin-4-ol (100 mg, 0.8 mmol) and cyclohexylisocyanide (110 μ L, 0.8 mmol). Purification by flash chromatography (cyclohexane-diethyl ether, 50:50) gave **II.18** as a white oil as a 2:1 mixture of two separable diastereomers.

Yield 77 % (347 mg).

R_f 0.3 (Major diastereomer - 50:50 cyclohexane / diethyl ether).
0.2 (Minor diastereomer - 50:50 cyclohexane / diethyl ether).

Major diastereomer :

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.00 (s, 1H, H-6), 5.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H, NH), 4.37 (br s, 1H, H-1), 4.32 (br s, 1H, H-2), 4.10 (s, 1H, H-3), 3.93 (br s, 1H, H-4a), 3.81-3.69 (m, 2H, H-4b, H-5), 2.51 (s, 3H, H-7), 2.34 (s, 3H, H-8), 1.92-1.51 (m, 6H, H-Cy), 1.22-0.98 (m, 4H, H-Cy), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.77 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.12 (s, 3H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.06 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 168.0 (C_A), 167.2 (C_C), 165.7 (C_D), 163.4 (C_B), 100.3 (C₆), 78.3 (C₂), 75.5 (C₃), 67.3 (C₁), 54.7 (C₄), 48.6 (C₅), 33.3 (C_{Cy}), 33.1 (C_{Cy}), 27.3 (C_{Cy}), 26.4 (C₇), 26.1 (SiC(CH₃)₃), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (C₈), 25.3 (C_{Cy}), 24.5 (C_{Cy}), 18.3 (SiCCH₃), 18.2 (SiCCH₃), -4.3 (SiCH₃), -4.4 (SiCH₃), -4.6 (SiCH₃).

Minor diastereomer :

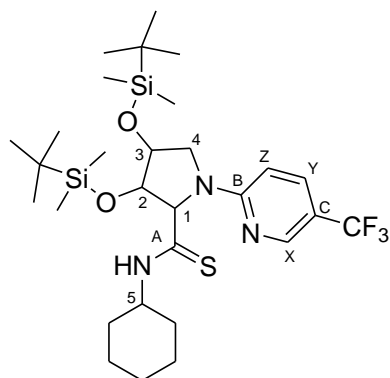
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H, NH), 6.05 (s, 1H, H-6), 4.46 (s, 1H, H-1), 4.23-3.95 (m, 2H, H-2, H-3), 3.72-3.65 (m, 3H, H-4, H-5), 2.50 (s, 3H, H-7), 2.35 (s, 3H, H-8), 1.91-1.72 (m, 2H, H-Cy), 1.65-1.47 (m, 2H, H-Cy), 1.38-1.18 (m, 3H, H-Cy), 1.15-0.96 (m, 3H, H-Cy), 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.83 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.14 (s, 3H, SiCH₃), 0.12 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 6H, SiCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 168.9 (C_A), 167.5 (C_C), 165.7 (C_D), 162.7 (C_B), 100.4 (C₆), 81.0 (C₂), 76.7 (C₃), 71.5 (C₁), 55.2 (C₄), 48.7 (C₅), 33.3 (C_{Cy}), 33.1 (C_{Cy}), 26.5 (C_{Cy}), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 26.1 (SiC(CH₃)₃), 26.1 (C₇), 25.9 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}), 24.6 (C₈), 18.6 (SiCCH₃), 18.3 (SiCCH₃), -4.3 (SiCH₃), -4.3 (SiCH₃), -4.4 (SiCH₃).

I.R. (thin film) 1669, 1591, 1544, 1520, 1470 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₉H₅₄N₄O₃Si₂ 562.3735, Found 562.3762.

II.19 : 3,4-bis-(tert-butyl dimethylsilanyloxy)-1-(5-trifluoromethylpyridin-2-yl)-pyrrolidine-2-carbothioic acid cyclohexylamide



$C_{29}H_{50}F_3N_3O_2SSi_2$
 MW = 617.96 g.mol⁻¹

General procedure using the corresponding imine (530 mg, 1.6 mmol), 5-trifluoromethylpyridin-2-thiol (145 mg, 0.8 mmol) and cyclohexylisocyanide (110 μL, 0.8 mmol). Purification by flash chromatography (cyclohexane-diethyl ether, 95:5) gave **II.19** as a brown oil as a 1:1 mixture of two unseparable diastereomers.

Yield 65 % (321 mg).

R_f 0.5 (80:20 cyclohexane / diethyl ether).

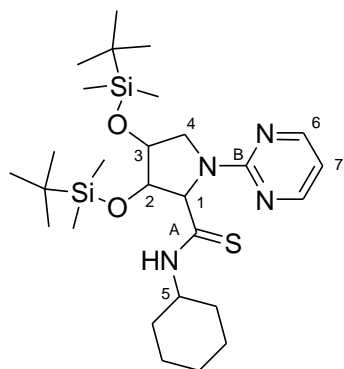
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.46 (br s, 1H, H-X), 8.45 (br s, 1H, H-X'), 7.72-7.62 (m, 2H, H-Y, H-Y'), 6.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-Z), 6.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-Z'), 4.80 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-1), 4.59 (s, 1H, H-1'), 4.50 (s, 1H, H-2'), 4.49 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-2), 4.40-4.24 (m, 1H, H-5, H-5'), 4.16 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, H-4a), 4.09 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H-3'), 4.04 (s, 1H, H-3), 3.89 (dd, *J* = 11.6, 2.6 Hz, 1H, H-4b), 3.81 (dd, *J* = 11.2, 3.4 Hz, 1H, H-4a'), 3.76 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-4b'), 2.03-1.89 (m, 4H, H-Cy), 1.72-1.52 (m, 8H, H-Cy), 1.41-1.23 (m, 4H, H-Cy), 1.21-0.98 (m, 4H, H-Cy), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.83 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.73 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.23 (s, 3H, SiCH₃), 0.18 (s, 3H, SiCH₃), 0.14 (s, 3H, SiCH₃), 0.10 (s, 6H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.06 (s, 3H, SiCH₃), 0.00 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 196.7 (C_A), 195.3 (C_A'), 161.1 (C_B'), 160.2 (C_B), 146.7 (q, *J*_{C-F} = 4.4 Hz, C_X), 146.4 (q, *J*_{C-F} = 4.4 Hz, C_X'), 135.0 (q, *J*_{C-F} = 2.9 Hz, C_Y), 133.3 (q, *J*_{C-F} = 2.9 Hz, C_Y'), 127.9 (q, *J*_{C-F} = 272.2 Hz, CF₃), 124.9 (q, *J*_{C-F} = 270.9 Hz, CF₃'), 117.4 (q, *J*_{C-F} = 32.9 Hz, C_C), 117.3 (q, *J*_{C-F} = 32.9 Hz, C_C'), 107.5 (C_Z), 107.3 (C_Z'), 83.9 (C₂'), 80.5 (C₁'), 80.4 (C₂), 76.3 (C₁), 75.7 (C₃'), 75.6 (C₃), 56.7 (C₄, C₄'), 54.0 (C₅, C₅'), 32.1 (C_{Cy}), 31.7 (C_{Cy}'), 31.4 (C_{Cy}), 31.1 (C_{Cy}'), 26.4 (SiC(CH₃)₃), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 26.1 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (C_{Cy}'), 25.1 (C_{Cy}'), 24.8 (C_{Cy}'), 18.9 (SiCCH₃), 18.4 (SiCCH₃), 18.2 (SiCCH₃), 18.2 (SiCCH₃), -3.7 (SiCH₃), -4.0 (SiCH₃), -4.2 (SiCH₃), -4.3 (SiCH₃), -4.4 (SiCH₃), -4.5 (SiCH₃), -4.7 (SiCH₃).

I.R. (thin film) 1612, 1522, 1472, 1326 cm⁻¹.

HRMS Calculated for [C₂₉H₅₀N₃O₂SSi₂F₃ - C₇H₁₂NS] 475.2424, Found 475.2436.

II.20 : 3,4-bis-(tert-butyl dimethylsilanyloxy)-1-pyrimidin-2-yl-pyrrolidine-2-carbothioic acid cyclohexylamide



$C_{27}H_{50}N_4O_2SSi_2$
MW = 550.95 g.mol⁻¹

General procedure using the corresponding imine (530 mg, 1.6 mmol), pyrimidine-2-thiol (90 mg, 0.8 mmol) and cyclohexylisocyanide (110 μ L, 0.8 mmol). Purification by flash chromatography (cyclohexane-diethyl ether, 90:10) gave **II.20** as a brown oil as a 2:1 mixture of two separable diastereomers.

Yield 63 % (278 mg).

R_f 0.8 (Major diastereomer - 50:50 cyclohexane / diethyl ether).
0.7 (Major diastereomer - 50:50 cyclohexane / diethyl ether).

Major diastereomer :

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.37 (d, J = 4.8 Hz, 2H, H-6), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H, N-H), 6.64 (t, J = 4.8 Hz, 1H, H-7), 5.08 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H-1), 4.49 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H-2), 4.43-4.35 (m, 1H, H-5), 4.14 (d, J = 11.3 Hz, 1H, H-4a), 4.03 (s, 1H, H-3), 3.86 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H, H-4b), 2.01-1.89 (m, 2H, H-Cy), 1.70-1.49 (m, 4H, H-Cy), 1.39-1.23 (m, 2H, H-Cy), 1.21-1.00 (m, 2H, H-Cy), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.73 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.13 (s, 3H, SiCH₃), 0.12 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.00 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 196.7 (C_A), 163.2 (C_B), 158.1 (C₆), 112.2 (C₇), 79.9 (C₂), 75.8 (C₁), 75.7 (C₃), 56.1 (C₄), 53.6 (C₅), 32.2 (C_{Cy}), 31.2 (C_{Cy}), 25.9 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}), 24.8 (C_{Cy}), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 18.4 (SiCCH₃), 18.2 (SiCCH₃), -4.0 (SiCH₃), -4.2 (SiCH₃), -4.5 (SiCH₃), -4.6 (SiCH₃).

Minor diastereomer :

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.38 (d, J = 4.8 Hz, 2H, H-6), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H, N-H), 6.67 (t, J = 4.8 Hz, 1H, H-7), 4.80 (s, 1H, H-1), 4.71 (s, 1H, H-2), 4.35-4.27 (m, 1H, H-5), 4.07 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H-3), 3.88 (dd, J = 11.3, 3.8 Hz, 1H, H-4a), 3.70 (d, J = 11.3 Hz, 1H, H-4b), 2.01-1.89 (m, 2H, H-Cy), 1.70-1.49 (m, 4H, H-Cy), 1.39-1.23 (m, 2H, H-Cy), 1.21-1.00 (m, 2H, H-Cy), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.82 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.22 (s, 3H, SiCH₃), 0.19 (s, 3H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 197.3 (C_A), 162.4 (C_B), 158.3 (C₆), 112.3 (C₇), 83.4 (C₂), 79.1 (C₁), 77.7 (C₃), 56.3 (C₄), 53.5 (C₅), 31.7 (C_{Cy}), 31.2 (C_{Cy}), 26.3 (SiC(CH₃)₃), 26.1 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (C_{Cy}), 24.8 (C_{Cy}), 24.7 (C_{Cy}), 18.8 (SiCCH₃), 18.4 (SiCCH₃), -3.8 (SiCH₃), -4.3 (SiCH₃), -4.4 (SiCH₃), -4.5 (SiCH₃).

I.R. (thin film) 1584, 1555, 1527, 1471, 1452 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₇H₅₀N₄O₂SSi₂ 550.3193, Found 550.3181.

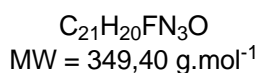
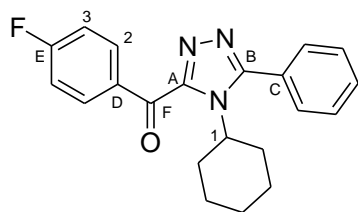
Partie expérimentale

Chapitre 3

General procedure for the synthesis of 1,2,4-triazoles :

A mixture of acyl chloride (1.0 mmol) and isocyanide (1.0 mmol) was irradiated neat at 60 °C (Power = 100 W, Pressure = 13 bars) . When the reaction was completed (5 to 60 min - checked by a ¹H NMR analysis of an aliquot), the resulting mixture was dissolved in toluene (2 mL) under argon atmosphere. Were added successively a 1M solution (0.1 mL) of dried ZnCl₂ in THF and tetrazole (1.0 mmol). The reaction mixture was heated at 80 °C overnight. The reaction mixture was then dissolved in DCM and the aqueous phase was extracted three times with DCM, dried over MgSO₄, filtered and finally put under reduced pressure to remove volatile materials. The crude product was filtered on silica gel by flash column chromatography.

III.3 : (4-cyclohexyl-5-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-yl)-(4-fluorophenyl)-methanone



General procedure using *p*-fluorobenzoyl chloride (120 μ L, 1.0 mmol), cyclohexylisocyanide (130 μ L, 1.0 mmol) and 5-phenyl-1*H*-tetrazole (150 mg, 1.0 mmol). Purification by flash chromatography (cyclohexane-diethyl ether 60:40) afforded **III.3** as a yellow oil.

Yield 79 % (279 mg).

R_f 0.3 (60:40 cyclohexane / diethyl ether).

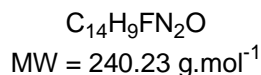
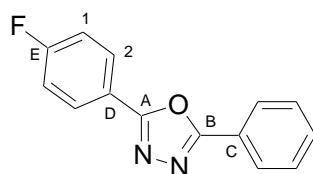
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.35 (dd, J_{H-H} , J_{H-F} = 8.6, 5.6 Hz, 2H, H-2), 7.65-7.35 (m, 5H, H-ar), 7.21 (t, J_{H-H} = J_{H-F} = 8.6 Hz, 2H, H-3), 4.33 (tt, J = 12.3, 3.7 Hz, 1H, H-1), 2.15 (m, 2H, H-Cy), 1.92 (m, 2H, H-Cy), 1.83 (m, 2H, H-Cy), 1.65 (m, H-Cy), 1.34-1.15 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 183.6 (C_F), 166.8 (d, J_{C-F} = 256.1 Hz, C_E), 157.5 (C_B), 151.9 (C_A), 134.4 (d, J_{C-F} = 9.5 Hz, C₂), 133.5 (d, J_{C-F} = 2.2 Hz, C_D), 131.1 (C_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 128.0 (C_C), 116.1 (d, J_{C-F} = 22.0 Hz, C₃), 59.2 (C₁), 32.6 (C_{Cy}), 26.3 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}).

I.R. (thin film) 1663, 1597, 1506, 1440 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₁H₂₀FN₃O 349.1590, found 349.1601.

III.4 : 2-(4-fluorophenyl)-5-phenyl-[1,3,4]oxadiazole



To a 0.5 M solution of *p*-fluorobenzoyl chloride (120 μ L, 1.0 mmol) in toluene was added cyclohexylisocyanide (130 μ L, 1.0 mmol). The resulting mixture was stirred at 80 °C for three hours and then left cooling to room temperature. Triethylamine (80 μ L, 1.0 mmol) and 5-phenyl-1*H*-tetrazole (150 mg, 1.0 mmol) were then added to the mixture which was stirred overnight at 80 °C. The reaction mixture was then dissolved in DCM and the aqueous phase was extracted three times with DCM, dried over MgSO₄, filtered and finally put under reduced pressure to remove volatile materials. Purification by flash chromatography (cyclohexane-diethyl ether 60:40) afforded **III.4** as a yellow oil.

This oxadiazole was isolated along with **III.3** (39% yield).

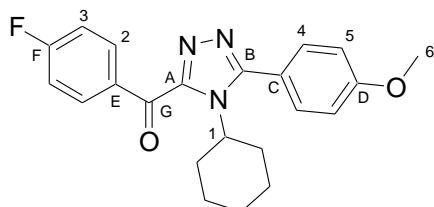
Yield 35 % (84 mg).

R_f 0.5 (50:50 cyclohexane / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.24-8.20 (m, 4H, H-2, H-ar), 7.62-7.52 (m, 3H, H-ar), 7.25 (t, J_{H-H} = J_{H-F} = 8.7 Hz, 2H, H-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 165.2 (d, $J_{C-F} = 253.2$ Hz, C_E), 165.0 (C_A), 164.2 (C_B), 132.2 (C_{Ar}), 129.6 (d, $J_{C-F} = 8.8$ Hz, C₂), 129.5 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 124.2 (C_C), 120.7 (d, $J_{C-F} = 3.2$ Hz, C_D), 116.9 (d, $J_{C-F} = 22.3$ Hz, C₁).

III.6 : 4-cyclohexyl-5-(4-methoxyphenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(4-fluorophenyl)-methanone



C₂₂H₂₂FN₃O₂
MW = 379.43 g.mol⁻¹

General procedure using *p*-fluorobenzoyl chloride (120 μL, 1.0 mmol), cyclohexylisocyanide (130 μL, 1.0 mmol) and 5-(4-methoxy-phenyl)-1*H*-tetrazole (170 mg, 1.0 mmol). Purification by flash chromatography (cyclohexane-diethyl ether 50:50) afforded **III.6** as a yellow oil.

Yield 64 % (242 mg).

R_f 0.3 (50:50 cyclohexane / diethyl ether).

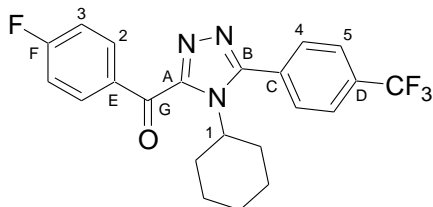
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.33 (dd, $J_{H-H, H-F} = 8.8, 5.6$ Hz, 2H, H-2), 7.57 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4), 7.20 (t, $J_{H-H} = J_{H-F} = 8.8$ Hz, 2H, H-3), 7.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-5), 4.29 (m, 1H, H-1), 3.90 (s, 3H, H-6), 2.17 (m, 2H, H-Cy), 1.91 (m, 2H, H-Cy), 1.84 (m, 2H, H-Cy), 1.65 (m, 1H, H-Cy), 1.35-1.17 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 183.6 (C_G), 166.6 (d, $J_{C-F} = 256.1$ Hz, C_F), 161.8 (C_D), 157.5 (C_B), 151.9 (C_A), 134.4 (d, $J_{C-F} = 9.5$ Hz, C₂), 133.5 (d, $J_{C-F} = 2.2$ Hz, C_E), 131.6 (C₄), 119.9 (C_C), 116.2 (d, $J_{C-F} = 22.0$ Hz, C₃), 114.7 (C₅), 59.2 (C₁), 55.9 (C₆), 32.6 (C_{Cy}), 26.3 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}).

I.R. (thin film) 1661, 1598, 1504, 1434 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₂H₂₂FN₃O₂ 379.1690, found 379.1696.

III.7 : [4-cyclohexyl-5-(4-trifluoromethylphenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(4-fluorophenyl)-methanone



C₂₂H₁₉F₄N₃O
MW = 417.40 g.mol⁻¹

General procedure using *p*-fluorobenzoyl chloride (120 μL, 1.0 mmol), cyclohexylisocyanide (130 μL, 1.0 mmol) and 5-(4-trifluoromethylphenyl)-1*H*-tetrazole (220 mg, 1.0 mmol). Purification by flash chromatography (cyclohexane-diethyl ether 30:70) afforded **III.7** as a yellow oil.

Yield 61 % (255 mg).

R_f 0.3 (30:70 cyclohexane / diethyl ether).

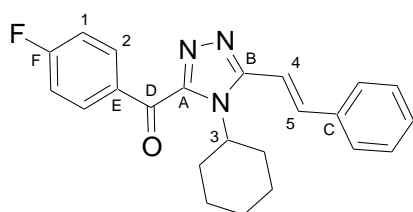
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.35 (dd, $J_{\text{H-H}}, \text{H-F}$ = 8.8, 5.6 Hz, 2H, H-2), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H-5), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H-4), 7.24 (t, $J_{\text{H-H}} = J_{\text{H-F}}$ = 8.8 Hz, 2H, H-3), 4.31 (m, 1H, H-1), 2.14 (m, 2H, H-Cy), 1.95 (m, 2H, H-Cy), 1.87 (m, 2H, H-Cy), 1.68 (m, 1H, H-Cy), 1.35-1.17 (m, 3H, H-Cy).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 183.4 (C_G), 166.9 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 256.9 Hz, C_F), 156.2 (C_B), 152.1 (C_A), 134.4 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 8.8 Hz, C₂), 133.2 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 2.9 Hz, C_E), 133.0 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 33.0 Hz, C_D), 131.6 (C_C), 130.6 (C₄), 126.4 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 3.7 Hz, C₅), 124.1 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 273.0 Hz, CF₃), 116.3 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 22.0 Hz, C₃), 59.5 (C₁), 32.7 (C_{Cy}), 26.3 (C_{Cy}), 25.0 (C_{Cy}).

I.R. (thin film) 1665, 1599, 1447, 1325 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₂H₁₉F₄N₃O 417.1464, found 417.1470.

III.8 : (4-cyclohexyl-5-styryl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(4-fluorophenyl)-methanone



C₂₃H₂₂FN₃O
MW = 375.44 g.mol⁻¹

General procedure using *p*-fluorobenzoyl chloride (120 μL , 1.0 mmol), cyclohexylisocyanide (130 μL , 1.0 mmol) and 5-styryl-1*H*-tetrazole (172 mg, 1.0 mmol). Purification by flash column chromatography (cyclohexane-diethyl ether 40:60) afforded **III.8** as a yellow oil.

Yield 53 % (200 mg).

R_f 0.4 (20:80 cyclohexane / diethyl ether).

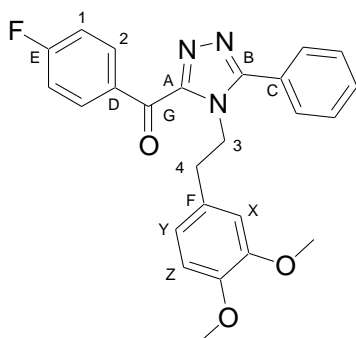
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.34 (dd, $J_{\text{H-H}}, \text{H-F}$ = 8.8, 5.3 Hz, 2H, H-2), 7.92 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H-4), 7.59 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H-ar), 7.47-7.38 (m, 3H, H-ar), 7.19 (t, $J_{\text{H-H}} = J_{\text{H-F}}$ = 8.8 Hz, 2H, H-1), 7.04 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H-5), 4.80 (m, 1H, H-3), 2.14-2.00 (m, 3H, H-Cy), 2.00-1.91 (m, 2H, H-Cy), 1.84-1.76 (m, 1H, H-Cy), 1.54-1.40 (m, 2H, H-Cy), 1.38-1.29 (m, 2H, H-Cy).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 183.0 (C_D), 167.0 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 256.9 Hz, C_F), 155.2 (C_B), 151.4 (C_A), 139.1 (C₄), 135.9 (C_C), 134.5 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 9.6 Hz, C₂), 133.3 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 2.9 Hz, C_E), 130.0 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 116.1 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 22.0 Hz, C₁), 112.0 (C₅), 57.5 (C₃), 32.6 (C_{Cy}), 26.4 (C_{Cy}), 25.5 (C_{Cy}).

I.R. (thin film) 1692, 1516, 1465, 1325 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₃H₂₂FN₃O 375.1747, found 375.1733.

III.9 : {4-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-5-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-yl}-(4-fluorophenyl)-methanone



General procedure using *p*-fluorobenzoyl chloride (120 μ L, 1.0 mmol), 4-(2-Isocyano-ethyl)-1,2-dimethoxy-benzene (191 mg, 1.0 mmol) and 5-phenyl-1*H*-tetrazole (150 mg, 1.0 mmol). Purification by flash column chromatography (cyclohexane-diethyl ether 40:60) afforded **III.9** as a yellow oil.

Yield 23 % (95 mg).

$C_{25}H_{22}FN_3O_3$
MW = 431.46 g.mol⁻¹

R_f 0.4 (20:80 cyclohexane / diethyl ether).

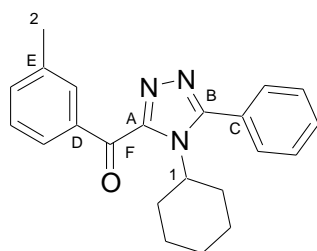
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.40 (dd, $J_{H-H, H-F} = 8.8, 5.6$ Hz, 2H, H-2), 7.59-7.49 (m, 5H, H-ar), 7.21 (t, $J_{H-H} = J_{H-F} = 8.8$ Hz, 2H, H-1), 6.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-Z), 6.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-Y), 6.30 (s, 1H, H-X), 4.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-3), 3.78 (s, 3H, H-OMe), 3.70 (s, 3H, H-OMe), 2.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-4).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 182.5 (C_G), 166.8 (d, $J_{C-F} = 256.1$ Hz, C_E), 157.6 (C_B), 151.3 (C_A), 149.4 (C_{OMe}), 148.4 (C_{OMe}), 134.4 (d, $J_{C-F} = 9.5$ Hz, C₂), 132.7 (d, $J_{C-F} = 2.2$ Hz, C_D), 131.0 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 128.8 (C_F), 126.9 (C_C), 121.2 (C_Y), 116.0 (d, $J_{C-F} = 21.8$ Hz, C₁), 111.8 (C_X), 111.4 (C_Z), 56.1 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 47.4 (C₃), 36.8 (C₄).

I.R. (thin film) 1654, 1597, 1516, 1441 cm⁻¹.

HRMS Calculated for [C₂₅H₂₂FN₃O₃ - C₇H₄FO] 308.1399, found 308.1398.

III.10 : (4-cyclohexyl-5-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-yl)-*m*-tolylmethanone



General procedure using *m*-methylbenzoyl chloride (110 μ L, 1.0 mmol), cyclo-hexylisocyanide (130 μ L, 1.0 mmol) and 5-phenyl-1*H*-tetrazole (150 mg, 1.0 mmol). Purification by flash chromatography (cyclohexane-diethyl ether 70:30) afforded **III.10** as a yellow oil.

Yield 59 % (205 mg).

$C_{22}H_{23}N_3O$
MW = 345.44 g.mol⁻¹

R_f 0.4 (50:50 cyclohexane / diethyl ether).

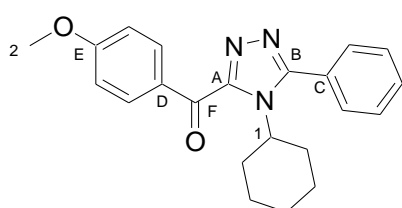
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.07-8.03 (m, 2H, H-ar), 7.68-7.63 (m, 2H, H-ar), 7.61-7.54 (m, 3H, H-ar), 7.51-7.47 (m, 1H, H-ar), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-ar), 4.29 (tt, $J = 12.3, 3.7$ Hz, 1H, H-1), 2.47 (s, 3H, H-2), 2.16 (m, 2H, H-Cy), 1.94 (m, 2H, H-Cy), 1.83 (m, 2H, H-Cy), 1.64 (m, 1H, H-Cy), 1.34-1.18 (m, 3H, H-Cy).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 185.7 (C_F), 157.4 (C_B), 152.2 (C_A), 138.7 (C_E), 137.1 (C_D), 135.4 (C_Ar), 131.9 (C_Ar), 131.0 (C_Ar), 130.2 (C_Ar), 129.3 (C_Ar), 128.9 (C_Ar), 128.8 (C_Ar), 128.1 (C_C), 59.1 (C_1), 32.7 (C_Cy), 26.3 (C_Cy), 25.1 (C_Cy).

I.R. (thin film) 1660, 1440, 1262, 1170 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ 345.1841, found 345.1836.

III.11 : (4-cyclohexyl-5-phenyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(4-methoxyphenyl)-methanone



$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$
MW = 361.44 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

General procedure using *p*-methoxybenzoyl chloride (120 μL , 1.0 mmol), cyclohexylisocyanide (130 μL , 1.0 mmol) and 5-phenyl-1*H*-tetrazole (150 mg, 1.0 mmol). Purification by flash column chromatography (cyclohexane-diethyl ether 60:40) afforded III.11 as a yellow oil.

Yield 36 % (130 mg).

R_f 0.3 (50:50 cyclohexane / diethyl ether).

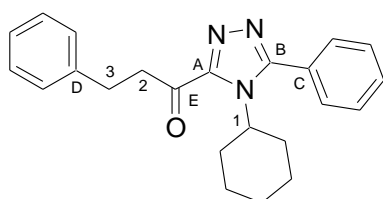
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H-ar), 7.67-7.61 (m, 2H, H-ar), 7.61-7.55 (m, 3H, H-ar), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H-ar), 4.29 (tt, J = 12.3, 3.6 Hz, 1H, H-1), 3.93 (s, 3H, H-2), 2.14 (m, 2H, H-Cy), 1.93 (m, 2H, H-Cy), 1.82 (m, 2H, H-Cy), 1.64 (m, 1H, H-Cy), 1.33-1.14 (m, 3H, H-Cy).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 183.9 (C_F), 164.9 (C_E), 157.2 (C_B), 152.2 (C_A), 134.1 (C_Ar), 130.9 (C_Ar), 130.2 (C_Ar), 130.0 (C_C), 129.2 (C_Ar), 128.2 (C_D), 59.0 (C_1), 56.1 (C_2), 32.7 (C_Cy), 26.3 (C_Cy), 25.1 (C_Cy).

I.R. (thin film) 1653, 1597, 1575, 1509, 1438 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ 361.1790, found 361.1790.

III.12 : 1-(4-cyclohexyl-5-phenyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-3-phenylpropan-1-one



$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$
MW = 359.46 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

General procedure using 3-phenylpropionyl chloride (150 μL , 1.0 mmol), cyclohexylisocyanide (130 μL , 1.0 mmol) and 5-phenyl-1*H*-tetrazole (150 mg, 1.0 mmol). Purification by flash column chromatography (cyclohexane-diethyl ether 60:40) afforded III.12 as a yellow oil.

Yield 43 % (154 mg).

R_f 0.3 (60:40 cyclohexane / diethyl ether).

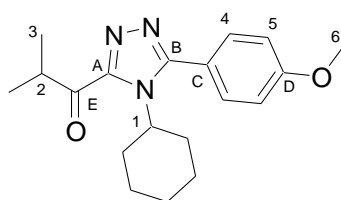
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.60-7.53 (m, 5H, H-ar), 7.34-7.29 (m, 5H, H-ar), 4.40 (tt, J = 12.3, 3.7 Hz, 1H, H-1), 3.70 (dd, J = 8.0, 7.5 Hz, 2H, H-2), 3.13 (dd, J = 8.0, 7.5 Hz, 2H, H-3), 2.15 (m, 2H, H-Cy), 1.87-1.79 (m, 2H, H-Cy), 1.75 (m, 2H, H-Cy), 1.68-1.62 (m, 1H, H-Cy), 1.32-1.20 (m, 3H, H-Cy).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 192.3 (C_E), 158.3 (C_B), 151.9 (C_A), 141.0 (C_D), 131.1 (C_{Ar}), 130.0 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.0 (C_C), 126.6 (C_{Ar}), 59.0 (C₁), 42.6 (C₂), 31.6 (C_{Cy}), 30.4 (C₃), 26.2 (C_{Cy}), 25.0 (C_{Cy}).

I.R. (thin film) 1698, 1605, 1554, 1469 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₃H₂₅N₃O 359.1998, found 359.1985.

III.13 : 1-[4-cyclohexyl-5-(4-methoxyphenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-2-methylpropan-1-one



C₁₉H₂₅N₃O₂
MW = 327.42 g.mol⁻¹

General procedure using isobutyryl chloride (100 μL , 1.0 mmol), cyclohexylisocyanide (130 μL , 1.0 mmol) and 5-(4-methoxyphenyl)-1H-tetrazole (170 mg, 1.0 mmol). Purification by flash column chromatography (cyclohexane-diethyl ether 60:40) afforded **III.13** as a yellow oil.

Yield 40 % (131 mg).

R_f 0.2 (60:40 cyclohexane / diethyl ether).

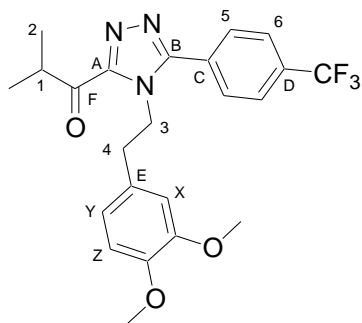
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-4), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-5), 4.35 (tt, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H, H-1), 4.17 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-2), 3.91 (s, 3H, H-4), 2.26-2.12 (m, 2H, C-Cy), 1.94-1.59 (m, 4H, H-Cy), 1.38-1.29 (m, 2H, H-Cy).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 197.6 (C_E), 161.7 (C_D), 158.4 (C_B), 151.4 (C_A), 131.5 (C₄), 120.2 (C_C), 114.7 (C₅), 58.9 (C₁), 55.8 (C₄), 38.3 (C₂), 31.5 (C_{Cy}), 26.3 (C_{Cy}), 25.0 (C_{Cy}), 19.2 (C₃).

I.R. (thin film) 1694, 1613, 1433, 1252 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₁₉H₂₅N₃O₂ 327.1947, found 327.1943.

III.14 : 1-[4-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-5-(4-trifluoromethylphenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-2-methylpropan-1-one



General procedure using isobutyryl chloride (100 μ L, 1.0 mmol), 4-(2-isocyanoethyl)-1,2-dimethoxybenzene (191 mg, 1.0 mmol) and 5-(4-trifluoromethylphenyl)-1H-tetrazole (220 mg, 1.0 mmol). Purification by flash column chromatography (cyclohexane-diethyl ether 40:60) afforded **III.14** as a yellow oil.

Yield 27 % (95 mg).

$C_{23}H_{24}F_3N_3O_3$
MW = 447.45 $g \cdot mol^{-1}$

R_f 0.4 (20:80 cyclohexane / diethyl ether).

1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-6), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-5), 6.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-Z), 6.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-Y), 6.19 (s, 1H, H-X), 4.65 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-3), 4.10 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-1), 3.85 (s, 3H, H-5), 3.67 (s, 3H, H-5), 2.85 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-4), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 6H, H-2).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 197.6 (C_F), 157.0 (C_B), 150.2 (C_A), 149.4 (C_{OMe}), 148.6 (C_{OMe}), 132.7 (q, J_{C-F} = 32.9 Hz, C_D), 130.0 (C₅), 128.8 (C_E), 126.4 (q, J_{C-F} = 3.7 Hz, C₆), 124.0 (q, J_{C-F} = 273.7 Hz, CF₃), 121.1 (C_Y), 111.6 (C_X), 111.4 (C_Z), 56.3 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 47.8 (C₃), 38.2 (C₁), 36.9 (C₄), 19.1 (C₂).

I.R. (thin film) 1692, 1516, 1465, 1325 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $C_{23}H_{24}F_3N_3O_3$ 447.1770, found 447.1776.

Partie expérimentale

Chapitre 4

General procedure for the synthesis of the Ugi-Smiles adducts :

To a 1 M solution of pyrimidin-4-ol in methanol were added successively 1.0 equiv. of amine, 1.0 equiv. of aldehyde and 1.0 equiv. of isocyanide. The resulting mixture was stirred at 60°C for three days. The solvent was removed afterwards under reduced pressure to afford Ugi-Smiles products after purification by flash chromatography on silica gel.

General procedure for the synthesis of the Ugi-Smiles/Sonogashira adducts :

To a 0.1 M solution of Smiles adduct in acetonitrile were successively added alkyne (1.2 equiv.), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (5 mol %), CuI (5 mol %) and diisopropylethylamine (1 equiv.). The resulting mixture was stirred at 70°C overnight.

The crude mixture was first filtered and rinsed with methanol. After removal of the volatile materials, purification by flash chromatography gave the corresponding Ugi-Smiles/Sonogashira adduct.

General procedure for aromatic aldehydes derived pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines:

- *Z isomer :*

To a 0.3 M solution of Ugi-Smiles/Sonogashira adduct in methanol was added 0.1 equiv. of DBU. The resulting mixture was stirred until TLC showed no trace of the starting materials. The solvent was then removed under reduced pressure to afford 5-benzylidene-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines after purification by flash chromatography on silica gel.

- *E isomer :*

To a 0.3 M solution of Ugi-Smiles/Sonogashira adduct in THF was added 0.1 equiv. of *t*BuOK. The resulting mixture was stirred until TLC showed no trace of the starting materials. The solvent was then removed under reduced pressure to afford 5-benzylidene-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines after purification by flash chromatography on silica gel.

General procedure for formaldehyde derived pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines:

To a 0.2 M solution of Ugi-Smiles/Sonogashira adduct in DMF was added 2.2 equiv. of NaH (95 %). The resulting mixture was stirred overnight at room temperature.

Solvent was then removed by extraction and the organic phases were collected and concentrated *in vacuo* to afford pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines after purification by flash chromatography on silica gel.

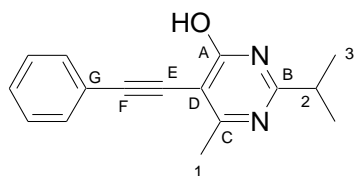
General procedure for aliphatic aldehydes derived pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines:

To a 0.2 M solution of Sonogashira adduct in DMF was added 1.2 equiv. of NaH (95 %). The resulting mixture was stirred overnight at room temperature.

Solvent was then removed by extraction and the organic phases were collected and concentrated *in vacuo* to afford pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines after purification by flash chromatography on silica gel.

A. Aromatic derived substrates :

IV.1 : 2-isopropyl-6-methyl-5-phenylethynylpyrimidin-4-ol



$C_{16}H_{16}N_2O$
MW = 252.31 g.mol⁻¹

General procedure using **X** (560 mg, 2.0 mmol), phenylacetylene (280 μ L, 1.2 mmol), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (70 mg, 0.10 mmol), CuI (20 mg, 0.10 mmol) and diisopropylethylamine (350 μ L, 2.0 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 30:70) afforded **IV.1** as a colorless oil.

Yield 36 % (180 mg).

R_f 0.3 (30:70 petroleum ether / diethyl ether).

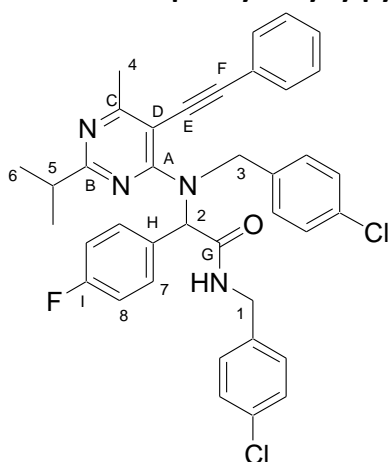
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 12.90 (br s, 1H, OH), 7.59-7.52 (m, 2H, H-ar), 7.40-7.32 (m, 3H, H-ar), 2.99 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-2), 2.57 (s, 3H, H-1), 1.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H-3).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 168.9 (C_C), 164.5 (C_B), 163.9 (C_A), 131.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 123.3 (C_G), 107.7 (C_D), 99.1 (C_F), 82.1 (C_E).

I.R. (thin film) cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₁₆H₁₆N₂O 252.1263, found 252.1267.

IV.2 : N-(4-chlorobenzyl)-2-[(4-chlorobenzyl)-(2-isopropyl-6-methyl-5-phenylethynylpyrimidin-4-yl)-amino]-2-(4-fluorophenyl)-acetamide



$C_{38}H_{33}Cl_2FN_4O$
MW = 651.60 g.mol⁻¹

General procedure using **IV.3** (615 mg, 0.91 mmol), phenylacetylene (120 μ L, 1.09 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium chloride (32 mg, 0.05 mmol), CuI (9 mg, 0.05 mmol) and diisopropylethylamine (160 μ L, 0.91 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) afforded **IV.2** as a yellow oil.

Yield 65 % (385 mg).

IV.2 was also obtained from **IV.1** in a 18 % yield.

R_f 0.3 (60:40 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.32-7.23 (m, 6H, H-7, H-ar), 7.17-7.15 (m, 4H, H-ar), 7.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 6.99-6.91 (m, 6H, H-8, NH, H-ar), 5.91 (s, 1H, H-2), 5.29 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H-

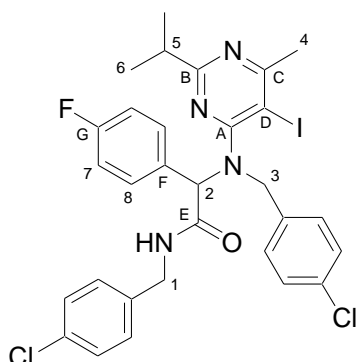
3a), 4.93 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, H-3b), 4.43 (dd, $J = 14.7, 5.8$ Hz, 1H, H-1a), 4.36 (dd, $J = 14.7, 5.7$ Hz, 1H, H-1b), 2.90 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-5), 2.66 (s, 3H, H-4), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-6), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-6).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 171.7 (C_B), 171.2 (C_C), 170.5 (C_G), 162.9 (C_A), 162.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 248.1$ Hz, C_I), 137.5 (Q_{Ar}), 136.8 (Q_{Ar}), 133.8 (Q_{Ar}), 133.0 (Q_{Ar}), 131.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz, C_7), 131.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz, C_H), 131.2 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 123.0 (Q_{Ar}), 115.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.0$ Hz, C_8), 102.3 (C_F), 100.5 (C_D), 84.3 (C_E), 66.6 (C_2), 52.4 (C_3), 43.5 (C_1), 37.8 (C_5), 24.5 (C_4), 21.8 (C_6), 21.6 (C_6).

I.R. (thin film) 1664, 1528, 1491, 1430 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}$ 650.2015, found 650.2024.

IV.3 : *N*-(4-chlorobenzyl)-2-[(4-chlorobenzyl)-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino]-2-(4-fluorophenyl)-acetamide



General procedure using *p*-fluorobenzaldehyde (110 μL , 1.0 mmol), *p*-chlorobenzylamine (120 μL , 1.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (130 μL , 1.0 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methyl-pyrimidin-4-ol (280 mg, 1.0 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.3** as a colorless oil.

Yield 65% (440 mg).

$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{FIN}_4\text{O}$
MW = 677.38 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

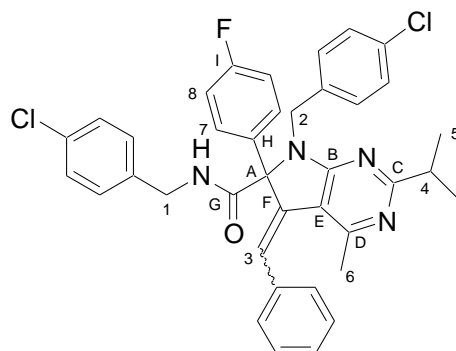
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.32 (dd, $J_{\text{H-H}, \text{H-F}} = 8.6, 5.3$ Hz, 2H, H-8), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-ar), 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-ar), 7.04 (t, $J_{\text{H-H}} = J_{\text{H-F}} = 8.6$ Hz, 2H, H-7), 6.98-6.89 (m, 3H, NH, H-ar), 6.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-ar), 5.27 (s, 1H H-2), 4.50-4.42 (m, 2H, H-1a, H-3a), 4.27 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, H-3b), 4.16 (dd, $J = 14.7, 4.8$ Hz, 1H, H-1), 2.90 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-5), 2.68 (s, 3H, H-4), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-6), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-6).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 173.6 (C_B), 171.3 (C_C), 170.3 (C_E), 167.7 (C_A), 163.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 248.9$ Hz, C_G), 136.8 (Q_{Ar}), 134.8 (Q_{Ar}), 133.8 (Q_{Ar}), 133.7 (Q_{Ar}), 131.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz, C_F), 130.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz, C_8), 130.3 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 116.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.2$ Hz, C_7), 89.4 (C_D), 68.4 (C_2), 53.8 (C_3), 43.1 (C_1), 37.0 (C_5), 30.4 (C_4), 22.0 (C_6), 21.7 (C_6).

I.R. (thin film) 1670, 1541, 1508, 1490 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $[\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{FIN}_4\text{O} - \text{C}_8\text{H}_7\text{ClNO}]$ 508.0453, found 508.0460.

IV.4 : 5-benzylidene-7-(4-chlorobenzyl)-6-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid 4-chlorobenzamide



Z isomer :

General procedure using Sonogashira adduct **IV.2** (110 mg, 0.17 mmol) and DBU (3 μ L, 0.02 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 50:50) afforded **IV.4** as a colorless oil.

Yield 91 % (100 mg).

R_f 0.2 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

$C_{38}H_{33}Cl_2FN_4O$
MW = 651.60 g.mol⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.48 (dd, $J_{H-H, H-F}$ = 8.8, 5.6 Hz, 2H, H-7), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 7.16 (s, 1H, H-3), 7.12-7.08 (m, 5H, H-ar), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H-ar), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H-ar), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 6.78 (t, $J_{H-H} = J_{H-F}$ = 8.8 Hz, 2H, H-8), 6.39 (t, J = 6.1 Hz, 1H, NH), 4.66 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H-2a), 4.46 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H-2b), 4.26 (dd, J = 14.8, 6.6 Hz, 1H, H-1a), 3.87 (dd, J = 14.8, 5.0 Hz, 1H, H-1b), 3.04 (sept, J = 6.8 Hz, 1H, H-4), 2.66 (s, 3H, H-6), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-5), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 175.8 (C_C), 167.8 (C_G), 165.5 (C_B), 162.7 (d, J_{C-F} = 248.8 Hz, C_I), 157.6 (C_D), 139.1 (C_F), 136.9 (Q_{Ar}), 136.1 (Q_{Ar}), 134.9 (Q_{Ar}), 133.8 (Q_{Ar}), 133.1 (Q_{Ar}), 132.8 (d, J_{C-F} = 3.7 Hz, C_H), 131.6 (d, J_{C-F} = 8.1 Hz, C₇), 130.5 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.7 (C₃), 128.4 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 115.2 (d, J_{C-F} = 20.5 Hz, C₈), 112.6 (C_E), 76.0 (C_A), 44.8 (C₂), 43.6 (C₁), 38.0 (C₄), 24.1 (C₆), 22.2 (C₅), 22.1 (C₅).

E isomer :

General procedure using Sonogashira adduct **IV.2** (90 mg, 0.14 mmol) and *t*BuOK (2 mg, 0.02 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) afforded **IV.4** as a colorless oil.

Yield 80 % (72 mg).

R_f 0.4 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.40 (dd, $J_{H-H, H-F}$ = 8.6, 5.6 Hz, 2H, H-7), 7.37-7.29 (m, 3H, H-ar), 7.21-7.13 (m, 8H, H-ar), 7.04 (t, $J_{H-H} = J_{H-F}$ = 8.6 Hz, 2H, H-8), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 6.77 (s, 1H, H-3), 6.43 (t, J = 5.9 Hz, 1H, NH), 4.64 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-2a), 4.36 (dd, J = 14.9, 6.3 Hz, 1H, H-1a), 4.26 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-2b), 4.13 (dd, J = 14.9, 5.9 Hz, 1H, H-1b), 3.05 (sept, J = 6.8 Hz, 1H, H-4), 1.74 (s, 3H, H-6), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-5), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-5).

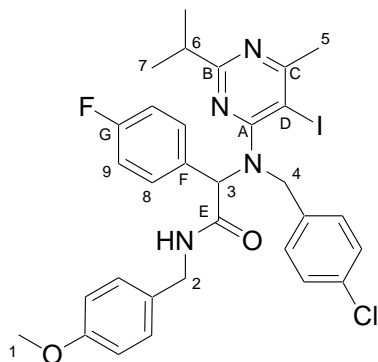
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 175.9 (C_C), 170.5 (C_G), 168.5 (C_B), 163.0 (d, J_{C-F} = 249.6 Hz, C_I), 158.7 (C_D), 138.8 (C_F), 137.8 (Q_{Ar}), 137.2 (Q_{Ar}), 136.4 (Q_{Ar}), 135.2 (d, J_{C-F} = 2.9 Hz, C_H), 133.8 (Q_{Ar}), 133.7 (Q_{Ar}), 132.0 (d, J_{C-F} = 8.1 Hz, C₇), 130.5 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}),

128.9 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.3 (C₃), 115.9 (d, $J_{C-F} = 20.5$ Hz, C₈), 111.3 (C_E), 80.8 (C_A), 46.0 (C₂), 43.6 (C₁), 37.9 (C₄), 25.6 (C₆), 22.2 (C₅), 22.0 (C₅).

I.R. (thin film) 1670, 1569, 1541, 1506, 1492 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₈H₃₃Cl₂FN₄O 650.2015, found 650.1991.

IV.5 : 2-[(4-chlorobenzyl)-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino]-2-(4-fluorophenyl)-N-(4-methoxybenzyl)-acetamide



C₃₁H₃₁ClFIN₄O₂
MW = 672.96 g.mol⁻¹

General procedure using *p*-fluorobenzaldehyde (220 μL, 2.0 mmol), *p*-chlorobenzylamine (250 μL, 2.0 mmol), *p*-methoxybenzylisocyanide (300 μL, 2.0 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2.0 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) afforded **IV.5** as a colorless oil.

Yield 58 % (780 mg).

R_f 0.3 (60:40 petroleum ether / diethyl ether).

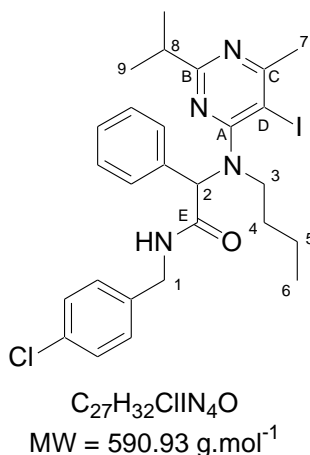
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.34-7.29 (dd, $J_{H-H, H-F} = 8.6, 5.3$ Hz, 2H, H-8), 7.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-ar), 7.03 (t, $J_{H-H} = J_{H-F} = 8.6$ Hz, 2H, H-9), 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-ar), 6.93-6.88 (m, 1H, NH), 6.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-ar), 6.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-ar), 5.26 (s, 1H, H-3), 4.45 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-4a), 4.42 (dd, $J = 14.4, 6.6$ Hz, 1H, H-2a), 4.27 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-4b), 4.17 (dd, $J = 14.4, 4.8$ Hz, 1H, H-2b), 3.82 (s, 3H, H-1), 2.90 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-6), 2.67 (s, 3H, H-5), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-7), 1.10, (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-7).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.6 (C_B), 171.8 (C_C), 170.0 (C_E), 167.7 (C_A), 162.9 (d, $J_{C-F} = 246.6$ Hz, C_G), 159.4 (C_{OMe}), 135.1 (Q_{Ar}), 133.6 (Q_{Ar}), 131.7 (d, $J_{C-F} = 2.9$ Hz, C_F), 131.0 (d, $J_{C-F} = 8.1$ Hz, C₈), 130.3 (C_{Ar}), 130.2 (Q_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 115.9 (d, $J_{C-F} = 21.2$ Hz, C₉), 114.4 (C_{Ar}), 89.4 (C_D), 68.6 (C₃), 55.7 (C₁), 53.6 (C₄), 43.5 (C₂), 37.0 (C₆), 30.4 (C₅), 21.9 (C₇), 21.8 (C₇).

I.R. (thin film) 1670, 1537, 1509, 1452 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₁H₃₁ClFIN₄O₂ 672.1164, found 672.1155.

IV.6 : 2-[butyl-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino]-*N*-(4-chlorobenzyl)-2-phenylacetamide



General procedure using benzaldehyde (280 mg, 2.0 mmol), butylamine (200 μ L, 2.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (260 μ L, 2.0 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2.0 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **X** as a colorless oil.

Yield 68 % (800 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

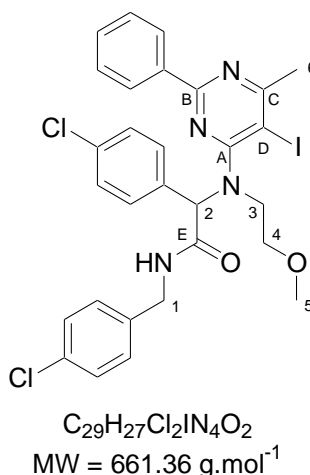
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.53 (br s, 1H, NH), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H-ar), 7.36-7.28 (m, 3H, H-ar), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-ar), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-ar), 5.59 (s, 1H, H-2), 4.53 (dd, J = 14.7, 6.8 Hz, 1H, H-1a), 4.24 (dd, J = 14.7, 6.8 Hz, 1H, H-1b), 3.34-3.20 (m, 2H, H-3), 2.95 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-8), 2.66 (s, 3H, H-7), 1.42-1.29 (m, 1H, H-4a), 1.29-1.05 (m, 1H, H-4b), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-9), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-9), 1.13-1.00 (m, 2H, H-5), 0.73 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.3 (C_B), 171.5 (C_C), 171.2 (C_E), 167.8 (C_A), 137.2 (Q_{Ar}), 136.2 (Q_{Ar}), 133.6 (Q_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 88.6 (C_D), 69.0 (C₂), 50.9 (C₃), 43.1 (C₁), 37.0 (C₈), 30.5 (C₇), 29.0 (C₄), 22.0 (C₉), 21.7 (C₉), 20.5 (C₅), 14.1 (C₆).

I.R. (thin film) 1660, 1540, 1511, 1450 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₇H₃₂ClIN₄O 590.1309, found 590.1302.

IV.7 : *N*-(4-chlorobenzyl)-2-(4-chlorophenyl)-2-[(5-iodo-6-methyl-2-phenylpyrimidin-4-yl)-(2-methoxyethyl)-amino]-acetamide



General procedure using *p*-chlorobenzaldehyde (280 mg, 2.0 mmol), 2-methoxyethylamine (180 μ L, 2.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (260 μ L, 2.0 mmol) and 5-iodo-2-phenyl-6-methylpyrimidin-4-ol (640 mg, 2.0 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.7** as a colorless oil.

Yield 42 % (550 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

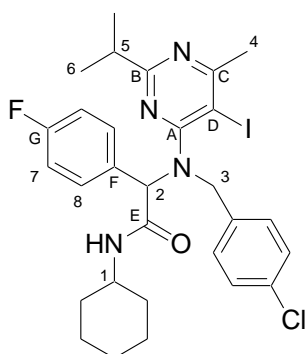
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.73 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, NH), 8.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-ar), 7.53-7.41 (m, 3H, H-ar), 7.34-7.25 (m, 6H, H-ar), 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-ar), 5.71 (s, 1H, H-2), 4.74 (dd, $J = 14.6, 6.5$ Hz, 1H, H-1a), 4.42 (dd, $J = 14.6, 4.6$ Hz, 1H, H-1b), 3.68 (dt, $J = 14.4, 2.3$ Hz, 1H, H-3a), 3.45 (td, $J = 10.4, 2.3$ Hz, 1H, H-4a), 3.40 (dt, $J = 10.4, 3.2$ Hz, 1H, H-4b), 3.08-3.01 (m, 1H, H-3b), 3.00 (s, 3H, H-5), 2.83 (s, 3H, H-6).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 172.3 (C_C), 169.9 (C_E), 167.0 (C_A), 162.0 (C_B), 137.0 (Q_{Ar}), 137.0 (Q_{Ar}), 134.8 (Q_{Ar}), 134.3 (Q_{Ar}), 133.6 (Q_{Ar}), 131.4 (C_{Ar}), 130.8 (C_{Ar}), 130.2 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 86.0 (C_D), 70.7 (C_2), 70.0 (C_4), 59.2 (C_5), 48.2 (C_3), 43.6 (C_1), 31.0 (C_6).

I.R. (thin film) 1662, 1524, 1426, 1372 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{IN}_4\text{O}_2$ 660.0556, found 660.0560.

IV.8 : 2-[(4-chlorobenzyl)-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino]-*N*-cyclohexyl-2-(4-fluorophenyl)-acetamide



General procedure using *p*-fluorobenzaldehyde (110 μL , 1.0 mmol), *p*-chlorobenzylamine (120 μL , 1.0 mmol), cyclohexylisocyanide (130 μL , 1.0 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (280 mg, 1.0 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.8** as a colorless oil.

Yield 22 % (140 mg).

R_f 0.4 (60:40 petroleum ether / diethyl ether).

$\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClFIN}_4\text{O}$
MW = 634.95 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

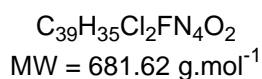
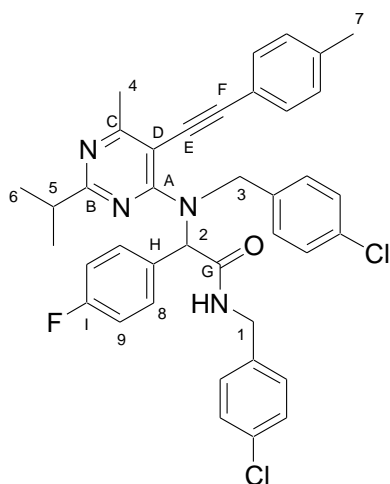
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.25 (dd, $J_{\text{H-H}}, J_{\text{H-F}} = 8.6, 5.3$ Hz, 2H, H-8), 7.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-ar), 7.01 (t, $J_{\text{H-H}} = J_{\text{H-F}} = 8.6$ Hz, 2H, H-7), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-ar), 6.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 5.23 (s, 1H, H-2), 4.44 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-3a), 4.27 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-3b), 3.78-3.68 (m, 1H, H-1), 2.93 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-5), 2.73 (s, 3H, H-4), 1.88-1.79 (m, 1H, H-Cy), 1.75-1.53 (m, 4H, H-Cy), 1.38-1.24 (m, 4H, H-Cy), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-6), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-6), 1.03-0.92 (m, 1H, H-Cy).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 173.7 (C_B), 171.7 (C_C), 169.1 (C_E), 167.9 (C_A), 162.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 247.4$ Hz, C_E), 135.4 (Q_{Ar}), 133.5 (Q_{Ar}), 131.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz, C_F), 131.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz, C_8), 130.2 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 115.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.0$ Hz, C_7), 89.5 (C_D), 68.8 (C_2), 53.3 (C_3), 48.3 (C_1), 37.0 (C_5), 33.3 (C_{Cy}), 33.2 (C_{Cy}), 30.4 (C-4), 25.8 (C_{Cy}), 25.0 (C_{Cy}), 24.9 (C_{Cy}), 21.9 (C_6), 21.8 (C_6).

I.R. (thin film) 1665, 1540, 1510, 1449 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClFIN}_4\text{O}$ 634.1372, found 634.1340.

IV.9 : N-(4-chlorobenzyl)-2-[(4-chlorobenzyl)-(2-isopropyl-6-methyl-5-p-tolylethynylpyrimidin-4-yl)-amino]-2-(4-fluorophenyl)-acetamide



General procedure using **IV.3** (700 mg, 1.03 mmol), 1-ethynyl-4-methylbenzene (160 μ L, 1.23 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (36 mg, 0.05 mmol), CuI (10 mg, 0.05 mmol) and diisopropylethylamine (180 μ L, 1.03 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) afforded **IV.9** as a yellow oil.

Yield 64 % (448 mg).

R_f 0.3 (60:40 petroleum ether / diethyl ether).

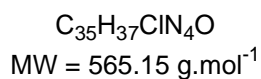
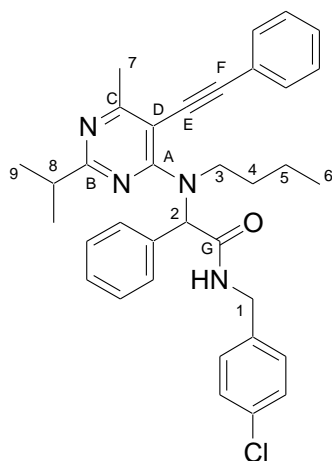
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.32-7.24 (m, 4H, H-8, H-ar), 7.17-7.15 (m, 4H, H-ar), 7.12-7.03 (m, 4H, H-ar), 6.99-6.87 (m, 5H, H-9, H-ar, NH), 5.93 (br s, 1H, H-2), 5.23 (d, J = 16.8 Hz, 1H, H-3a), 4.95 (d, J = 16.8 Hz, 1H, H-3b), 4.43 (dd, J = 14.9, 5.9 Hz, 1H, H-1a), 4.37 (dd, J = 14.9, 5.7 Hz, 1H, H-1b), 2.89 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-5), 2.66 (s, 3H, H-4), 2.35 (s, 3H, H-7), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-6), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.6 (C_B), 171.1 (C_C), 170.5 (C_G), 162.9 (C_A), 162.8 (d, J_{C-F} = 247.4 Hz, C_I), 139.3 (Q_{Ar}), 137.5 (Q_{Ar}), 136.8 (Q_{Ar}), 133.8 (Q_{Ar}), 133.0 (Q_{Ar}), 131.5 (d, J_{C-F} = 2.9 Hz, C_H), 131.4 (d, J_{C-F} = 8.1 Hz, C₈), 131.1 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 119.9 (Q_{Ar}), 115.8 (d, J_{C-F} = 22.0 Hz, C₉), 102.7 (C_F), 100.9 (C_D), 83.6 (C_E), 66.6 (C₂), 52.3 (C₃), 43.5 (C₁), 37.7 (C₅), 24.5 (C₄), 21.9 (C₇), 21.8 (C₆), 21.6 (C₆).

I.R. (thin film) 1667, 1530, 1510, 1497 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₉H₃₅Cl₂FN₄O 664.2172, found 664.2158.

IV.10 : 2-[butyl-(2-isopropyl-6-methyl-5-phenylethynylpyrimidin-4-yl)-amino]-N-(4-chlorobenzyl)-2-phenylacetamide



General procedure using **IV.6** (800 mg, 1.36 mmol), phenylacetylene (180 μ L, 1.63 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (47 mg, 0.07 mmol), CuI (14 mg, 0.07 mmol) and diisopropylethylamine (230 μ L, 1.36 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.10** as a yellow oil.

Yield 59 % (452 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether)

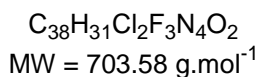
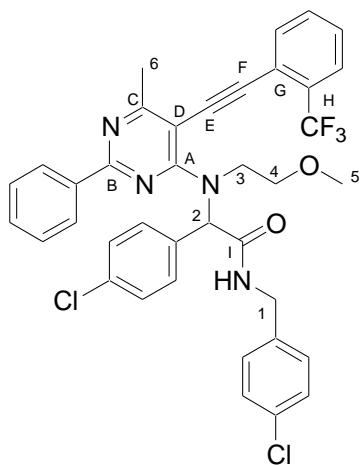
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.56-7.49 (br s, 1H, NH), 7.49-7.43 (m, 2H, H-ar), 7.42-7.30 (m, 8H, H-ar), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 6.35 (s, 1H, H-2), 4.54-4.43 (m, 2H, H-1), 3.90-3.73 (m, 2H, H-3), 2.90 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-8), 2.66 (s, 3H, H-7), 1.57-1.44 (m, 1H, H-4a), 1.43-1.30 (m, 1H, H-4b), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-9), 1.14-1.10 (m, 2H, H-5), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-9), 0.73 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.8 (C_B), 171.2 (C_C), 171.0 (C_G), 162.5 (C_A), 137.1 (Q_{Ar}), 136.5 (Q_{Ar}), 133.7 (Q_{Ar}), 131.4 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 123.5 (Q_{Ar}), 101.2 (C_F), 100.4 (C_D), 84.9 (C_E), 66.7 (C₂), 49.4 (C₃), 43.4 (C₁), 37.9 (C₈), 31.3 (C₄), 24.9 (C₇), 21.9 (C₉), 21.7 (C₉), 20.4 (C₅), 14.1 (C₆).

I.R. (thin film) 1667, 1530, 1493, 1412 cm⁻¹.

HRMS Calculated for [C₃₅H₃₇ClN₄O - C₈H₇ClNO] 396.2440, found 396.2454.

IV.11 : *N*-(4-chlorobenzyl)-2-(4-chlorophenyl)-2-[(2-methoxyethyl)-[6-methyl-2-phenyl-5-(2-trifluoromethylphenylethynyl)-pyrimidin-4-yl]-amino]-acetamide



General procedure using **IV.7** (550 mg, 0.83 mmol), 1-ethynyl-2-trifluoromethylbenzene (140 μ L, 1.00 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (29 mg, 0.04 mmol), CuI (8 mg, 0.04 mmol) and diisopropylethylamine (140 μ L, 0.83 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.11** as a yellow oil.

Yield 76 % (444 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

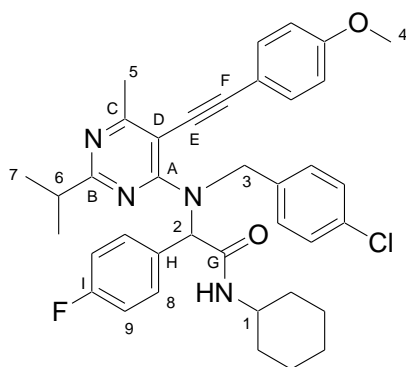
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.93 (br s, 1H, NH), 8.39 (m, 2H, H-ar), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-ar), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-ar), 7.53-7.41 (m, 5H, H-ar), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 6.46 (s, 1H, H-2), 4.57 (dd, J = 14.8, 6.2 Hz, 1H, H-1a), 4.34 (dd, J = 14.8, 4.4 Hz, 1H, H-1b), 3.95-3.83 (m, 2H, H-3a, H-4a), 3.49-3.41 (m, 1H, H-4b), 3.23-3.11 (m, 1H, H-3b), 2.97 (s, 3H, H-5), 2.82 (s, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.4 (C_C), 169.9 (C_I), 164.0 (C_A), 160.9 (C_B), 137.6 (Q_{Ar}), 137.0 (Q_{Ar}), 135.2 (Q_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 134.4 (Q_{Ar}), 133.4 (Q_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 130.9 (C_{Ar}), 130.9 (q, J_{C-F} = 30.0 Hz, C_H), 129.5 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 126.1 (q, J_{C-F} = 5.1 Hz, C_{Ar}), 124.1 (q, J_{C-F} = 273.0 Hz, CF₃), 121.0 (q, J_{C-F} = 2.9 Hz, C_G), 102.0 (C_D), 99.3 (C_F), 89.2 (C_E), 69.9 (C₄), 69.2 (C₂), 59.0 (C₅), 47.9 (C₃), 43.5 (C₁), 24.6 (C₆).

I.R. (thin film) 1670, 1541, 1522, 1490 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₈H₃₁Cl₂F₃N₄O₂ 702.1776, found 702.1786.

IV.12 : 2-((4-chlorobenzyl)-[2-isopropyl-5-(4-methoxyphenylethynyl)-6-methylpyrimidin-4-yl]-amino)-N-cyclohexyl-2-(4-fluorophenyl)-acetamide



$C_{38}H_{40}ClFN_4O_2$
MW = 639.20 g.mol⁻¹

General procedure using **IV.8** (270 mg, 0.43 mmol), 1-ethynyl-4-methoxybenzene (70 μ L, 0.52 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (15 mg, 0.02 mmol), CuI (4 mg, 0.02 mmol) and diisopropylethylamine (80 μ L, 0.43 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) afforded **IV.12** as a yellow oil.

Yield 70 % (192 mg).

R_f 0.3 (60:40 petroleum ether / diethyl ether).

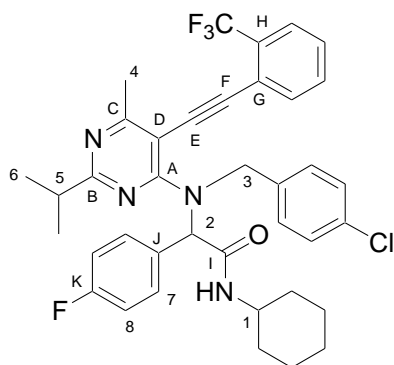
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.30 (dd, $J_{H-H, H-F} = 8.7, 5.3$ Hz, 2H, H-8), 7.18-7.12 (m, 4H, H-ar), 6.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H-ar), 6.93 (t, $J_{H-H} = J_{H-F} = 8.7$ Hz, 2H, H-9), 6.77 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H-ar), 6.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 6.03 (s, 1H, H-2), 5.18 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, H-3a), 4.92 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, H-3b), 3.81 (s, 3H, H-4), 3.80-3.74 (m, 1H, H-1), 2.96 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-6), 2.65 (s, 3H, H-5), 1.93-1.79 (m, 2H, H-Cy), 1.73-1.52 (m, 4H, H-Cy), 1.39-1.24 (m, 2H, H-Cy), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-7), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-7), 1.12-0.94 (m, 2H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.5 (C_B), 170.8 (C_C), 169.5 (C_G), 162.9 (C_A), 162.7 (d, $J_{C-F} = 245.9$ Hz, C_I), 160.2 (C_{OMe}), 138.0 (Q_{Ar}), 133.4 (d, $J_{C-F} = 3.6$ Hz, C_H), 132.7 (C_{Ar}), 131.9 (Q_{Ar}), 131.5 (d, $J_{C-F} = 8.1$ Hz, C₈), 129.1 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 115.7 (d, $J_{C-F} = 21.2$ Hz, C₉), 115.2 (Q_{Ar}), 114.3 (C_{Ar}), 102.3 (C_F), 100.9 (C_D), 83.1 (C_E), 66.4 (C₂), 55.7 (C₄), 51.9 (C₃), 49.0 (C₁), 37.8 (C₆), 33.4 (C_{Cy}), 33.3 (C_{Cy}), 25.9 (C_{Cy}), 25.2 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}), 24.5 (C₅), 21.9 (C₇), 21.7 (C₇).

I.R. (thin film) 1668, 1604, 1530, 1508 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₈H₄₀ClFN₄O₂ 638.2824, found 638.2820.

IV.13 : 2-[(4-chlorobenzyl)-[2-isopropyl-6-methyl-5-(2-trifluoromethylphenylethynyl)-pyrimidin-4-yl]-amino]-N-cyclohexyl-2-(4-fluorophenyl)-acetamide



$C_{38}H_{37}ClF_4N_4O$
MW = 677.17 g.mol⁻¹

General procedure using **IV.8** (240 mg, 0.38 mmol), 1-ethynyl-2-trifluoromethylbenzene (70 μ L, 0.45 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (14 mg, 0.02 mmol), CuI (4 mg, 0.02 mmol) and diisopropylethylamine (70 μ L, 0.38 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.13** (190 mg, 0.28 mmol) as a colorless oil.

Yield 74 % (190 mg).

R_f 0.6 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

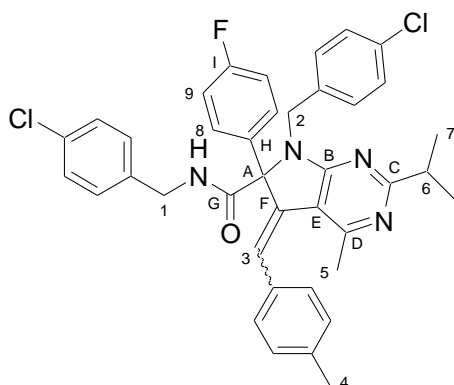
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.64 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H-ar), 7.39-7.34 (m, 2H, H-ar), 7.30 (dd, J_{H-H} , J_{H-F} = 8.6, 5.3 Hz, 2H, H-7), 7.13-7.05 (m, 4H, H-ar), 6.93 (t, J_{H-H} = J_{H-F} = 8.6 Hz, 2H, H-8), 6.81 (d, J = 6.8 Hz, 1H, H-ar), 6.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H, NH), 6.01 (s, 1H, H-2), 5.28 (d, J = 17.1 Hz, 1H, H-3a), 4.84 (d, J = 17.1 Hz, 1H, H-3b), 3.81-3.70 (m, 1H, H-1), 2.99 (sept., J = 6.8 Hz, 1H, H-5), 2.64 (s, 3H, H-4), 1.88-1.77 (m, 2H, H-Cy), 1.71-1.54 (m, 4H, H-Cy), 1.40-1.25 (m, 2H, H-Cy), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-6), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-6), 1.08-0.97 (m, 2H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.4 (C_B), 171.8 (C_C), 169.3 (C_I), 163.4 (C_A), 162.9 (d, J_{C-F} = 246.6 Hz, C_K), 137.8 (Q_{Ar}), 133.7 (C_{Ar}), 132.8 (Q_{Ar}), 131.7 (d, J_{C-F} = 8.1 Hz, C₇), 130.8 (q, J_{C-F} = 30.7 Hz, C_H), 129.5 (d, J_{C-F} = 3.7 Hz, C_J), 129.0 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 126.2 (q, J_{C-F} = 5.1 Hz, C_{Ar}), 124.0 (q, J_{C-F} = 273.7 Hz, CF₃), 121.2 (q, J_{C-F} = 2.9 Hz, C_G), 115.8 (d, J_{C-F} = 22.7 Hz, C₈), 99.7 (C_D), 97.6 (C_F), 90.0 (C_E), 66.3 (C₂), 52.0 (C₃), 49.0 (C₁), 37.9 (C₅), 33.2 (C_{Cy}), 25.8 (C_{Cy}), 25.2 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}), 24.4 (C₄), 21.9 (C₆), 21.7 (C₆).

I.R. (thin film) 1653, 1526, 1491, 1432 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₈H₃₇ClF₄N₄O 676.2592, found 676.2575.

IV.14 : 7-(4-chlorobenzyl)-6-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-4-methyl-5-(4-methylbenzylidene)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid 4-chlorobenzamide



$C_{39}H_{35}Cl_2FN_4O$
MW = 665.63 g.mol⁻¹

Z isomer :

General procedure using Sonogashira adduct **IV.9** (160 mg, 0.23 mmol) and DBU (4 μ L, 0.02 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) afforded **IV.14** as a colorless oil.

Yield 84 % (135 mg).

R_f 0.3 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.57 (dd, $J_{H-H, H-F}$ = 9.0, 5.3 Hz, 2H, H-8), 7.18-7.13 (m, 4H, H-ar), 7.11-7.08 (m, 4H, H-ar), 6.89-6.79 (m, 7H, H-9, H-ar, H-3), 6.40 (t, J = 5.6 Hz, 1H, NH), 4.69 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H-2a), 4.51 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H-2b), 4.29 (dd, J = 14.9, 6.7 Hz, 1H, H-1a), 3.87 (dd, J = 14.9, 5.1 Hz, 1H, H-1b), 3.06 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-6), 2.70 (s, 3H, H-5), 2.23 (s, 3H, H-4), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-7), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-7).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 175.5 (C_C), 167.8 (C_G), 165.3 (C_B), 162.8 (d, J_{C-F} = 251.0 Hz, C_I), 157.2 (C_D), 138.5 (C_F), 138.0 (Q_{Ar}), 136.9 (Q_{Ar}), 136.1 (Q_{Ar}), 133.7 (Q_{Ar}), 133.1 (Q_{Ar}), 133.0 (d, J_{C-F} = 3.3 Hz, C_H), 131.9 (Q_{Ar}), 131.6 (d, J_{C-F} = 8.1 Hz, C₈), 130.4 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.7 (C₃), 128.3 (C_{Ar}), 115.3 (d, J_{C-F} = 21.2 Hz, C₉), 112.8 (C_E), 75.9 (C_A), 44.8 (C₂), 43.6 (C₁), 37.9 (C₆), 24.2 (C₅), 22.1 (C₇), 22.0 (C₇), 21.6 (C₄).

E isomer :

General procedure using Sonogashira adduct **IV.9** (160 mg, 0.23 mmol) and *t*BuOK (3 mg, 0.02 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.14** as a colorless oil.

Yield 75 % (120 mg).

R_f 0.4 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

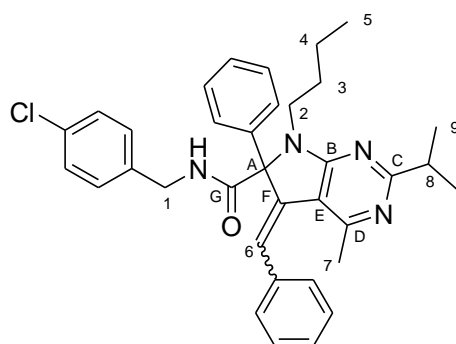
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.39 (dd, $J_{H-H, H-F}$ = 8.9, 5.2 Hz, 2H, H-8), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 7.17-7.12 (m, 6H, H-ar), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-ar), 7.03 (t, $J_{H-H} = J_{H-F} = 8.9$ Hz, 2H, H-9), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 6.71 (s, 1H, H-3), 6.42 (t, J = 5.9 Hz, 1H, NH), 4.63 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-2a), 4.37 (dd, J = 15.0, 6.3 Hz, 1H, H-1a), 4.28 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-2b), 4.13 (dd, J = 15.0, 5.6 Hz, 1H, H-1b), 3.06 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-6), 2.37 (s, 3H, H-4), 1.78 (s, 3H, H-5), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-7), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-7).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 175.7 (C_C), 170.6 (C_G), 168.4 (C_B), 163.0 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 243.0 Hz, C_I), 158.5 (C_D), 138.2 (C_F), 138.1 (Q_{Ar}), 137.2 (Q_{Ar}), 136.4 (Q_{Ar}), 135.2 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 3.5 Hz, C_H), 134.8 (Q_{Ar}), 133.8 (Q_{Ar}), 133.7 (Q_{Ar}), 132.0 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 8.1 Hz, C₈), 130.6 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 129.0 (C₃), 115.8 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 21.5 Hz, C₉), 111.5 (C_E), 80.9 (C_A), 46.0 (C₂), 43.5 (C₁), 37.8 (C₆), 25.7 (C₅), 22.2 (C₇), 22.0 (C₇), 21.8 (C₄).

I.R. (thin film) 1670, 1569, 1506, 1493 cm⁻¹.

HRMS Calculated for [C₃₉H₃₅Cl₂FN₄O - C₈H₇ClNO] 496.1956, found 496.1958.

IV.15 : 5-benzylidene-7-butyl-N-(4-chlorobenzyl)-2-isopropyl-4-methyl-6-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide



Z isomer :

General procedure using Sonogashira adduct **IV.10** (220 mg, 0.39 mmol) and DBU (6 μL , 0.04 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) afforded **IV.15** as a colorless oil.

Yield 73 % (160 mg).

R_f 0.4 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

C₃₅H₃₇ClN₄O
MW = 565.15 g.mol⁻¹

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.59-7.54 (m, 2H, H-ar), 7.26-7.18 (m, 5H, H-ar), 7.16 (s, 1H, H-6), 7.14-7.08 (m, 1H, H-ar), 7.07-7.02 (m, 2H, H-ar), 7.01-6.94 (m, 4H, H-ar), 6.49 (t, J = 5.6 Hz, 1H, NH), 4.48 (dd, J = 14.9, 6.6 Hz, 1H, H-1a), 4.21 (dd, J = 14.9, 5.4 Hz, 1H, H-1b), 3.42-3.26 (m, 2H, H-2), 3.03 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-8), 2.68 (s, 3H, H-7), 1.43-1.35 (m, 1H, H-3a), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-9), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-9), 1.19-1.00 (m, 3H, H-3b, H-4), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-5).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 175.6 (C_C), 168.3 (C_G), 165.5 (C_B), 156.8 (C_D), 139.4 (C_F), 137.6 (Q_{Ar}), 136.6 (Q_{Ar}), 135.2 (Q_{Ar}), 133.7 (Q_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.6 (C₆), 128.5 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 113.0 (C_E), 77.1 (C_A), 43.7 (C₁), 42.5 (C₂), 37.9 (C₈), 29.9 (C₃), 24.1 (C₇), 22.2 (C₉), 22.0 (C₉), 20.5 (C₄), 14.1 (C₅).

E isomer :

General procedure using Sonogashira adduct **IV.10** (230 mg, 0.41 mmol) and *t*BuOK (5 mg, 0.04 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) afforded **IV.15** as a colorless oil.

Yield 65 % (149 mg).

R_f 0.3 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

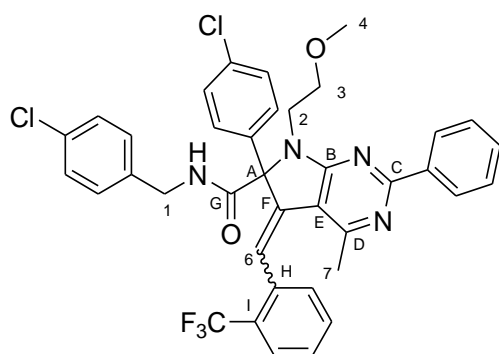
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.47-7.42 (m, 2H, H-ar), 7.41-7.32 (m, 5H, H-ar), 7.30-7.27 (m, 1H, H-ar), 7.23-7.17 (m, 4H, H-ar), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-ar), 6.82 (s, 1H, H-6), 6.77 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, NH), 4.62 (dd, $J = 15.1, 6.5$ Hz, 1H, H-1a), 4.46 (dd, $J = 15.1, 5.8$ Hz, 1H, H-1b), 3.51-3.41 (m, 1H, H-2a), 3.20-3.11 (m, 1H, H-2b), 3.00 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-8), 1.74 (s, 3H, H-7), 1.49-1.35 (m, 1H, H-3a), 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-9), 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-9), 1.18-1.07 (m, 2H, H-4), 0.94-0.80 (m, 1H, H-3b), 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-5).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 175.7 (C_C), 171.2 (C_G), 168.3 (C_B), 157.9 (C_D), 139.9 (Q_{Ar}), 138.5 (C_F), 138.2 (Q_{Ar}), 136.9 (Q_{Ar}), 133.8 (Q_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 111.8 (C_E), 81.4 (C_A), 43.6 (C_2), 43.4 (C_1), 37.7 (C_8), 30.0 (C_3), 25.6 (C_7), 22.2 (C_9), 21.8 (C_9), 20.6 (C_4), 14.0 (C_5).

I.R. (thin film) 1670, 1568, 1541, 1507, 1491 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O}$ 564.2656, found 564.2674.

IV.16 : *N*-(4-chlorobenzyl)-6-(4-chlorophenyl)-7-(2-methoxyethyl)-4-methyl-2-phenyl-5-(2-(trifluoromethyl)benzylidene)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide



$\text{C}_{38}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$
MW = 703.58 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Z isomer :

General procedure using Sonogashira adduct **IV.11** (195 mg, 0.28 mmol) and DBU (4 μL , 0.03 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 40:60) afforded **IV.16** as a colorless oil.

Yield 59 % (115 mg).

R_f 0.2 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.48-8.43 (m, 2H, H-ar), 8.02 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, NH), 7.55 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-ar), 7.52-7.46 (m, 3H, H-ar), 7.43 (s, 1H, H-5), 7.31-7.21 (m, 6H, H-ar), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-ar), 7.09 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-ar), 6.83 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-ar), 4.37 (dd, $J = 15.6, 5.6$ Hz, 1H, H-1a), 4.32 (dd, $J = 15.6, 4.8$ Hz, 1H, H-1b), 4.30-4.23 (m, 1H, H-3a), 3.47-3.35 (m, 1H, H-3b, H-2a), 3.08 (s, 3H, H-4), 3.07-2.99 (m, 1H, H-2b), 2.78 (s, 3H, H-6).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 167.5 (C_G), 167.3 (C_B), 163.9 (C_C), 158.5 (C_D), 140.3 (C_F), 138.2 (Q_{Ar}), 137.8 (Q_{Ar}), 136.9 (Q_{Ar}), 134.7 (Q_{Ar}), 134.6 (q, $J_{C-F} = 2.2$ Hz, C_H), 133.6 (Q_{Ar}), 131.0 (C_{Ar}), 131.0 (C_{Ar}), 130.6 (C_{Ar}), 130.4 (C_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.1 (q, $J_{C-F} = 29.3$ Hz, C_I), 127.6 (C_{Ar}), 125.7 (q, $J_{C-F} = 5.1$ Hz, C_{Ar}), 125.4 (C_5), 124.8 (q, $J_{C-F} = 273.7$ Hz, CF_3), 114.3 (C_E), 77.8 (C_A), 69.2 (C_3), 58.9 (C_4), 43.8 (C_1), 44.0 (C_2), 24.2 (C_6).

E isomer :

General procedure using Sonogashira adduct **IV.11** (180 mg, 0.26 mmol) and *t*BuOK (3 mg, 0.03 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) afforded **IV.16** as a colorless oil.

Yield 72 % (130 mg).

R_f 0.4 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

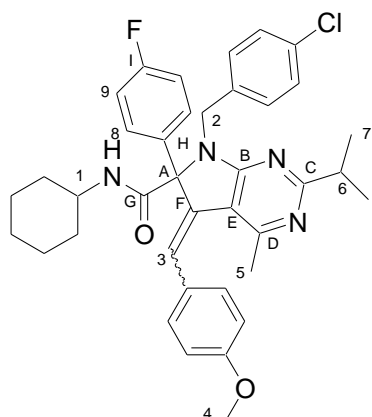
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.40-8.34 (m, 2H, H-ar), 7.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-ar), 7.52-7.40 (m, 6H, H-5, H-ar), 7.37-7.29 (m, 4H, NH, H-ar), 7.27-7.18 (m, 6H, H-ar), 4.69 (dd, *J* = 14.1, 5.5 Hz, 1H, H-1a), 4.64-4.41 (br s, 1H, H-3a), 4.36 (dd, *J* = 14.1, 4.6 Hz, 1H, H-1b), 3.60-3.53 (m, 1H, H-3b), 3.52-3.34 (m, 1H, H-2a), 3.31-3.19 (m, 4H, H-2a, H-4), 1.61 (s, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.5 (C_G), 167.3 (C_B), 164.2 (C_C), 158.5 (C_D), 137.9 (C_F), 137.5 (Q_{Ar}), 137.3 (Q_{Ar}), 134.9 (Q_{Ar}), 134.6 (Q_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 131.1 (C_{Ar}), 131.0 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 129.4 (q, *J*_{C-F} = 29.3 Hz, C_I), 129.2 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.5 (q, *J*_{C-F} = 2.9 Hz, C_H), 127.6 (C_{Ar}), 125.7 (q, *J*_{C-F} = 5.1 Hz, C_{Ar}), 125.4 (C₅), 124.8 (q, *J*_{C-F} = 273.7 Hz, CF₃), 114.3 (C_E), 77.7 (C_A), 69.5 (C₃), 59.2 (C₄), 43.7 (C₁), 44.9 (C₂), 24.9 (C₆).

I.R. (thin film) 1682, 1566, 1490, 1388 cm⁻¹.

HRMS Calculated for [C₃₈H₃₁Cl₂F₃N₄O₂ - C₈H₇ClNO] 534.1560, found 534.1557.

IV.17 : 7-(4-chlorobenzyl)-6-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-5-(4-methoxybenzylidene)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid cyclohexylamide



C₃₈H₄₀ClFN₄O₂
MW = 639.20 g.mol⁻¹

Z isomer :

General procedure using Sonogashira adduct **IV.12** (65 mg, 0.1 mmol) and DBU (2 μL, 0.01 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) afforded **IV.17** as a colorless oil.

Yield 66 % (43 mg).

R_f 0.4 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.56 (dd, *J*_{H-H, H-F} = 8.9, 5.4 Hz, 2H, H-8), 7.13 (s, 1H, H-3), 7.12-7.05 (m, 4H, H-ar), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-ar), 6.83 (t, *J*_{H-H} = *J*_{H-F} = 8.9 Hz, 2H, H-9), 6.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-ar), 6.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, NH), 4.67 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-2a), 4.49 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-2b), 3.75 (s, 3H, H-4), 3.45-3.56 (m, 1H, H-1), 3.05 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-6), 2.71 (s, 3H,

H-5), 1.61-1.47 (m, 6H, H-Cy), 1.33 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-7), 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-7), 1.29-0.67 (m, 4H, H-Cy).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 175.1 (C_C), 166.8 (C_G), 165.2 (C_B), 162.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 248.8$ Hz, C_I), 159.7 (C_{OMe}), 156.6 (C_D), 137.2 (C_F), 136.6 (Q_{Ar}), 133.0 (Q_{Ar}), 132.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz, C_H), 131.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz, C_8), 131.6 (C_{Ar}), 130.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_3), 128.3 (C_{Ar}), 127.5 (Q_{Ar}), 115.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.2$ Hz, C_9), 113.7 (C_{Ar}), 113.3 (C_E), 76.3 (C_A), 55.7 (C_4), 49.2 (C_1), 44.9 (C_2), 37.9 (C_6), 32.7 (C_{Cy}), 32.4 (C_{Cy}), 25.7 (C_{Cy}), 25.0 (C_{Cy}), 24.9 (C_{Cy}), 24.1 (C_5), 22.1 (C_7).

E isomer :

General procedure using Sonogashira adduct **IV.12** (65 mg, 0.1 mmol) and *t*BuOK (2 mg, 0.01 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) afforded **IV.17** as a colorless oil.

Yield 43 % (28 mg).

R_f 0.4 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

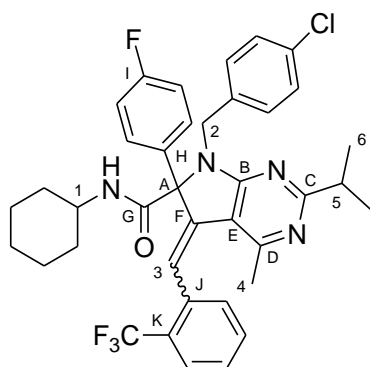
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.37 (dd, $J_{\text{H-H}}, J_{\text{H-F}} = 8.8, 5.3$ Hz, 2H, H-8), 7.25-7.19 (m, 4H, H-ar), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-ar), 7.02 (t, $J_{\text{H-H}} = J_{\text{H-F}} = 8.8$ Hz, 2H, H-9), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-ar), 6.64 (s, 1H, H-3), 6.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 4.64 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H-2a), 4.27 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H-2b), 3.82 (s, 3H, H-4), 3.72-3.62 (m, 1H, H-1), 3.05 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-6), 1.80 (s, 3H, H-5), 1.77-1.47 (m, 2H, H-Cy), 1.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-7), 1.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-7), 1.30-1.19 (m, 4H, H-Cy), 0.97-0.65 (m, 4H, H-Cy).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 175.5 (C_C), 169.4 (C_G), 168.4 (C_B), 162.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 248.8$ Hz, C_I), 159.4 (C_{OMe}), 158.1 (C_D), 137.7 (C_F), 137.6 (Q_{Ar}), 135.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.6$ Hz, C_H), 133.7 (Q_{Ar}), 132.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz, C_8), 130.7 (C_{Ar}), 130.4 (Q_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 129.0 (Q_{Ar}), 128.4 (C_3), 115.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.2$ Hz, C_9), 114.1 (C_{Ar}), 111.6 (C_E), 81.0 (C_A), 55.7 (C_4), 48.9 (C_1), 46.1 (C_2), 37.9 (C_6), 32.7 (C_{Cy}), 32.6 (C_{Cy}), 25.8 (C_5), 25.6 (C_{Cy}), 24.9 (C_{Cy}), 24.8 (C_{Cy}), 22.2 (C_7), 22.0 (C_7).

I.R. (thin film) 1670, 1603, 1574, 1508 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{ClFN}_4\text{O}_2$ 638.2824, found 638.2824.

IV.18 : 7-(4-chlorobenzyl)-*N*-cyclohexyl-6-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-4-methyl-5-(2-(trifluoromethyl)benzylidene)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide



$C_{38}H_{37}ClF_4N_4O$
 MW = 677.17 g.mol⁻¹

Z isomer :

General procedure using Sonogashira adduct **IV.13** (200 mg, 0.30 mmol) and DBU (5 μ L, 0.03 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 80:20) afforded **IV.18** as a colorless oil.

Yield 61 % (123 mg).

R_f 0.7 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-ar), 7.32 (s, 1H, H-3), 7.28-7.19 (m, 5H, H-7, H-ar), 7.19-7.11 (m, 4H, H-ar), 6.75 (t, $J_{H-H} = J_{H-F} = 8.7$ Hz, 2H, H-8), 5.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H, NH), 4.68 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H-2a), 4.24 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H-2b), 3.45-3.34 (m, 1H, H-1), 3.11 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-5), 2.67 (s, 3H, H-4), 1.71-1.51 (m, 4H, H-Cy), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-6), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-6), 1.34-0.99 (m, 4H, H-Cy), 0.93-0.80 (m, 1H, H-Cy), 0.80-0.69 (m, 1H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 176.0 (C_C), 166.7 (C_G), 166.1 (C_B), 162.6 (d, $J_{C-F} = 248.8$ Hz, C_I), 158.5 (C_D), 141.4 (C_F), 136.9 (Q_{Ar}), 134.1 (q, $J_{C-F} = 2.2$ Hz, C_J), 133.4 (Q_{Ar}), 133.0 (d, $J_{C-F} = 2.9$ Hz, C_H), 131.4 (d, $J_{C-F} = 8.1$ Hz, C₇), 131.3 (C_{Ar}), 130.7 (C_{Ar}), 130.6 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.1 (q, $J_{C-F} = 29.3$ Hz, C_K), 127.9 (C_{Ar}), 126.0 (q, $J_{C-F} = 5.1$ Hz, C_{Ar}), 124.4 (q, $J_{C-F} = 274.4$ Hz, CF₃), 123.9 (C₃), 115.0 (d, $J_{C-F} = 21.2$ Hz, C₈), 76.5 (C_A), 49.5 (C₁), 45.0 (C₂), 38.0 (C₅), 32.6 (C_{Cy}), 32.5 (C_{Cy}), 25.7 (C_{Cy}), 25.0 (C_{Cy}), 25.0 (C_{Cy}), 23.8 (C₄), 22.2 (C₆), 22.1 (C₆).

E isomer :

General procedure using Sonogashira adduct **IV.13** (200 mg, 0.30 mmol) and tBuOK (4 mg, 0.03 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.18** as a colorless oil.

Yield 83 %.

R_f 0.6 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-ar), 7.50 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-ar), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-ar), 7.36 (dd, $J_{H-H, H-F} = 8.9, 5.2$ Hz, 2H, H-7), 7.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H-ar), 7.19-7.05 (m, 5H, H-3, H-ar), 7.00 (t, $J_{H-H} = J_{H-F} = 8.9$ Hz, 2H, H-8), 6.55-6.19 (br s, 1H, NH), 5.09-4.71 (br s, 1H, H-2a), 4.64 (d, J = 15.0 Hz, 1H, H-2b), 3.88-3.70 (m, 1H, H-1), 3.00 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-5), 2.11-1.95 (m, 1H, H-Cy), 1.81-1.59 (m, 4H, H-Cy), 1.48 (s, 3H, H-4), 1.42-1.36 (m, 2H, H-Cy), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-6), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-6), 1.22-1.05 (m, 2H, H-Cy), 1.04-0.81 (m, 1H, H-Cy).

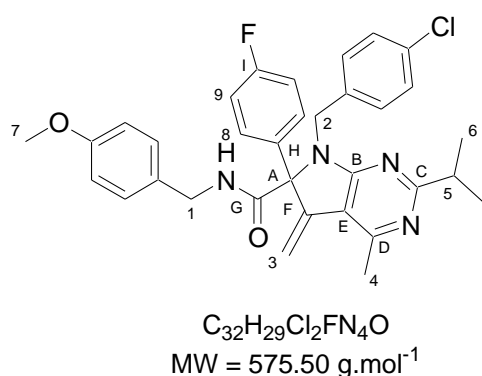
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 176.7 (C_C), 168.7 (C_G), 166.2 (C_B), 163.2 (d, $J_{C-F} = 248.1$ Hz, C_I), 157.3 (C_D), 137.7 (C_F), 136.8 (Q_{Ar}), 135.1 (d, $J_{C-F} = 2.2$ Hz, C_J), 133.2 (Q_{Ar}), 132.6 (d, $J_{C-F} = 2.9$ Hz, C_H), 132.4 (C_{Ar}), 132.1 (d, $J_{C-F} = 8.1$ Hz, C₇), 132.0 (C_{Ar}), 130.8 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.3

(q, $J_{C-F} = 29.3$ Hz, C_K), 126.8 (q, $J_{C-F} = 5.1$ Hz, C_{Ar}), 125.2 (q, $J_{C-F} = 273.0$ Hz, CF_3), 124.0 (C_3), 115.8 (d, $J_{C-F} = 21.2$ Hz, C_8), 110.3 (C_E), 81.0 (C_A), 49.7 (C_1), 46.6 (C_2), 37.9 (C_5), 33.2 (C_{Cy}), 32.8 (C_{Cy}), 25.8 (C_{Cy}), 25.3 (C_{Cy}), 25.0 (C_{Cy}), 24.1 (C_4), 22.2 (C_6), 21.8 (C_6).

I.R. (thin film) 1671, 1574, 1508, 1466, 1406 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $C_{38}H_{37}ClF_4N_4O$ 676.2592, found 676.2589.

IV.19 : 7-(4-chlorobenzyl)-6-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-4-methyl-5-methylene-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid 4-chlorobenzylamide



To a 0.1 M solution of **IV.5** (580 mg, 0.86 mmol) in acetonitrile were successively added 1.2 equiv. of ethynyltrimethylsilane (150 μL , 1.03 mmol), 5 mol % of dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (30 mg, 0.04 mmol), 5 mol % of CuI (9 mg, 0.04 mmol) and 1 equiv. of a diisopropylethylamine (160 μL , 0.86 mmol). The resulting mixture was stirred at 70°C overnight. The solution was filtered under reduced pressure and the filtrate was washed with methanol. The solvent was removed afterwards under reduced pressure and the next step was carried out without any further purification.

To a 0.3 M solution of crude **2g** (0.86 mmol) in methanol was added K_2CO_3 (71 mg, 0.52 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, (60:40) afforded **IV.19** as a colorless oil.

Yield (from **IV.5**) 39 % (178 mg).

R_f 0.4 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.28 (dd, $J_{H-H}, H-F = 8.5, 5.3$ Hz, 2H, H-8), 7.14-7.06 (m, 4H, H-ar), 7.01 (t, $J_{H-H} = J_{H-F} = 8.5$ Hz, 2H, H-9), 6.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-ar), 6.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-ar), 6.37 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, NH), 5.66 (s, 1H, H-3a), 5.44 (s, 1H, H-3b), 4.68 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H-2a), 4.22-4.11 (m, 3H, H-1, H-2b), 3.83 (s, 3H, H-7), 3.07 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-5), 2.55 (s, 3H, H-4), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-6), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-6).

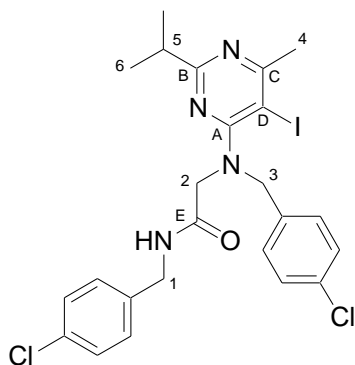
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 176.2 (C_C), 169.9 (C_G), 167.3 (C_B), 162.9 (d, $J_{C-F} = 248.8$ Hz, C_I), 159.5 (C_{OMe}), 159.1 (C_D), 146.7 (C_F), 137.2 (Q_{Ar}), 135.8 (d, $J_{C-F} = 2.9$ Hz, C_H), 131.4 (d, $J_{C-F} = 8.1$ Hz, C_8), 130.4 (C_{Ar}), 129.7 (Q_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 115.8 (d, $J_{C-F} = 21.6$ Hz, C_9), 114.4 (C_{Ar}), 112.4 (C_3), 111.0 (C_E), 79.1 (C_A), 55.7 (C_7), 45.8 (C_2), 43.9 (C_1), 38.1 (C_5), 23.2 (C_4), 22.2 (C_6).

I.R. (thin film) 1671, 1575, 1508, 1458 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $C_{33}H_{32}ClFN_4O_2$ 570.2198, found 570.2180.

B. Formaldehyde derived substrates :

IV.20 : *N*-(4-chlorobenzyl)-2-[(4-chlorobenzyl)-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino]-acetamide



$C_{24}H_{25}Cl_2IN_4O$
MW = 583.29 g.mol⁻¹

General procedure using formaldehyde (85 μ L, 1.0 mmol), *p*-chlorobenzylamine (120 μ L, 1.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (130 μ L, 1.0 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (280 mg, 1.0 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) afforded **IV.20** as a colorless oil.

Yield 64 % (375 mg).

R_f 0.4 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

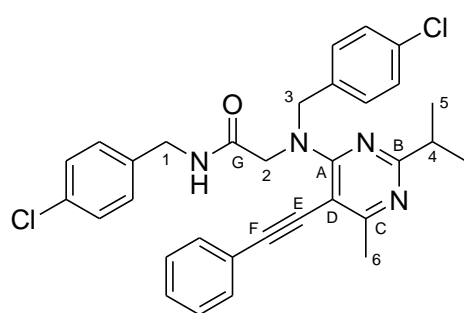
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.30-7.21 (m, 6H, H-ar), 7.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 7.02 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 4.63 (s, 2H, H-3), 4.39 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-1), 4.06 (s, 2H, H-2), 2.97 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-5), 2.69 (s, 3H, H-4), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.7 (C_B), 171.8 (C_C), 169.9 (C_E), 166.7 (C_A), 136.9 (Q_{Ar}), 135.5 (Q_{Ar}), 133.9 (Q_{Ar}), 133.8 (Q_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 84.6 (C_D), 56.0 (C₃), 54.2 (C₂), 43.0 (C₁), 37.0 (C₅), 30.7 (C₄), 22.0 (C₆).

I.R. (thin film) 1667, 1538, 1509, 1445 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₄H₂₅Cl₂IN₄O 582.0450, found 582.0441.

IV.21 : *N*-(4-chlorobenzyl)-2-[(4-chlorobenzyl)-(2-isopropyl-6-methyl-5-phenylethynylpyrimidin-4-yl)-amino]-acetamide



$C_{32}H_{30}Cl_2N_4O$
MW = 557.51 g.mol⁻¹

General procedure using **IV.20** (580 mg, 1.0 mmol), phenylacetylene (130 μ L, 1.2 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (35 mg, 0.05 mmol), CuI (10 mg, 0.05 mmol) and diisopropylethylamine (170 μ L, 1.0 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) afforded **IV.21** as a colorless oil.

Yield 75 % (420 mg).

R_f 0.3 (60:40 petroleum ether / diethyl ether).

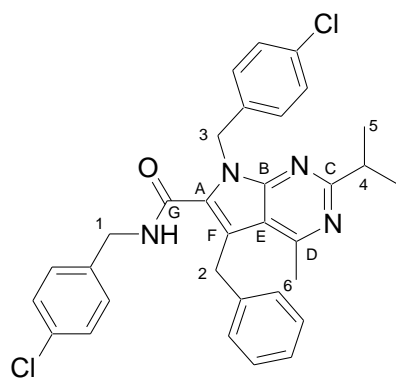
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.28-7.19 (m, 9H, H-ar), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-ar), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H-ar), 6.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H, NH), 5.19 (s, 2H, H-3), 4.36 (d, J = 6.1 Hz, 2H, H-1), 4.31 (s, 2H, H-2), 2.95 (sept, J = 6.8 Hz, 1H, H-4), 2.63 (s, 3H, H-6), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6H, H-5).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.3 (C_B), 171.3 (C_C), 170.0 (C_G), 162.1 (C_A), 136.8 (Q_{Ar}), 136.4 (Q_{Ar}), 133.8 (Q_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 123.0 (Q_{Ar}), 101.9 (C_F), 98.4 (C_D), 84.2 (C_E), 53.5 (C₃), 53.4 (C₂), 43.2 (C₁), 37.8 (C₄), 24.5 (C₆), 21.9 (C₅).

I.R. (thin film) 1667, 1533, 1490, 1406 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₂H₃₀Cl₂N₄O 556.1797, found 556.1808.

IV.22 : 5-benzyl-7-(4-chlorobenzyl)-2-isopropyl-4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid 4-chlorobenzamide



C₃₂H₃₀Cl₂N₄O
MW = 557.51 g.mol⁻¹

General procedure using Sonogashira adduct **IV.21** (100 mg, 0.18 mmol) and sodium hydride (10 mg, 0.4 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 80:20) afforded **IV.22** as a colorless oil.

Yield 90 % (90 mg).

R_f 0.4 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

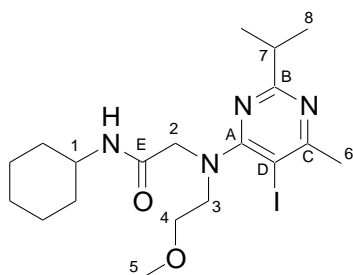
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.28-7.17 (m, 9H, H-ar), 6.96 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H-ar), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 5.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H, NH), 5.77 (s, 2H, H-3), 4.39-4.31 (m, 4H, H-1, H-2), 3.27 (sept, J = 6.8 Hz, 1H, H-4), 2.60 (s, 3H, H-6), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 6H, H-5).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 170.8 (C_C), 162.0 (C_G), 161.7 (C_D), 152.5 (C_B), 139.8 (C_A), 137.1 (Q_{Ar}), 136.1 (Q_{Ar}), 133.9 (Q_{Ar}), 133.7 (Q_{Ar}), 130.4 (Q_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 114.6 (C_E), 114.1 (C_F), 45.4 (C₃), 43.4 (C₁), 37.9 (C₄), 31.8 (C₂), 22.9 (C₆), 22.5 (C₅).

I.R. (thin film) 1635, 1542, 1492, 1440 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₂H₃₀Cl₂N₄O 556.1797, found 556.1794.

IV.23 : N-cyclohexyl-2-[(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-(2-methoxyethyl)-amino]-acetamide



$C_{19}H_{31}IN_4O_2$
MW = 474.38 g.mol⁻¹

General procedure using formaldehyde (130 μ L, 1.5 mmol), 2-methoxyethylamine (140 μ L, 1.5 mmol), cyclohexylisocyanide (200 μ L, 1.5 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methyl-pyrimidin-4-ol (435 mg, 1.5 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 40:60) afforded **IV.23** as a colorless oil.

Yield 30 % (215 mg).

R_f 0.4 (30:70 petroleum ether / diethyl ether).

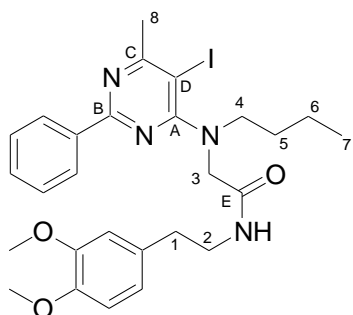
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH), 3.98 (s, 2H, H-2), 3.93-3.82 (m, 1H, H-1), 3.68-3.64 (m, 2H, H-3), 3.60-3.56 (m, 2H, H-4), 3.33 (s, 3H, H-5), 3.03 (sept, J = 6.8 Hz, 1H, H-7), 2.69 (s, 3H, H-6), 2.00-1.92 (m, 2H, H-Cy), 1.79-1.61 (m, 4H, H-Cy), 1.46-1.32 (m, 2H, H-Cy), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6H, H-8), 1.26-1.15 (m, 2H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.8 (C_B), 171.1 (C_C), 169.0 (C_E), 166.6 (C_A), 83.2 (C_D), 70.6 (C₄), 59.2 (C₅), 58.5 (C₂), 52.2 (C₃), 48.6 (C₁), 37.0 (C₇), 33.4 (C_{Cy}), 31.0 (C₆), 26.1 (C_{Cy}), 23.4 (C_{Cy}), 22.1 (C₈).

I.R. (thin film) 1656, 1534, 1508, 1460 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₁₉H₃₁IN₄O₂ 474.1492, found 474.1497.

IV.24 : 2-[butyl-(5-iodo-6-methyl-2-phenylpyrimidin-4-yl)-amino]-N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-acetamide



$C_{24}H_{35}IN_4O_3$
MW = 554.46 g.mol⁻¹

General procedure using formaldehyde (85 μ L, 1.0 mmol), butylamine (100 μ L, 1.0 mmol), 4-(2-isocyanoethyl)-1,2-dimethoxybenzene (191 mg, 1.0 mmol) and 5-iodo-2-phenyl-6-methylpyrimidin-4-ol (320 mg, 1.0 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 40:60) afforded **IV.24** as a colorless oil.

Yield 33 % (185 mg).

R_f 0.4 (30:70 petroleum ether / diethyl ether).

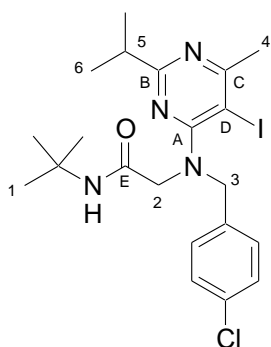
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.42-8.35 (m, 2H, H-ar), 7.50-7.43 (m, 3H, H-ar), 6.83 (t, J = 5.8 Hz, 1H, NH), 6.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-ar), 6.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H-ar), 6.54 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H, H-ar), 4.20 (s, 2H, H-3), 3.84 (s, 3H, H-OMe), 3.79 (s, 3H, H-OMe), 3.58 (dd, J = 12.7, 6.8 Hz, 2H, H-2), 3.39-3.32 (m, 2H, H-4), 2.75 (s, 3H, H-8), 2.71 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H-1), 1.65-1.53 (m, 2H, H-5), 1.33-1.20 (m, 2H, H-6), 0.91 (t, J = 7.6 Hz, 3H, H-7).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.6 (C_C), 170.5 (C_E), 166.9 (C_A), 162.1 (C_B), 149.4 (C_{OMe}), 147.9 (C_{OMe}), 136.9 (Q_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 131.2 (Q_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 120.8 (C_{Ar}), 111.9 (C_{Ar}), 111.5 (C_{Ar}), 84.3 (C_D), 56.2 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 54.6 (C₃), 53.9 (C₄), 40.2 (C₂), 35.3 (C₁), 30.9 (C₈), 30.1 (C₅), 20.5 (C₆), 14.3 (C₇).

I.R. (thin film) 1668, 1534, 1514, 1456 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₇H₃₃IN₄O₃ 588.1597, found 588.1619.

IV.25 : *N*-tert-butyl-2-[(4-chlorobenzyl)-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino]-acetamide



General procedure using formaldehyde (85 μL, 1.0 mmol), *p*-chlorobenzylamine (120 μL, 1.0 mmol), *tert*-butylisocyanide (110 μL, 1.0 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (280 mg, 1.0 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.25** as a colorless oil.

Yield 27 % (140 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

C₂₁H₂₈ClIN₄O
MW = 514.83 g.mol⁻¹

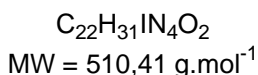
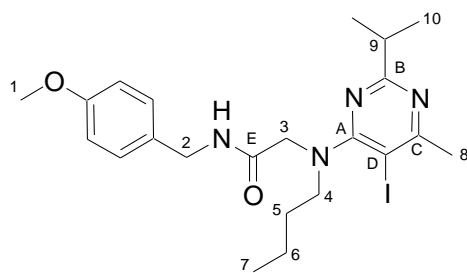
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 6.52 (br s, 1H, NH), 4.62 (s, 2H, H-3), 3.92 (s, 2H, H-2), 3.01 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-5), 2.71 (s, 3H, H-4), 1.34 (s, 9H, H-1), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.7 (C_B), 171.5 (C_C), 168.7 (C_E), 166.9 (C_A), 135.9 (Q_{Ar}), 133.7 (Q_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 84.8 (C_D), 55.8 (C₃), 55.5 (C₂), 51.6 (Q_{tBu}), 37.0 (C₅), 30.7 (C₄), 29.2 (C₁), 22.0 (C₆).

I.R. (thin film) 1671, 1541, 1507, 1456 cm⁻¹.

HRMS Calculated for [C₂₁H₂₈ClIN₄O - C₅H₁₀NO] 414.0234, found 414.0255.

IV.26 : 2-[butyl-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino]-*N*-(4-methoxybenzyl)-acetamide



General procedure using formaldehyde (180 μ L, 2.0 mmol), butylamine (200 μ L, 2.0 mmol), *p*-methoxybenzylisocyanide (300 μ L, 2.0 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2.0 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 50:50) afforded **IV.26** as a colorless oil.

Yield 50 % (510 mg).

R_f 0.3 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

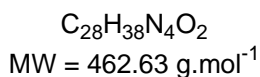
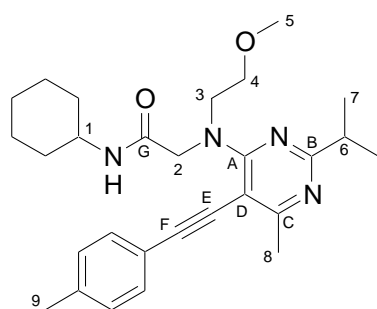
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.16-7.10 (m, 3H, H-ar, NH), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 4.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-2), 4.17 (s, 2H, H-3), 3.80 (s, 3H, H-1), 3.41-3.35 (m, 2H, H-4), 2.97 (sept, *J* = 6.8 Hz, H-9), 2.66 (s, 3H, H-8), 1.65-1.55 (m, 2H, H-5), 1.33-1.25 (m, 2H, H-6), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H-10), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-7).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.4 (C_B), 171.2 (C_C), 170.4 (C_E), 167.0 (C_A), 159.4 (C_{OMe}), 130.5 (Q_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 114.4 (C_{Ar}), 84.0 (C_D), 55.7 (C₁), 54.8 (C₃), 53.5 (C₄), 43.2 (C₂), 37.0 (C₉), 30.8 (C₈), 30.2 (C₅), 22.0 (C₁₀), 20.5 (C₆), 14.3 (C₇).

I.R. (thin film) 1668, 1539, 1513, 1490 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₂H₃₁N₄O₂ 510.1492, found 510.1510.

IV.27 : *N*-Cyclohexyl-2-[(2-isopropyl-6-methyl-5-*p*-tolylethynylpyrimidin-4-yl)-(2-methoxyethyl)-amino]-acetamide



General procedure using **IV.23** (370 mg, 0.80 mmol), 1-ethynyl-4-methylbenzene (120 μ L, 0.96 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (28 mg, 0.04 mmol), CuI (8 mg, 0.04 mmol) and diisopropylethylamine (140 μ L, 0.8 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) afforded **IV.27** as a colorless oil.

Yield 65 % (240 mg).

R_f 0.3 (60:40 petroleum ether / diethyl ether).

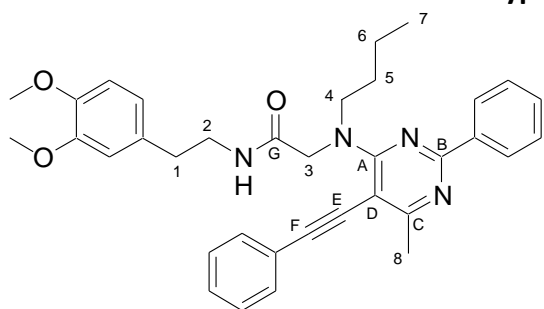
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH), 4.40 (s, 2H, H-2), 3.97 (dd, *J* = 5.3, 5.0 Hz, 2H, H-3), 3.82-3.72 (m, 3H, H-1, H-4), 3.35 (s, 3H, H-5), 3.03 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-6), 2.64 (s, 3H, H-8), 2.39 (s, 3H, H-9), 1.85-1.76 (m, 2H, H-Cy), 1.71-1.53 (m, 4H, H-Cy), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H-7), 1.15-1.00 (m, 4H, H-Cy).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 171.8 (C_B), 170.6 (C_C), 169.3 (C_G), 162.5 (C_A), 139.1 (Q_{Ar}), 131.4 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 120.4 (Q_{Ar}), 101.7 (C_F), 99.5 (C_D), 83.8 (C_E), 71.2 (C_4), 59.2 (C_5), 57.2 (C_2), 51.6 (C_3), 48.5 (C_1), 37.8 (C_6), 33.4 (C_{CY}), 26.0 (C_{CY}), 25.3 (C_{CY}), 24.4 (C_8), 21.9 (C_7), 21.9 (C_9).

I.R. (thin film) 1656, 1534, 1508, 1449, 1416 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$ 462.2995, found 462.2984.

IV.28 : 2-[butyl-(6-methyl-2-phenyl-5-phenylethynylpyrimidin-4-yl)-amino]-N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-acetamide



$\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3$
MW = 562.70 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

General procedure using **IV.24** (470 mg, 0.85 mmol), phenylacetylene (120 μL , 1.02 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (28 mg, 0.04 mmol), CuI (8 mg, 0.04 mmol) and diisopropylethylamine (150 μL , 0.85 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 20:80) afforded **IV.28** as a colorless oil.

Yield 63 % (300 mg).

R_f 0.3 (20:80 petroleum ether / diethyl ether).

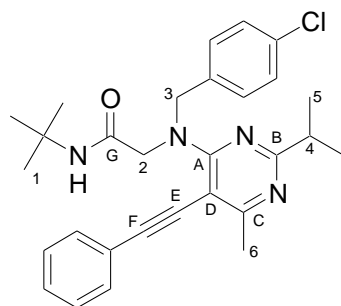
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.44-8.38 (m, 2H, H-ar), 7.55-7.46 (m, 5H, H-ar), 7.42-7.37 (m, 3H, H-ar), 6.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-ar), 6.53 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-ar), 6.51 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, NH), 6.45 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H, H-ar), 4.46 (s, 2H, H-3), 3.85-3.81 (m, 2H, H-4), 3.76 (s, 3H, H-OMe), 3.75 (s, 3H, H-OMe), 3.52 (td, $J = 6.8, 6.0$ Hz, 2H, H-2), 2.75 (s, 3H, H-8), 2.64 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-1), 1.78-1.67 (m, 2H, H-5), 1.38-1.31 (m, 2H, H-6), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-7).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 171.4 (C_C), 170.3 (C_G), 161.4 (C_A), 160.6 (C_B), 149.4 (C_{OMe}), 148.0 (C_{OMe}), 137.9 (Q_{Ar}), 131.4 (C_{Ar}), 131.1 (Q_{Ar}), 131.0 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 123.5 (Q_{Ar}), 120.8 (C_{Ar}), 111.7 (C_{Ar}), 111.3 (C_{Ar}), 101.6 (C_F), 98.7 (C_D), 85.2 (C_E), 56.2 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 54.9 (C_3), 51.5 (C_4), 40.6 (C_2), 35.4 (C_1), 30.6 (C_5), 24.8 (C_8), 20.5 (C_6), 14.3 (C_7).

I.R. (thin film) 1669, 1538, 1517, 1490, 1456 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3$ 562.2944, found 562.2967.

IV.29 : *N*-*tert*-butyl-2-[(4-chlorobenzyl)-(2-isopropyl-6-methyl-5-phenylethynyl)pyrimidin-4-yl]-amino]-acetamide



$C_{29}H_{33}ClN_4O$
MW = 489.05 g.mol⁻¹

General procedure using **IV.25** (110 mg, 0.21 mmol), phenylacetylene (30 μ L, 0.25 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (8 mg, 0.01 mmol), CuI (2 mg, 0.01 mmol) and diisopropylethylamine (40 μ L, 0.21 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.29** as a yellow oil.

Yield 73 % (75 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

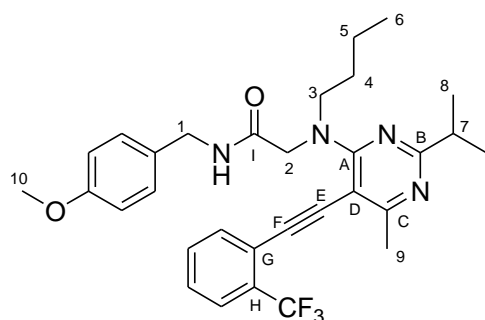
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.33-7.30 (m, 4H, H-ar), 7.29-7.22 (m, 3H, H-ar), 7.07 (d, J = 7.1 Hz, 2H, H-ar), 6.09 (s, 1H, NH), 5.23 (s, 2H, H-3), 4.22 (s, 2H, H-2), 3.03 (sept, J = 6.8 Hz, 1H, H-4), 2.66 (s, 3H, H-6), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H, H-5), 1.29 (s, 9H, H-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.3 (C_B), 171.1 (C_C), 169.0 (C_G), 161.9 (C_A), 136.8 (Q_{Ar}), 133.6 (Q_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 123.2 (C_{Ar}), 101.6 (C_F), 98.0 (C_D), 84.5 (C_E), 54.0 (C₂), 53.4 (C₃), 51.6 (Q_{tBu}), 37.9 (C₄), 29.2 (C₁), 24.5 (C₆), 22.0 (C₅).

I.R. (thin film) 1670, 1538, 1490, 1431 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₉H₃₃ClN₄O 488.2343, found 488.2331.

IV.30 : 2-{butyl-[2-isopropyl-6-methyl-5-(2-trifluoromethylphenylethynyl)-pyrimidin-4-yl]-amino}-*N*-(4-methoxybenzyl)-acetamide



$C_{31}H_{35}F_3N_4O_2$
MW = 552.63 g.mol⁻¹

General procedure using **IV.26** (490 mg, 0.96 mmol), 1-ethynyl-2-trifluoromethylbenzene (160 μ L, 1.2 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (34 mg, 0.05 mmol), CuI (10 mg, 0.05 mmol) and diisopropylethylamine (170 μ L, 0.96 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 50:50) afforded **IV.30** as a colorless oil.

Yield 51 % (270 mg).

R_f 0.3 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

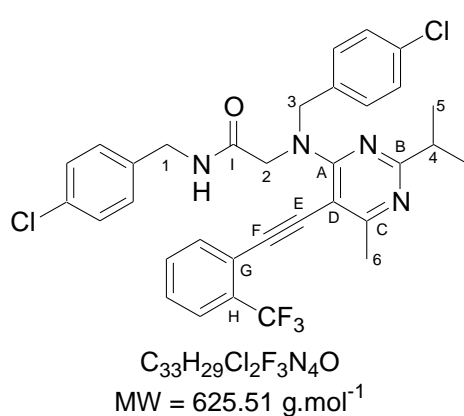
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-ar), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-ar), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-ar), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-ar), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 6.84-6.76 (m, 3H, H-ar, NH), 4.45 (s, 2H, H-2), 4.36 (d, J = 5.8 Hz, 2H, H-1), 3.87-3.79 (m, 2H, H-3), 3.77 (s, 3H, H-10), 2.95 (sept, J = 6.8 Hz, 1H, H-7), 2.60 (s, 3H, H-9), 1.68 (m, 2H, H-4), 1.32-1.23 (m, 2H, H-5), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 6H, H-8), 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H-6).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 172.7 (C_B), 171.6 (C_C), 170.3 (C_I), 161.9 (C_A), 159.4 (C_OMe), 134.0 (C_Ar), 132.1 (C_Ar), 131.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 30.7$ Hz, C_H), 130.4 (Q_Ar), 129.5 (C_Ar), 128.6 (C_Ar), 126.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 5.1$ Hz, C_Ar), 124.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 273.7$ Hz, CF_3), 121.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz, C_G), 114.4 (C_Ar), 97.6 (C_D), 96.4 (C_F), 90.5 (C_E), 55.6 (C_{10}), 54.5 (C_2), 51.4 (C_3), 43.3 (C_1), 37.8 (C_7), 30.5 (C_4), 24.4 (C_9), 21.8 (C_8), 20.4 (C_5), 14.2 (C_6).

I.R. (thin film) 1663, 1537, 1515, 1409 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 552.2712, found 552.2723.

IV.31 : N-(4-chlorobenzyl)-2-((4-chlorobenzyl)-[2-isopropyl-6-methyl-5-(2-trifluoromethylphenylethynyl)-pyrimidin-4-yl]-amino)-acetamide



General procedure using **IV.20** (380 mg, 0.65 mmol), 1-ethynyl-2-trifluoromethylbenzene (130 μL , 0.78 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (23 mg, 0.03 mmol), CuI (7 mg, 0.03 mmol) and diisopropylethylamine (130 μL , 0.65 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 50:50) afforded **IV.31** as a colorless oil.

Yield 64 % (260 mg).

R_f 0.4 (40:60 petroleum ether / diethyl ether).

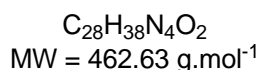
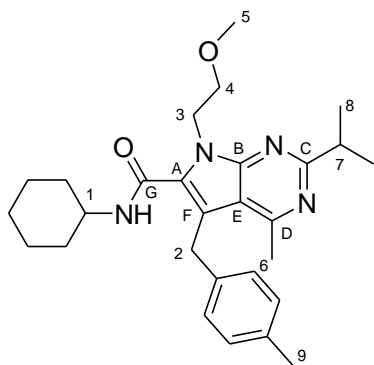
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-ar), 7.42-7.32 (m, 2H, H-ar), 7.31-7.23 (m, 6H, H-ar), 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-ar), 6.85 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, NH), 6.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-ar), 5.21 (s, 2H, H-3), 4.37 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, H-1), 4.33 (s, 2H, H-2), 2.97 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-4), 2.63 (s, 3H, H-6), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, H-5).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 172.9 (C_B), 172.1 (C_C), 169.9 (C_I), 162.3 (C_A), 136.8 (Q_Ar), 136.3 (Q_Ar), 133.8 (Q_Ar), 133.7 (C_Ar), 131.8 (C_Ar), 130.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 30.7$ Hz, C_H), 129.6 (C_Ar), 129.2 (C_Ar), 128.6 (C_Ar), 126.2 (C_Ar), 126.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 5.1$ Hz, C_Ar), 124.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 273.0$ Hz, CF_3), 121.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz, C_G), 97.8 (C_D), 97.4 (C_F), 89.7 (C_E), 53.5 (C_3), 53.3 (C_2), 43.2 (C_1), 37.8 (C_4), 24.5 (C_6), 21.8 (C_5).

I.R. (thin film) 1667, 1532, 1491, 1407 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ 624.1670, found 624.1645.

IV.32 : N-cyclohexyl-2-isopropyl-7-(2-methoxyethyl)-4-methyl-5-(4-methylbenzyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide



General procedure using Sonogashira adduct **IV.27** (90 mg, 0.19 mmol) and sodium hydride (12mg, 0.43 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) afforded **IV.32** as a colorless oil.

Yield 69 % (62 mg).

R_f 0.4 (40:60 petroleum ether / diethyl ether).

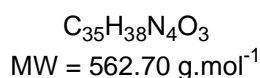
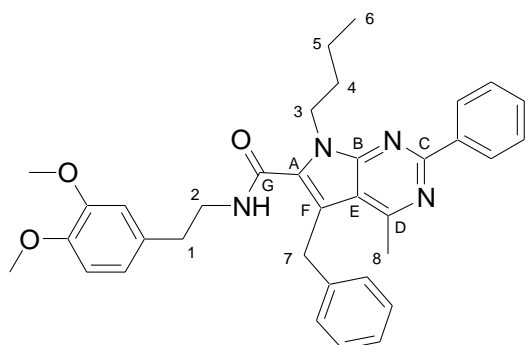
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-ar), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-ar), 6.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, NH), 4.64 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, H-3), 4.38 (s, 2H, H-2), 4.00-3.91 (m, 1H, H-1), 3.89 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, H-4), 3.36 (s, 3H, H-5), 3.23 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-7), 2.60 (s, 3H, H-6), 2.32 (s, 3H, H-9), 1.99-1.91 (m, 2H, H-Cy), 1.71-1.55 (m, 4H, H-Cy), 1.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H-8), 1.26-1.04 (m, 4H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 169.9 (C_C), 161.2 (C_G), 161.2 (C_D), 152.2 (C_B), 137.9 (Q_{Ar}), 136.1 (Q_{Ar}), 132.6 (C_A), 129.8 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 114.9 (C_E), 114.5 (C_F), 71.9 (C₄), 59.1 (C₅), 49.0 (C₁), 43.3 (C₃), 37.8 (C₇), 33.3 (C_{Cy}), 31.3 (C₂), 25.9 (C_{Cy}), 25.0 (C_{Cy}), 23.1 (C₆), 22.6 (C₈), 21.4 (C₉).

I.R. (thin film) 1638, 1550, 1515, 1421 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₈H₃₈N₄O₂ 462.2995, found 462.3010.

IV.33 : 5-benzyl-7-butyl-4-methyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid [2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-amide



General procedure using Sonogashira adduct **IV.28** (110 mg, 0.20 mmol) and sodium hydride (10 mg, 0.43 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) afforded **IV.33** as a colorless oil.

Yield 75 % (83 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.57 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 2H, H-ar), 7.53-7.45 (m, 3H, H-ar), 7.31-7.21 (m, 3H, H-ar), 6.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-ar), 6.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-ar), 6.65 (d, *J* = 1.9

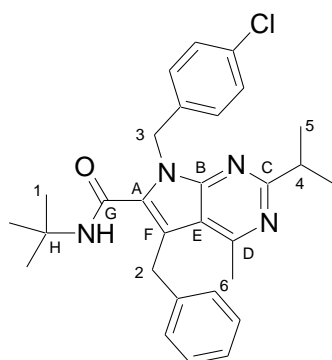
Hz, 1H, H-ar), 6.58 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H, H-ar), 5.78 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, NH), 4.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-3), 4.26 (s, 2H, H-7), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.66 (td, $J = 6.8, 6.0$ Hz, 2H, H-2), 2.76 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-1), 2.63 (s, 3H, H-8), 1.88-1.78 (m, 2H, H-4), 1.40-1.31 (m, 2H, H-5), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-6).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 162.3 (C_G), 161.6 (C_D), 159.3 (C_C), 152.4 (C_B), 149.5 (C_{OMe}), 148.2 (C_{OMe}), 140.4 (Q_{Ar}), 139.1 (Q_{Ar}), 132.3 (C_A), 131.1 (Q_{Ar}), 130.2 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 120.9 (C_{Ar}), 115.2 (C_E), 113.0 (C_F), 111.9 (C_{Ar}), 111.7 (C_{Ar}), 56.3 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 43.1 (C_3), 41.2 (C_2), 35.2 (C_1), 33.0 (C_4), 31.6 (C_7), 23.2 (C_8), 20.4 (C_5), 14.2 (C_6).

I.R. (thin film) 1635, 1542, 1492, 1455 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3$ 562.2944, found 562.2961.

IV.34 : 5-benzyl-7-(4-chlorobenzyl)-2-isopropyl-4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid tert-butylamide



$\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}$
MW = 489.05 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

General procedure using Sonogashira adduct **IV.29** (110 mg, 0.22 mmol) and sodium hydride (12 mg, 0.48 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) afforded **IV.34** as a colorless oil.

Yield 82 % (88 mg).

R_f 0.3 (60:40 petroleum ether / diethyl ether).

IV.34 was isolated along with **IV.35** (17 %).

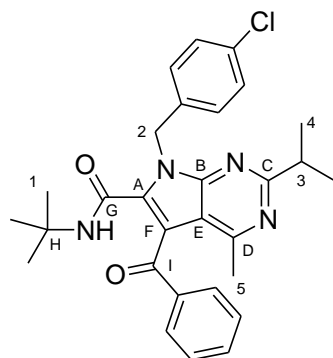
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-ar), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-ar), 7.32-7.25 (m, 2H, H-ar), 7.25-7.18 (m, 1H, H-ar), 7.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-ar), 6.26 (s, 1H, NH), 4.68 (s, 2H, H-3), 4.14 (s, 2H, H-2), 3.26 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-4), 2.51 (s, 3H, H-6), 1.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, H-5), 1.32 (s, 9H, H-1).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 169.2 (C_C), 167.5 (C_G), 160.2 (C_D), 152.7 (C_B), 141.6 (Q_{Ar}), 137.9 (C_A), 135.7 (Q_{Ar}), 132.3 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.5 (Q_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 115.4 (C_E), 111.1 (C_F), 51.9 (C_H), 48.1 (C_3), 37.8 (C_4), 31.7 (C_2), 29.1 (C_1), 22.9 (C_6), 22.6 (C_5).

I.R. (thin film) 1668, 1565, 1489, 1455 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}$ 488.2343, found 488.2355.

IV.35 : 5-benzoyl-*N*-*tert*-butyl-7-(4-chlorobenzyl)-2-isopropyl-4-methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide



$C_{29}H_{31}ClN_4O_2$
MW = 503.04 g.mol⁻¹

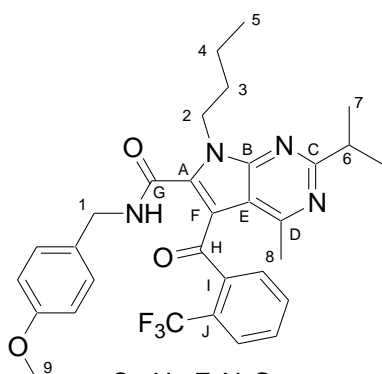
Yield 17 % (mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-ar), 7.63 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-ar), 7.49 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-ar), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-ar), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-ar), 6.28 (s, 1H, NH), 5.85 (s, 2H, H-2), 3.31 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-3), 2.37 (s, 3H, H-5), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-4), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-4), 1.06 (s, 9H, H-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 194.2 (C_I), 171.3 (C_C), 162.1 (C_D), 160.4 (C_G), 151.7 (C_B), 139.1 (C_A), 136.3 (Q_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 134.4 (Q_{Ar}), 134.1 (Q_{Ar}), 130.4 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 114.8 (C_F), 113.6 (C_E), 52.6 (C_H), 45.6 (C₂), 37.9 (C₃), 28.3 (C₁), 23.9 (C₅), 22.5 (C₄).

IV.36 : 7-butyl-2-isopropyl-4-methyl-5-(2-trifluoromethylbenzoyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid 4-methoxybenzylamide



$C_{31}H_{33}F_3N_4O_3$
MW = 566.61 g.mol⁻¹

General procedure using Sonogashira adduct **IV.30** (100 mg, 0.18 mmol) and sodium hydride (10 mg, 0.40 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 50:50) afforded **IV.36** as a colorless oil.

Yield 88 % (88 mg).

R_f 0.4 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

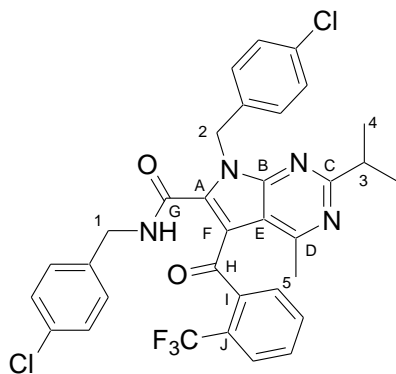
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-ar), 7.67 (dd, *J* = 7.6, 7.4 Hz, 1H, H-ar), 7.59 (dd, *J* = 7.6, 7.4 Hz, 1H, H-ar), 7.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-ar), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-ar), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-ar), 6.75 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, NH), 4.08 (br s, 2H, H-1), 4.49 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-2), 3.80 (s, 3H, H-9), 3.26 (sept., *J* = 6.8 Hz, 1H, H-6), 2.58 (s, 3H, H-8), 1.76-1.66 (m, 2H, H-3), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H-7), 1.32-1.21 (m, 2H, H-4), 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 190.6 (C_H), 171.1 (C_C), 162.9 (C_D), 160.8 (C_G), 159.6 (C_{OMe}), 152.2 (C_B), 139.5 (C_F), 138.7 (C_A), 132.2 (C_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 131.8 (C_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 128.9 (q, *J*_{C-F} = 32.2 Hz, C_J), 127.8 (q, *J*_{C-F} = 5.1 Hz, C_{Ar}), 124.2 (q, *J*_{C-F} = 273.7 Hz, CF₃), 121.6 (q, *J*_{C-F} = 2.9 Hz, C_I), 114.5 (C_{Ar}), 113.1 (C_E), 55.7 (C₉), 43.8 (C₁), 43.5 (C₂), 37.8 (C₆), 32.6 (C₃), 24.9 (C₈), 22.4 (C₇), 20.3 (C₄), 14.0 (C₅).

I.R. (thin film) 1650, 1548, 1514, 1400 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 566.2505, found 566.2500.

IV.37 : 7-(4-chlorobenzyl)-2-isopropyl-4-methyl-5-(2-trifluoromethylbenzoyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid 4-chlorobenzamide



$\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$
MW = 639.49 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

General procedure using Sonogashira adduct **IV.31** (100 mg, 0.16 mmol) and sodium hydride (9 mg, 0.35 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) afforded **IV.37** as a colorless oil.

Yield 57 % (58 mg).

R_f 0.4 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-ar), 7.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-ar), 7.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-ar), 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-ar), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-ar), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-ar), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-ar), 6.99 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, NH), 6.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-ar), 5.79 (s, 2H, H-2), 4.07 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, H-1), 3.30 (sept., $J = 6.8$ Hz, 1H, H-3), 2.46 (s, 3H, H-5), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, H-4).

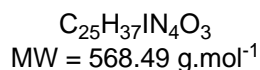
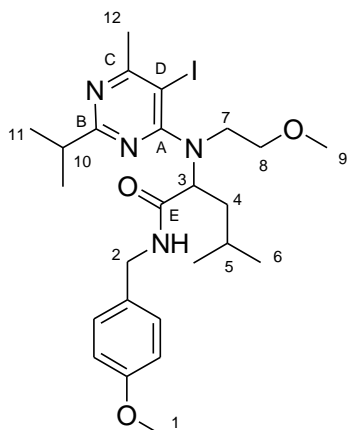
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 191.1 (C_H), 171.6 (C_C), 163.1 (C_D), 160.8 (C_G), 152.2 (C_B), 139.2 (C_F), 136.8 (C_A), 135.6 (Q_Ar), 135.3 (Q_Ar), 134.3 (Q_Ar), 134.0 (Q_Ar), 132.6 (C_Ar), 132.2 (C_Ar), 132.1 (C_Ar), 129.9 (C_Ar), 129.6 (C_Ar), 129.3 (C_Ar), 129.2 (C_Ar), 129.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.2$ Hz, C_J), 128.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 5.5$ Hz, C_Ar), 124.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 273.7$ Hz, CF_3), 121.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz, C_I), 113.1 (C_E), 45.8 (C_2), 43.5 (C_1), 37.9 (C_3), 24.7 (C_5), 22.4 (C_6).

I.R. (thin film) 1683, 1558, 1489, 1457 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 638.1463, found 638.1435.

C. Aldéhydes aliphatiques

IV.40 : 2-[(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-(2-methoxyethyl)-amino]-4-methylpentanoic acid 4-methoxybenzylamide



General procedure using isovaleraldehyde (220 μL , 2 mmol), 2-methoxyethylamine (180 μL , 2 mmol), *p*-methoxybenzylisocyanide (300 μL , 2 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methyl-pyrimidin-4-ol (560 mg, 2 mmol). Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **IV.40** as a colorless oil.

Yield 64 % (730 mg).

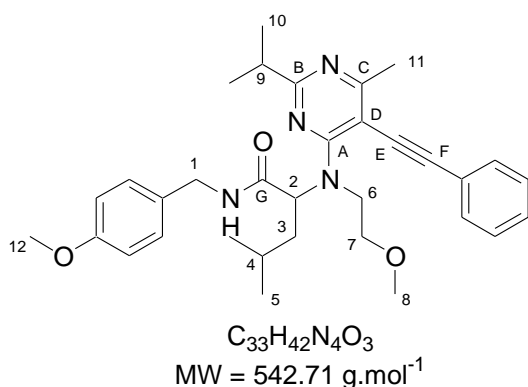
R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H, NH), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 4.62 (dd, J = 14.3, 6.3 Hz, 1H, H-2a), 4.50 (dd, J = 10.7, 4.1 Hz, 1H, H-3), 4.25 (dd, J = 14.3, 4.3 Hz, 1H, H-2b), 4.13 (d, J = 13.7 Hz, 1H, H-7a), 3.80 (s, 3H, H-1), 3.50-3.39 (m, 2H, H-8), 3.19- 3.08 (m, 1H, H-7b), 3.05-2.93 (m, 1H, H-10), 2.98 (s, 3H, H-9), 2.67 (s, 3H, H-12), 2.00-1.90 (m, 1H, H-4a), 1.90-1.57 (m, 1H, H-4b), 1.51-1.38 (m, 1H, H-5), 1.24 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H-11), 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H-11), 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-6), 0.49 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.6 (C_B), 172.3 (C_E), 171.2 (C_C), 167.2 (C_A), 159.2 (Q_{Ar}), 131.0 (Q_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 114.2 (C_{Ar}), 83.6 (C_D), 70.0 (C₈), 65.0 (C₃), 59.2 (C₉), 55.7 (C₁), 46.1 (C₇), 43.9 (C₂), 39.6 (C₄), 36.9 (C₁₀), 30.9 (C₁₂), 25.0 (C₅), 23.9 (C₆), 22.3 (C₁₁), 21.6 (C₁₁), 20.9 (C₆).

HRMS Calculated for C₂₅H₃₇I_N₄O₃ 568.1910, found 568.1885.

IV.41 : 2-[(2-isopropyl-6-methyl-5-phenylethynylpyrimidin-4-yl)-(2-methoxyethyl)-amino]-4-methylpentanoic acid 4-methoxybenzylamide



General procedure using **IV.40** (280 mg, 0.52 mmol), phenylacetylene (70 μ L, 0.62 mmol), bis(triphenyl-phosphine)palladium chloride (18 mg, 0.03 mmol), CuI (5 mg, 0.03 mmol) and diisopropylethylamine (90 μ L, 0.52 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.41** as a colorless oil.

Yield 64 % (180 mg).

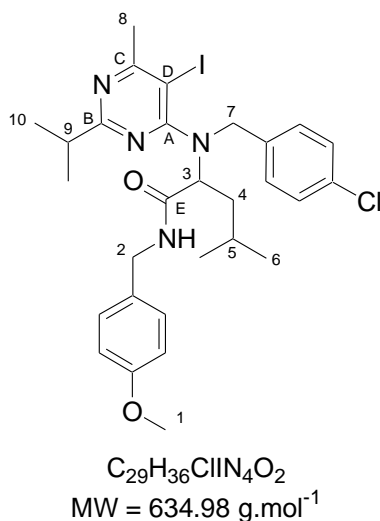
R_f 0.3 (60:40 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.24-8.15 (br s, 1H, NH), 7.53-7.47 (m, 2H, H-ar), 7.39-7.33 (m, 3H, H-ar), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 5.34-5.16 (br s, 1H, H-2), 4.42 (dd, J = 14.4, 5.8 Hz, 1H, H-1a), 4.25 (dd, J = 14.4, 4.5 Hz, 1H, H-1b), 4.13 (d, J = 13.1 Hz, 1H, H-6a), 3.79-3.71 (m, 1H, H-7a), 3.75 (s, 3H, H-12), 3.53-3.44 (m, 2H, H-6b, H-7b), 3.00 (sept, J = 6.8 Hz, 1H, H-9), 2.93 (s, 3H, H-8), 2.66 (s, 3H, H-11), 2.09-2.00 (m, 1H, H-3a), 1.95-1.84 (m, 1H, H-3b), 1.50-1.38 (m, 1H, H-4), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H, H-10), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-5), 0.73 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.4 (C_G), 171.9 (C_B), 170.6 (C_C), 162.7 (C_A), 159.1 (Q_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 130.8 (Q_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 123.3 (Q_{Ar}), 114.2 (C_{Ar}), 102.3 (C_F), 100.7 (C_D), 84.0 (C_E), 70.1 (C₇), 63.4 (C₂), 59.0 (C₈), 55.6 (C₁₂), 43.8 (C₁), 39.2 (C₃), 37.8 (C₉), 25.3 (C₄), 24.4 (C₁₁), 23.9 (C₅), 22.1 (C₁₀), 21.7 (C₁₀), 21.6 (C₅).

HRMS Calculated for C₃₃H₄₂N₄O₃ 542.3257, found 542.3259.

IV.42 : 2-[(4-chlorobenzyl)-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino]-4-methyl-pentanoic acid 4-methoxybenzylamide



General procedure using isovaleraldehyde (220 μ L, 2 mmol), *p*-chlorobenzylamine (250 μ L, 2 mmol), *p*-methoxybenzylisocyanide (300 μ L, 2 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **IV.42** as a colorless oil.

Yield 59 % (740 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

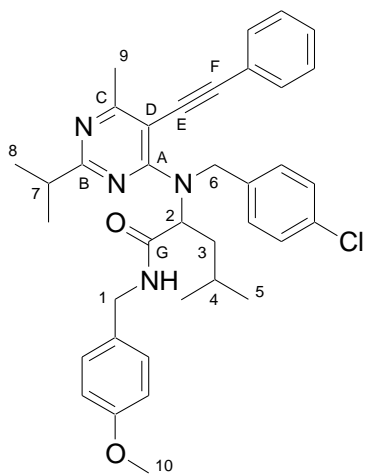
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.77 (br s, 1H, NH), 7.15-7.08 (m, 4H, H-ar), 7.00 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-ar), 6.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 4.97 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-7a), 4.51 (dd, *J* = 8.3, 6.3 Hz, 1H, H-3), 4.34 (dd, *J* = 16.2, 5.8 Hz, 1H, H-2a), 4.31 (dd, *J* = 16.2, 5.3 Hz, 1H, H-2b), 4.25 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-7b), 3.80 (s, 3H, H-1), 2.86 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-9), 2.62 (s, 3H, H-8), 1.99-1.89 (m, 1H, H-4a), 1.89-1.79 (m, 1H, H-4b), 1.68-1.56 (sept, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-5), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-10), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-10), 0.85 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-6), 0.71 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.0 (C_B), 171.7 (C_E), 171.5 (C_C), 166.6 (C_A), 159.4 (Q_{Ar}), 136.7 (Q_{Ar}), 132.9 (Q_{Ar}), 130.4 (Q_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 114.4 (C_{Ar}), 85.5 (C_D), 63.7 (C₃), 55.7 (C₁), 50.4 (C₇), 43.7 (C₂), 38.2 (C₄), 36.9 (C₉), 30.7 (C₈), 25.3 (C₅), 23.4 (C₆), 22.1 (C₆), 22.0 (C₁₀), 21.7 (C₁₀).

I.R. (thin film) 1654, 1612, 1560, 1513 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₉H₃₆ClIN₄O₂ 634.1572, found 634.1573.

IV.43 : 2-[(4-chlorobenzyl)-(2-isopropyl-6-methyl-5-phenylethynyl-pyrimidin-4-yl)-amino]-4-methylpentanoic acid 4-methylbenzylamide



C₃₇H₄₁ClIN₄O₂
MW = 609.20 g.mol⁻¹

General procedure using **IV.42** (740 mg, 1.17 mmol), phenylacetylene (160 μL, 1.20 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (42 mg, 0.06 mmol), CuI (12 mg, 0.06 mmol) and diisopropylethylamine (200 μL, 1.17 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.43** as a colorless oil.

Yield 59 % (420 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

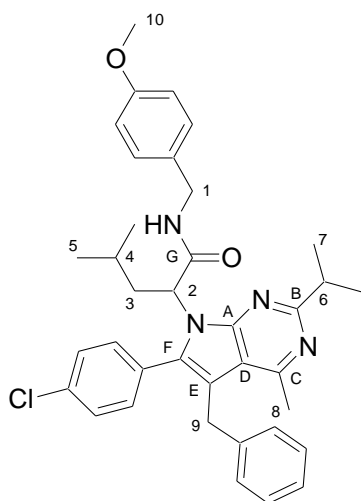
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.41-7.26 (m, 4H, H-ar, NH), 7.21-7.10 (m, 6H, H-ar), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 5.44-5.28 (m, 1H, H-2), 5.22 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H-6a), 4.87 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H-6b), 4.30-4.18 (m, 2H, H-1), 3.80 (s, 3H, H-10), 2.92 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-7), 2.61 (s, 3H, H-9), 2.00-1.88 (m, 1H, H-3a), 1.83-1.73 (m, 1H, H-3b), 1.63-1.52 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-4), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-8), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-8), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5), 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.1 (C_B), 171.6 (C_G), 171.2 (C_C), 163.1 (C_A), 159.4 (Q_{OMe}), 137.8 (Q_{Ar}), 132.9 (Q_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 130.3 (Q_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 123.0 (Q_{Ar}), 114.4 (C_{Ar}), 102.1 (C_F), 100.2 (C_D), 84.7 (C_E), 60.4 (C₂), 55.7 (C₁₀), 50.0 (C₆), 43.6 (C₁), 38.5 (C₃), 37.8 (C₇), 25.4 (C₄), 24.5 (C₉), 23.3 (C₅), 22.7 (C₅), 21.8 (C₈), 21.7 (C₈).

I.R. (thin film) 1676, 1514, 1491, 1465 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₇H₄₁ClN₄O₂ 608.2918, found 608.2923.

IV.44 : 2-[5-benzyl-6-(4-chlorophenyl)-2-isopropyl-4-methylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-4-methylpentanoic acid 4-methoxybenzylamide



C₃₇H₄₁ClN₄O₂
MW = 609.20 g.mol⁻¹

General procedure using **IV.43** (100 mg, 0.16 mmol) and NaH (5 mg, 0.20 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **IV.44** as a yellow oil.

Yield 76 % (76 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

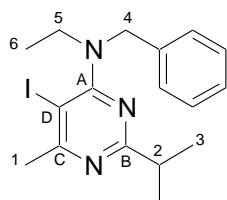
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.86 (br s, 1H, NH), 7.59-7.37 (m, 2H, H-ar), 7.36-7.25 (m, 3H, H-ar), 7.24-7.15 (m, 4H, H-ar), 7.04 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-ar), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-ar), 4.90-4.70 (br s, 1H, H-2), 4.60 (dd, *J* = 14.7, 6.1 Hz, 1H, H-1a), 4.29 (dd, *J* = 14.7, 4.8 Hz, 1H, H-1b), 4.19 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H-9a), 4.00 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H-9b), 3.81 (s, 3H, H-10), 3.13 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-6), 2.98-2.75 (br s, 1H, H-3a), 2.50 (s, 3H, H-8), 1.88-1.78 (m, 1H, H-3b), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-7), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-7), 0.96-0.82 (m, 1H, H-4), 0.68 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5), 0.60 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.7 (C_G), 168.2 (C_B), 160.7 (C_C), 159.4 (Q_{OMe}), 152.3 (C_A), 141.4 (Q_{Ar}), 139.5 (C_F), 135.9 (Q_{Ar}), 132.4 (C_{Ar}), 130.6 (Q_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.6 (Q_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 116.0 (C_D), 114.5 (C_{Ar}), 111.2 (C_E), 61.7 (C₂), 55.7 (C₁₀), 43.6 (C₁), 39.4 (C₃), 37.5 (C₆), 31.8 (C₉), 25.2 (C₄), 23.4 (C₅), 23.1 (C₈), 22.5 (C₇), 22.3 (C₇), 21.6 (C₅).

I.R. (thin film) 1671, 1566, 1513, 1421 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₇H₄₁ClN₄O₂ 608.2918, found 608.2931.

IV.45 : benzylethyl-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amine



C₁₇H₂₂N₃
MW = 395.28 g.mol⁻¹

To a solution of 2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (1.52 g, 10 mmol) in THF (70 mL) were added iodide (5.10 g, 20 mmol) and potassium carbonate (3.00 g, 22 mmol). The resulting mixture was refluxed overnight and then poured into 100 mL of water. After acidification to pH = 5 using citric acid, the solution was extracted three times with dichloromethane. The organic extracts were collected, washed with a saturated sodium sulfite aqueous solution and dried over MgSO₄.

The volatile materials were finally removed under reduced pressure to yield the crude 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (2.70 g, 97 %).

To a 0.5 M solution of the above tosylate (600 mg, 1.4 mmol) in THF was added benzylethylamine (520 μ L, 2.5 equiv.) and the resulting mixture was stirred at 45°C for two days. Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 95:05) gave **IV.45** as a colorless oil.

Yield 36 % (200 mg).

R_f 0.3 (95:05 petroleum ether / diethyl ether).

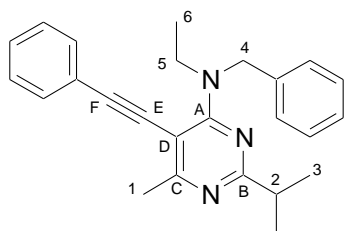
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.41-7.36 (m, 2H, H-ar), 7.36-7.30 (m, 2H, H-ar), 7.28-7.22 (m, 1H, H-ar), 4.72 (s, 2H, H-4), 3.51 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-5), 2.98 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-2), 2.67 (s, 3H, H-1), 1.27-1.22 (m, 9H, H-3, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.6 (C_B), 170.0 (C_C), 166.7 (C_A), 139.1 (Q_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 127.2 (C_{Ar}), 81.7 (C_D), 53.7 (C₄), 45.9 (C₅), 37.0 (C₂), 31.0 (C₁), 22.1 (C₃), 13.3 (C₆).

I.R. (thin film) 1536, 1511, 1426, 1347 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₁₇H₂₂IN₃ 395.0858, found 395.0858.

IV.46 : benzylethyl-(2-isopropyl-6-methyl-5-phenylethynylpyrimidin-4-yl)-amine



C₂₅H₂₇N₃
MW = 369.50 g.mol⁻¹

General procedure using **IV.45** (200 mg, 0.51 mmol), phenylacetylene (80 μ L, 0.61 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium chloride (18 mg, 0.03 mmol), CuI (5 mg, 0.03 mmol) and diisopropylethylamine (90 μ L, 0.51 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.46** as a colorless oil.

Yield 32 % (60 mg).

R_f 0.3 (90:10 petroleum ether / diethyl ether).

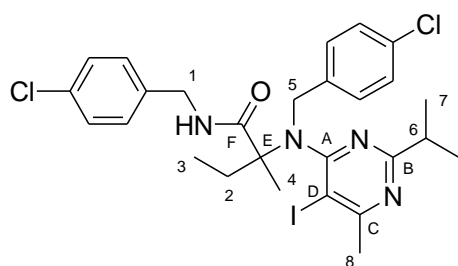
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.37-7.34 (m, 4H, H-ar), 7.28-7.23 (m, 4H, H-ar), 7.14-7.09 (m, 2H, H-ar), 5.14 (s, 2H, H-4), 3.84 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-5), 2.99 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-2), 2.63 (s, 3H, H-1), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-6), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, H-3).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.1 (C_B), 170.2 (C_C), 161.7 (C_A), 139.5 (Q_{Ar}), 131.0 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 123.9 (Q_{Ar}), 99.6 (C_F), 96.7 (C_D), 86.1 (C_E), 52.2 (C₄), 44.1 (C₅), 37.9 (C₂), 24.5 (C₁), 22.0 (C₃), 13.7 (C₆).

I.R. (thin film) 1529, 1490, 1430, 1360 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₅H₂₇N₃ 369.2205, found 369.2213.

IV.47 : *N*-(4-chlorobenzyl)-2-[(4-chlorobenzyl)-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino]-2-methylbutyramide



$C_{27}H_{31}Cl_2IN_4O$
MW = 625.37 g.mol⁻¹

General procedure using butan-2-one (180 μ L, 2 mmol), *p*-chlorobenzylamine (250 μ L, 2 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (260 μ L, 2 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 50:50) gave **IV.47** as a colorless oil.

Yield 9 % (110 mg).

R_f 0.3 (60:40 petroleum ether / diethyl ether).

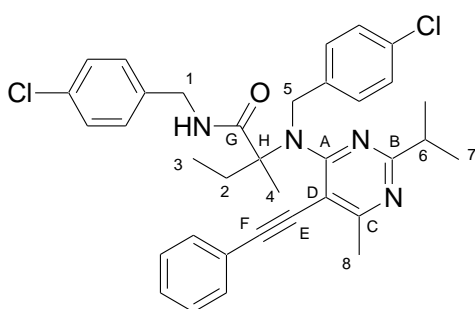
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.80 (s, 1H, NH), 7.36-7.29 (m, 4H, H-ar), 7.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 6.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 4.53-4.40 (m, 2H, H-1), 4.33 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H-5a), 4.03 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H-5a), 3.00 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-6), 2.61 (s, 3H, H-8), 1.75-1.66 (m, 1H, H-2a), 1.66 (s, 3H, H-4), 1.51-1.37 (m, 1H, H-2b), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H-7), 0.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-3).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 175.4 (C_F), 174.2 (C_B), 172.5 (C_C), 168.2 (C_A), 137.8 (Q_{Ar}), 135.3 (Q_{Ar}), 133.8 (Q_{Ar}), 133.6 (Q_{Ar}), 131.4 (C_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 100.3 (C_D), 70.0 (C_E), 54.8 (C₅), 43.5 (C₁), 36.9 (C₆), 31.6 (C₂), 30.7 (C₈), 22.1 (C₇), 18.3 (C₄), 9.6 (C₃).

I.R. (thin film) 1672, 1531, 1507, 1492 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₇H₃₁Cl₂IN₄O 624.0920, found 624.0916.

IV.48 : *N*-(4-chlorobenzyl)-2-[(4-chlorobenzyl)-(2-isopropyl-6-methyl-5-phenylethynylpyrimidin-4-yl)-amino]-2-methylbutyramide



$C_{35}H_{36}Cl_2N_4O$
MW=599.59 g.mol⁻¹

General procedure using **IV.47** (150 mg, 0.24 mmol), phenylacetylene (40 μ L, 0.29 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (8 mg, 0.01 mmol), CuI (2 mg, 0.01 mmol) and diisopropylethylamine (40 μ L, 0.24 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.48** as a colorless oil.

Yield 57 % (82 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.75 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, NH), 7.37-7.31 (m, 3H, H-ar), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 7.18-7.04 (m, 8H, H-ar), 4.97 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-5a), 4.79 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-5b), 4.32 (dd, *J* = 14.7, 6.0 Hz, 1H, H-1a), 4.25 (dd, *J* = 14.7, 5.5 Hz, 1H, H-1b), 2.96 (sept, *J* =

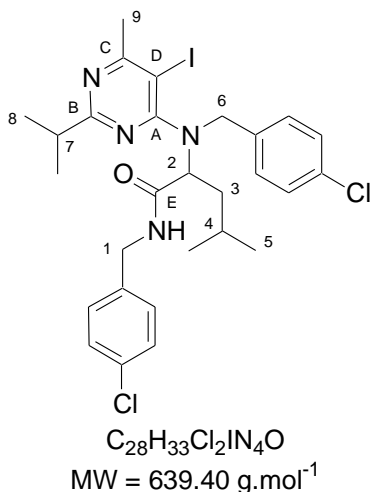
6.8 Hz, 1H, H-6), 2.61 (s, 3H, H-8), 2.15-2.03 (m, 1H, H-2a), 1.90-1.80 (m, 1H, H-2b), 1.59 (s, 3H, H-4), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-7), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-7), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-3).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 175.4 (C_G), 171.9 (C_B), 171.1 (C_C), 165.3 (C_A), 138.3 (Q_{Ar}), 137.7 (Q_{Ar}), 133.6 (Q_{Ar}), 133.2 (Q_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 123.0 (Q_{Ar}), 107.2 (C_D), 101.4 (C_F), 84.6 (C_E), 68.6 (C_H), 52.6 (C₅), 43.4 (C₁), 37.9 (C₆), 30.9 (C₂), 24.4 (C₈), 21.9 (C₇), 21.8 (C₇), 21.2 (C₄), 9.0 (C₃).

I.R. (thin film) 1667, 1523, 1490, 1404 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₅H₃₆Cl₂N₄O 598.2266, found 598.2256.

IV.49 : 2-[(4-chlorobenzyl)-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino]-4-methylpentanoic acid 4-chlorobenzamide



General procedure using isovaleraldehyde (220 μL , 2 mmol), *p*-chlorobenzylamine (250 μL , 2 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (260 μL , 2 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **IV.49** as a colorless oil.

Yield 69 % (885 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

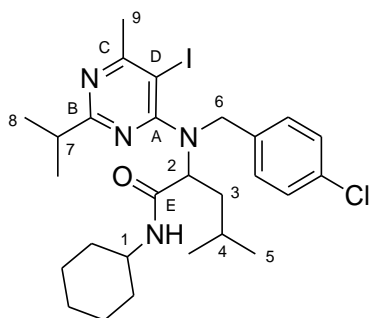
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.95 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H, NH), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-ar), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-ar), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-ar), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-ar), 4.96 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H-6a), 4.45 (dd, $J = 8.4, 6.2$ Hz, 1H, H-2), 4.37-4.22 (m, 3H, H-1, H-6b), 2.85 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-7), 2.62 (s, 3H, H-9), 1.98-1.79 (m, 2H, H-3), 1.67-1.55 (m, 1H, H-4), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-8), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-8), 0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-5), 0.71 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-5).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.0 (C_B), 172.1 (C_E), 171.7 (C_C), 166.6 (C_A), 137.0 (Q_{Ar}), 136.6 (Q_{Ar}), 133.7 (Q_{Ar}), 133.1 (Q_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 85.7 (C_D), 63.7 (C₂), 50.7 (C₆), 43.4 (C₁), 38.3 (C₃), 36.9 (C₇), 30.7 (C₉), 25.3 (C₄), 23.4 (C₅), 22.2 (C₅), 22.0 (C₈), 21.7 (C₈).

I.R. (thin film) 1667, 1533, 1512, 1492 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₈H₃₃Cl₂IN₄O 638.1076, found 638.1086.

IV.50 : 2-((4-chlorobenzyl)-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino)-*N*-cyclohexyl-4-methylpentanamide



$C_{27}H_{38}ClIN_4O$
MW = 596.97 g.mol⁻¹

General procedure using isovaleraldehyde (220 μ L, 2 mmol), *p*-chlorobenzylamine (250 μ L, 2 mmol), cyclohexylbenzylisocyanide (260 μ L, 2 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 80:20) gave **IV.50** as a colorless oil.

Yield 22 % (263 mg).

R_f 0.3 (80:20 petroleum ether / diethyl ether).

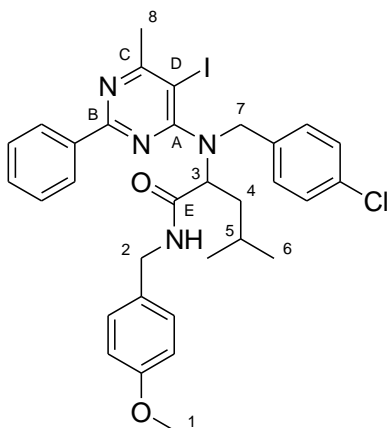
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.22-7.16 (m, 1H, NH), 7.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-ar), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-ar), 4.98 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-6a), 4.48 (dd, *J* = 8.0, 6.2 Hz, 1H, H-2), 4.19 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-6b), 3.83-3.71 (m, 1H, H-1), 2.96 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-7), 2.65 (s, 3H, H-9), 2.02-1.92 (m, 2H, H-Cy, H-3a), 1.82-1.68 (m, 3H, H-Cy, H-3b), 1.68-1.52 (m, 3H, H-Cy, H-4), 1.45-1.25 (m, 2H, H-Cy), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-8), 1.21-1.14 (m, 2H, H-Cy), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-8), 1.08-0.94 (m, 1H, H-Cy), 0.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5), 0.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.1 (C_B), 171.4 (C_C), 170.6 (C_E), 166.8 (C_A), 137.2 (Q_{Ar}), 132.8 (Q_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 85.8 (C_D), 63.9 (C₂), 49.7 (C₆), 48.7 (C₁), 38.1 (C₃), 37.0 (C₇), 33.6 (C_{Cy}), 33.5 (C_{Cy}), 25.9 (C_{Cy}), 25.4 (C₄), 25.2 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}), 23.3 (C₅), 22.2 (C₈), 22.1 (C₅), 21.7 (C₈).

I.R. (thin film) 1661, 1533, 1507, 1449 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₇H₃₈ClIN₄O 596.1779, found 596.1769.

IV.51 : 2-((4-chlorobenzyl)-(5-iodo-6-methyl-2-phenylpyrimidin-4-yl)-amino)-*N*-(4-methoxybenzyl)-4-methylpentanamide



$C_{32}H_{34}ClIN_4O_2$
MW = 669.00 g.mol⁻¹

General procedure using isovaleraldehyde (220 μ L, 2 mmol), *p*-chlorobenzylamine (250 μ L, 2 mmol), *p*-methoxybenzylisocyanide (300 μ L, 2 mmol) and 5-iodo-2-phenyl-6-methylpyrimidin-4-ol (640 mg, 2 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **IV.51** as a colorless oil.

Yield 68 % (910 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

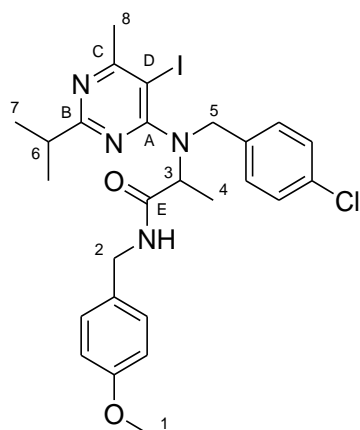
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H-ar), 7.53 (t, J = 5.3 Hz, 1H, NH), 7.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H-ar), 7.44-7.39 (m, 2H, H-ar), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-ar), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-ar), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 6.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 5.09 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H-7a), 4.66 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H-3), 4.39 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H-7b), 4.36-4.26 (m, 2H, H-2), 3.77 (s, 3H, H-1), 2.74 (s, 3H, H-8), 2.11-2.02 (m, 1H, H-4a), 1.94-1.84 (m, 1H, H-4b), 1.76-1.64 (m, 1H, H-5), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-6), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-6).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.0 (C_C), 171.5 (C_E), 166.6 (C_A), 162.1 (C_B), 159.3 (Q_{OMe}), 136.8 (Q_{Ar}), 133.0 (Q_{Ar}), 131.3 (Q_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 130.2 (Q_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 114.4 (C_{Ar}), 85.8 (C_D), 63.7 (C₃), 55.6 (C₁), 50.1 (C₇), 43.7 (C₂), 38.3 (C₄), 30.9 (C₈), 25.5 (C₅), 23.3 (C₆), 22.4 (C₆).

I.R. (thin film) 1656, 1510, 1428, 1371 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₂H₃₄ClIN₄O₂ 668.1415, found 668.1406.

IV.52 : 2-((4-chlorobenzyl)-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino)-N-(4-methoxybenzyl)-propanamide



General procedure using acetaldehyde (110 μL , 2 mmol), *p*-chlorobenzylamine (250 μL , 2 mmol), *p*-methoxybenzylisocyanide (300 μL , 2 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **IV.52** as a colorless oil.

Yield 57 % (675 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

C₂₆H₃₀ClIN₄O₂
MW = 592.9 g.mol⁻¹

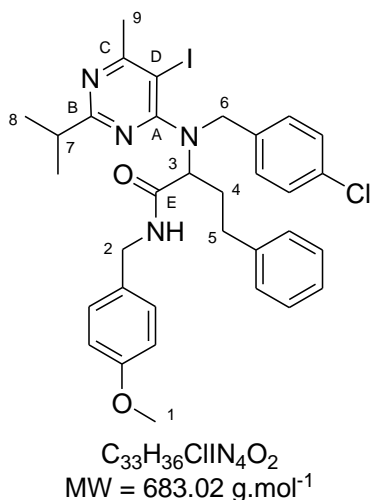
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.34 (t, J = 5.3 Hz, 1H, NH), 7.19-7.11 (m, 4H, H-ar), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-ar), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-ar), 4.69 (d, J = 14.8 Hz, 1H, H-5a), 4.49-4.42 (m, 2H, H-2a, H-3), 4.36 (dd, J = 14.4, 5.2 Hz, 1H, H-2b), 4.27 (d, J = 14.8 Hz, 1H, H-5b), 3.80 (s, 3H, H-1), 2.91 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-6), 2.63 (s, 3H, H-8), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-4), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-7), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-7).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.5 (C_B), 171.9 (C_E), 171.7 (C_C), 167.2 (C_A), 159.5 (Q_{OMe}), 137.1 (Q_{Ar}), 133.0 (Q_{Ar}), 130.4 (Q_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 114.5 (C_{Ar}), 88.5 (C_D), 61.8 (C₃), 55.7 (C₁), 49.6 (C₅), 43.8 (C₂), 36.9 (C₆), 30.5 (C₈), 22.0 (C₇), 21.8 (C₇), 13.9 (C₄).

I.R. (thin film) 1667, 1538, 1512, 1444 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₆H₃₀ClIN₄O₂ 592.1102, found 592.1095.

IV.53 : 2-((4-chlorobenzyl)-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino)-*N*-(4-methoxybenzyl)-4-phenylbutanamide



General procedure using 3-phenylpropionaldehyde (260 μ L, 2 mmol), *p*-chlorobenzylamine (250 μ L, 2 mmol), *p*-methoxybenzylisocyanide (300 μ L, 2 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 80:20) gave **IV.53** as a colorless oil.

Yield 51 % (695 mg).

R_f 0.3 (80:20 petroleum ether / diethyl ether).

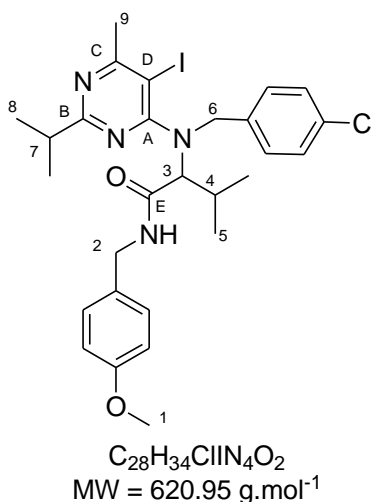
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.64 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, NH), 7.21-7.08 (m, 7H, H-ar), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-ar), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 5.00 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H-6a), 4.42-4.34 (m, 3H, H-2, H-3), 4.22 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H-6b), 3.81 (s, 3H, H-1), 2.89 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-7), 2.77-2.65 (m, 2H, H-5), 2.65-2.56 (m, 1H, H-4a), 2.56 (s, 3H, H-9), 2.22-2.11 (m, 1H, H-4b), 1.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-8), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-8).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.0 (C_B), 171.5 (C_C), 171.4 (C_E), 166.4 (C_A), 159.5 (Q_{OMe}), 141.2 (Q_{Ar}), 136.7 (Q_{Ar}), 132.9 (Q_{Ar}), 130.3 (Q_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 114.5 (C_{Ar}), 86.3 (C_D), 64.2 (C₃), 55.7 (C₁), 50.0 (C₆), 43.8 (C₂), 36.9 (C₇), 33.1 (C₅), 30.6 (C₄), 30.4 (C₉), 22.2 (C₈), 21.7 (C₈).

I.R. (thin film) 1673, 1533, 1512, 1454 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₃H₃₆ClIN₄O₂ 682.1572, found 682.1535.

IV.54 : 2-((4-chlorobenzyl)-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino)-*N*-(4-methoxybenzyl)-3-methylbutanamide



General procedure using isobutyraldehyde (200 μ L, 2 mmol), *p*-chlorobenzylamine (250 μ L, 2 mmol), *p*-methoxybenzylisocyanide (300 μ L, 2 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **IV.54** as a colorless oil.

Yield 42 % (522 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

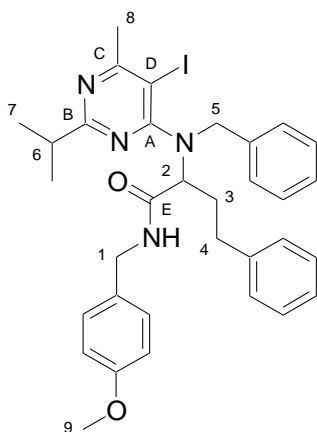
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.28 (br s, 1H, NH), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 5.08 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-6a), 4.69 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-6b), 4.32 (dd, *J* = 14.7, 5.8 Hz, 1H, H-2a), 4.28 (dd, *J* = 14.7, 5.6 Hz, 1H, H-2b), 4.09 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-3), 3.81 (s, 3H, H-1), 2.79 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-8), 2.57 (s, 3H, H-9), 2.56-2.49 (m, 1H, H-4), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H-8), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.6 (C_B), 171.6 (C_C), 171.1 (C_E), 165.9 (C_A), 159.4 (Q_{OMe}), 136.3 (Q_{Ar}), 132.9 (Q_{Ar}), 130.6 (Q_{Ar}), 130.0 (C_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 114.4 (C_{Ar}), 83.1 (C_D), 71.2 (C₃), 55.7 (C₁), 51.1 (C₆), 43.4 (C₂), 36.9 (C₇), 30.8 (C₉), 28.2 (C₄), 21.9 (C₈), 20.7 (C₅), 20.3 (C₅).

I.R. (thin film) 1672, 1534, 1512, 1468 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₈H₃₄ClIN₄O₂ 620.1415, found 620.1418.

IV.55 : 2-[benzyl-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino]-*N*-(4-methoxybenzyl)-4-phenylbutamide



General procedure using 3-phenylpropionaldehyde (260 μL, 2 mmol), benzylamine (220 μL, 2 mmol), *p*-methoxybenzylisocyanide (300 μL, 2 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 80:20) gave **IV.55** as a colorless oil.

Yield 51 % (660 mg).

R_f 0.3 (80:20 petroleum ether / diethyl ether).

C₃₃H₃₇IN₄O₂
MW = 648.58 g.mol⁻¹

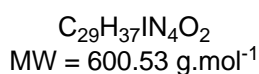
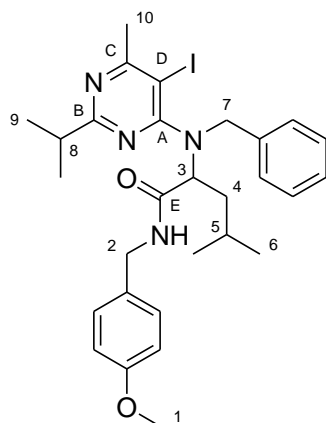
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.75 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, NH), 7.22-7.06 (m, 10H, H-ar), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-ar), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 5.06 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H-5a), 4.45-4.36 (m, 2H, H-1a, H-2), 4.33-4.26 (m, 2H, H-1b, H-5b), 3.80 (s, 3H, H-9), 2.87 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-6), 2.79-2.58 (m, 3H, H-3a, H-4), 2.57 (s, 3H, H-8), 2.27-2.16 (m, 1H, H-3b), 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-7), 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-7).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.9 (C_B), 171.6 (C_E), 171.3 (C_C), 166.6 (C_A), 159.4 (Q_{OMe}), 141.3 (Q_{Ar}), 138.1 (Q_{Ar}), 130.4 (Q_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 114.4 (C_{Ar}), 86.2 (C_D), 64.2 (C₂), 55.7 (C₉), 50.9 (C₅), 43.7 (C₁), 36.9 (C₆), 33.2 (C₄), 30.6 (C₃), 30.5 (C₈), 22.2 (C₇), 21.6 (C₇).

I.R. (thin film) 1672, 1534, 1510, 1454 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₃H₃₇IN₄O₂ 648.1961, found 648.1935.

IV.56 : 2-(benzyl-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino)-*N*-(4-methoxybenzyl)-4-methylpentanamide



General procedure using isovaleraldehyde (220 μ L, 2 mmol), benzylamine (220 μ L, 2 mmol), *p*-methoxybenzylisocyanide (300 μ L, 2 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) gave **IV.56** as a colorless oil.

Yield 65 % (780 mg).

R_f 0.3 (60:40 petroleum ether / diethyl ether).

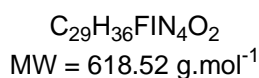
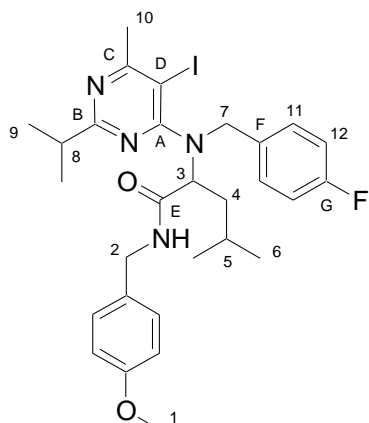
¹ **H NMR (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7.89 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, NH), 7.21-7.07 (m, 7H, H-ar), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 5.02 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-7a), 4.53 (dd, *J* = 8.5, 6.1 Hz, 1H, H-3), 4.36 (dd, *J* = 14.3, 5.6 Hz, 1H, H-2a), 4.31 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-7b), 4.23 (dd, *J* = 14.3, 5.4 Hz, 1H, H-2b), 3.80 (s, 3H, H-1), 2.83 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-8), 2.62 (s, 3H, H-10), 2.00-1.84 (m, 2H, H-4), 1.72-1.59 (m, 1H, H-5), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-9), 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-9), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-6), 0.71 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-6).

¹³ **C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz)** δ 172.9 (C_B), 172.0 (C_E), 171.4 (C_C), 166.8 (C_A), 159.3 (Q_{OMe}), 138.1 (Q_{Ar}), 130.5 (Q_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 114.4 (C_{Ar}), 85.4 (C_D), 63.7 (C₃), 55.7 (C₁), 51.3 (C₇), 43.7 (C₂), 38.3 (C₄), 36.9 (C₈), 30.7 (C₁₀), 25.3 (C₅), 23.5 (C₆), 22.1 (C₆), 22.0 (C₉), 21.6 (C₉).

I.R. (thin film) 1661, 1534, 1511, 1454 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₉H₃₇IN₄O₂ 600.1961, found 600.1947.

IV.57 : 2-[(4-fluorobenzyl)-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino]-4-methylpentanoic acid 4-methoxybenzylamide



General procedure using isovaleraldehyde (220 μ L, 2 mmol), *p*-fluorobenzylamine (250 μ L, 2 mmol), *p*-methoxybenzylisocyanide (300 μ L, 2 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **IV.57** as a colorless oil.

Yield 60 % (740 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

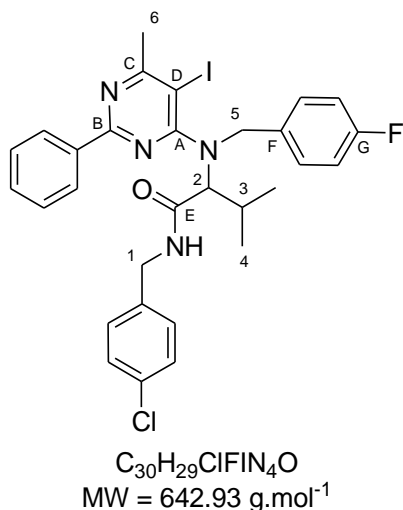
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.83 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, NH), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 7.05 (dd, *J*_{H-H, H-F} = 8.6, 5.6 Hz, 2H, H-11), 6.83 (t, *J*_{H-H} = *J*_{H-F} = 8.6 Hz, 2H, H-12), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 4.96 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H-7a), 4.49 (dd, *J* = 8.3, 6.2 Hz, 1H, H-3), 4.35 (dd, *J* = 14.4, 5.3 Hz, 1H, H-2a), 4.30 (dd, *J* = 14.4, 5.6 Hz, 1H, H-2b), 4.26 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H-7b), 3.80 (s, 3H, H-1), 2.86 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-8), 2.62 (s, 3H, H-10), 1.99-1.90 (m, 1H, H-4a), 1.90-1.80 (m, 1H, H-4b), 1.69-1.58 (m, 1H, H-5), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-9), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-9), 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-6), 0.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-6)

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.0 (C_B), 171.9 (C_E), 171.5 (C_C), 166.7 (C_A), 162.1 (d, *J*_{C-F} = 245.2 Hz, C_G), 159.5 (Q_{Ar}), 133.8 (d, *J*_{C-F} = 2.9 Hz, C_F), 130.5 (Q_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.8 (d, *J*_{C-F} = 8.0 Hz, C₁₁), 115.3 (d, *J*_{C-F} = 21.3 Hz, C₁₂), 114.4 (C_{Ar}), 85.6 (C_D), 63.7 (C₃), 55.7 (C₁), 50.5 (C₇), 43.7 (C₂), 38.2 (C₄), 36.9 (C₈), 30.7 (C₁₀), 25.4 (C₅), 23.4 (C₆), 22.1 (C₆), 22.0 (C₉), 21.7 (C₉).

I.R. (thin film) 1664, 1537, 1511, 1466 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₉H₃₆FIN₄O₂ 618.1867, found 618.1840.

IV.58 : *N*-(4-chlorobenzyl)-2-((4-fluorobenzyl)(5-iodo-6-methyl-2-phenylpyrimidin-4-yl)amino)-3-methylbutanamide



General procedure using isobutyraldehyde (200 μ L, 2 mmol), *p*-fluorobenzylamine (230 μ L, 2 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (260 μ L, 2 mmol) and 5-iodo-2-phenyl-6-methylpyrimidin-4-ol (624 mg, 2 mmol). Purification by flash column chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **IV.58** as a colorless oil.

Yield 86 % (1100 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

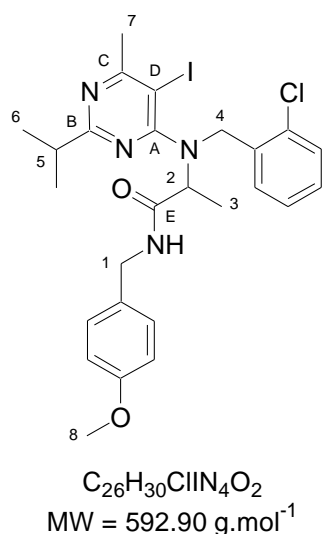
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.56-8.31 (m, 1H, NH), 8.13 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H-ar), 7.51-7.45 (m, 1H, H-ar), 7.39-7.33 (m, 2H, H-ar), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 7.05 (dd, $J_{H-H, H-F}$ = 8.7, 5.4 Hz, 2H, H-7), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 6.82 (t, $J_{H-H} = J_{H-F}$ = 8.7 Hz, 2H, H-8), 5.14 (d, J = 16.1 Hz, 1H, H-5a), 4.76 (d, J = 16.1 Hz, 1H, H-5b), 4.31-4.15 (m, 3H, H-1, H-2), 2.69 (s, 3H, H-6), 2.68-2.60 (m, 1H, H-3), 1.10 (d, J = 6.0 Hz, 3H, H-4), 1.08 (d, J = 6.0 Hz, 3H, H-4).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.2 (C_C), 171.4 (C_E), 166.0 (C_A), 162.1 (d, J_{C-F} = 245.2 Hz, C_G), 161.9 (C_B), 136.8 (Q_{Ar}), 136.7 (Q_{Ar}), 133.6 (Q_{Ar}), 133.2 (d, J_{C-F} = 2.9 Hz, C_F), 131.3 (C_{Ar}), 130.7 (d, J_{C-F} = 8.0 Hz, C₇), 129.7 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 115.4 (d, J_{C-F} = 21.2 Hz, C₈), 83.7 (C_D), 71.2 (C₂), 51.4 (C₅), 43.2 (C₁), 31.0 (C₆), 28.0 (C₃), 20.8 (C₄), 20.3 (C₄).

I.R. (thin film) cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₀H₂₉ClFIN₄O 642.1059, found 642.1061.

IV.59 : 2-[(2-chlorobenzyl)-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino]-N-(4-methoxybenzyl)propionamide



General procedure using acetaldehyde (110 μ L, 2 mmol), *o*-chlorobenzylamine (240 μ L, 2 mmol), *p*-methoxybenzylisocyanide (300 μ L, 2 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 80:20) gave **IV.59** as a colorless oil.

Yield 54 % (640 mg).

R_f 0.3 (80:20 petroleum ether / diethyl ether).

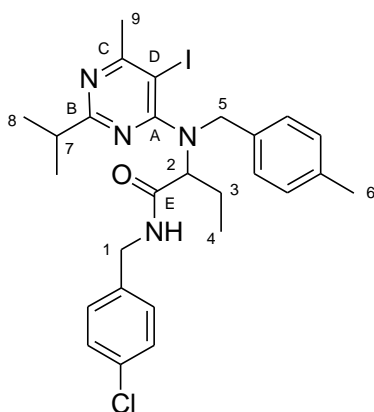
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.35-7.29 (m, 2H, NH, H-ar), 7.19-7.05 (m, 5H, H-ar), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 4.86 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H-4a), 4.56 (q, J = 7.0 Hz, 1H, H-2), 4.49 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H-4b), 4.39 (dd, J = 14.4, 5.9 Hz, 1H, H-1a), 4.31 (dd, J = 14.4, 5.3 Hz, 1H, H-1b), 3.79 (s, 3H, H-8), 2.86 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-5), 2.67 (s, 3H, H-7), 1.55 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-3), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-6), 1.02 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-6).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.6 (C_B), 172.2 (C_E), 172.0 (C_C), 167.2 (C_A), 159.3 (Q_{OMe}), 136.2 (Q_{Ar}), 133.5 (Q_{Ar}), 130.4 (Q_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 114.4 (C_{Ar}), 87.4 (C_D), 62.0 (C₂), 55.7 (C₈), 48.4 (C₄), 43.7 (C₁), 36.8 (C₅), 30.7 (C₇), 21.8 (C₆), 21.6 (C₆), 14.3 (C₃).

I.R. (thin film) 1667, 1534, 1511, 1443 cm⁻¹.

HRMS Calculated for [C₂₆H₃₀ClIN₄O₂ - C₉H₁₀NO₂] 428.0390, found 428.0393.

IV.60 : *N*-(4-chlorobenzyl)-2-[(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-(4-methylbenzyl)-amino]-butyramide



C₂₇H₃₂ClIN₄O
MW = 590.93 g.mol⁻¹

General procedure using propionaldehyde (150 μL , 2 mmol), *p*-methylbenzylamine (260 μL , 2 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (260 μL , 2 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **IV.60** as a colorless oil.

Yield 55 % (650 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

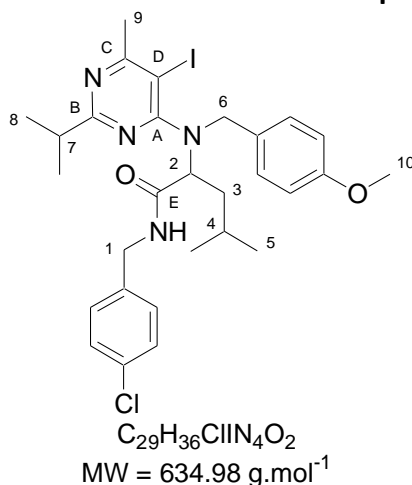
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.92 (t, J = 5.8 Hz, 1H, NH), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 6.98 (s, 4H, H-ar), 4.95 (d, J = 15.2 Hz, 1H, H-5a), 4.39-4.24 (m, 4H, H-1, H-2, H-5b), 2.85 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-7), 2.64 (s, 3H, H-9), 2.28 (s, 3H, H-6), 2.25-2.11 (m, 1H, H-3a), 2.03-1.90 (m, 1H, H-3b), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-8), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-8), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-4).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.0 (C_B), 172.2 (C_E), 171.6 (C_C), 167.1 (C_D), 137.1 (Q_{Ar}), 137.0 (Q_{Ar}), 134.9 (Q_{Ar}), 132.6 (Q_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 85.6 (C_D), 67.4 (C₂), 51.3 (C₅), 43.4 (C₁), 36.9 (C₇), 30.8 (C₉), 23.1 (C₃), 21.9 (C₈), 21.7 (C₈), 21.4 (C₆), 12.1 (C₄).

I.R. (thin film) 1661, 1531, 1515, 1344 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₇H₃₂ClIN₄O 590.1309, found 509.1339.

IV.61 : 2-[(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-(4-methoxybenzyl)-amino]-4-methylpentanoic acid 4-chlorobenzamide



General procedure using isovaleraldehyde (220 μ L, 2 mmol), *p*-methoxybenzylamine (300 μ L, 2 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (260 μ L, 2 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **IV.61** as a colorless oil.

Yield 89 % (1.15 g).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

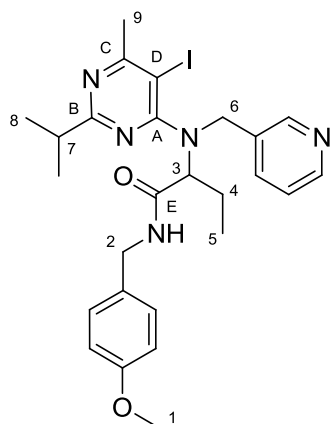
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.18 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, NH), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 6.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 6.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 4.95 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H-6a), 4.46 (dd, *J* = 7.6, 7.0 Hz, 1H, H-2), 4.37-4.21 (m, 3H, H-1, H-6b), 3.74 (s, 3H, H-10), 2.85 (sept, *J* = 6.9 Hz, H-7), 2.63 (s, 3H, H-9), 1.97-1.82 (m, 2H, H-3), 1.71-1.55 (m, 1H, H-4), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-8), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-8), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5), 0.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.9 (C_B), 172.5 (C_E), 171.6 (C_C), 166.7 (C_A), 159.0 (Q_{Ar}), 137.1 (Q_{Ar}), 133.6 (Q_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 129.8 (Q_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 113.9 (C_{Ar}), 85.6 (C_D), 63.6 (C₂), 55.6 (C₁₀), 51.2 (C₆), 43.4 (C₁), 38.3 (C₃), 36.9 (C₇), 30.8 (C₉), 25.3 (C₄), 23.5 (C₅), 22.0 (C₅), 22.0 (C₈), 21.8 (C₈).

I.R. (thin film) 1667, 1534, 1510, 1459 cm⁻¹.

HRMS Calculated for [C₂₉H₃₆ClIN₄O₂ - C₈H₇ClNO] 466.1355, found 466.1361.

IV.62 : 2-[(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-pyridin-3-ylmethyl-amino]-*N*-(4-methoxybenzyl)-butyramide



$C_{26}H_{32}IN_5O_2$
MW = 573.47 g.mol⁻¹

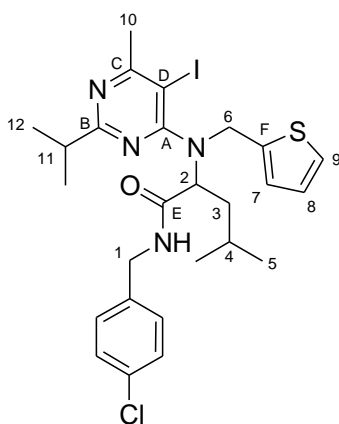
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.44 (s, 1H, H-ar), 8.39 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-ar), 7.52 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, NH), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-ar), 7.15 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-ar), 7.07 (dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H, H-ar), 6.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-ar), 4.91 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-6a), 4.41-4.29 (m, 4H, H-2, H-3, H-6b), 3.79 (s, 3H, H-1), 2.84 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-7), 2.61 (s, 3H, H-9), 2.27-2.14 (m, 1H, H-4a), 2.02-1.88 (m, 1H, H-4b), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-8), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-8), 0.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.2 (C_B), 171.7 (C_C), 171.3 (C_E), 166.7 (C_A), 159.5 (Q_{Ar}), 149.9 (C_{Ar}), 148.7 (C_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 133.9 (Q_{Ar}), 130.5 (Q_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 123.4 (C_{Ar}), 114.5 (C_{Ar}), 85.8 (C_D), 67.5 (C₃), 55.7 (C₁), 48.4 (C₆), 43.6 (C₂), 36.9 (C₇), 30.7 (C₉), 23.1 (C₄), 21.9 (C₈), 21.7 (C₈), 12.0 (C₅).

I.R. (thin film) 1661, 1534, 1511, 1428 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₆H₃₂IN₅O₂ 573.1601, found 573.1603.

IV.63 : *N*-(4-chlorobenzyl)-2-((5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)(thiophen-2-ylmethyl)amino)-4-methylpentanamide



$C_{26}H_{32}ClIN_4OS$
MW = 610.98 g.mol⁻¹

General procedure using isobutyraldehyde (200 μL, 2 mmol), thiophen-2-ylmethylamine (210 μL, 2 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (260 μL, 2 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (624 mg, 2 mmol). Purification by flash column chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **IV.63** as a colorless oil.

Yield 84 % (1030 mg).

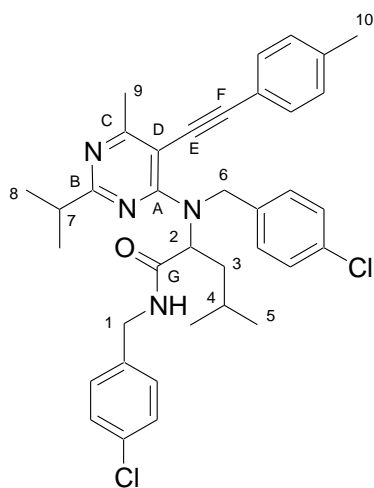
R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.12 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 7.07 (dd, *J* = 4.9, 1.2 Hz, 1H, H-9), 6.86-6.79 (m, 2H, H-8, H-7), 5.30 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H-6a), 4.55-4.44 (m, 2H, H-1a, H-2), 4.33 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H-6b), 4.27 (dd, *J* = 14.6, 5.3 Hz, 1H, H-1b), 2.89 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-11), 2.64 (s, 3H, H-10), 1.99-1.80 (m, 2H, H-3), 1.68-1.54 (m, 1H, H-4), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-12), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-12), 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5), 0.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.0 (C_B), 172.2 (C_E), 171.6 (C_C), 166.6 (C_A), 141.0 (C_F), 137.1 (Q_{Ar}), 133.6 (Q_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 127.2 (C₇), 126.7 (C₈), 125.3 (C₉), 85.9 (C_D), 63.4 (C₂), 46.1 (C₆), 43.5 (C₁), 38.1 (C₃), 37.0 (C₁₁), 30.7 (C₁₀), 25.3 (C₄), 23.5 (C₅), 22.0 (C₁₂), 21.8 (C₁₂), 21.7 (C₅).

HRMS Calculated for C₂₆H₃₂ClIN₄OS 610.1030, found 610.1036.

IV.64 : 2-[(4-chlorobenzyl)-(2-isopropyl-6-methyl-5-p-tolylethynylpyrimidin-4-yl)-amino]-4-methyl-pentanoic acid 4-chlorobenzamide



C₃₇H₄₀Cl₂N₄O
MW = 627.65 g.mol⁻¹

General procedure using **IV.49** (800 mg, 1.25 mmol), 1-ethynyl-4-methylbenzene (190 μL, 1.50 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (44 mg, 0.06 mmol), CuI (13 mg, 0.06 mmol) and diisopropylethylamine (215 μL, 1.25 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.64** as a colorless oil.

Yield 60 % (470 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

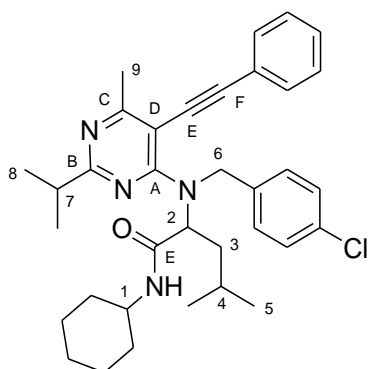
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.61-7.50 (m, 1H, NH), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 7.20-7.14 (m, 4H, H-ar), 7.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-ar), 7.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-ar), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 5.45-5.26 (m, 1H, H-2), 5.23 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H-6a), 4.86 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H-6b), 4.31 (dd, *J* = 14.7, 5.8 Hz, 1H, H-1a), 4.21 (dd, *J* = 14.7, 5.6 Hz, 1H, H-1b), 2.94 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-7), 2.62 (s, 3H, H-9), 2.38 (s, 3H, H-10), 2.00-1.89 (m, 1H, H-3a), 1.83-1.73 (m, 1H, H-3b), 1.63-1.51 (m, 1H, H-4), 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-8), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-8), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5), 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.0 (C_B), 171.9 (C_G), 171.2 (C_C), 163.0 (C_A), 139.5 (Q_{Ar}), 137.8 (Q_{Ar}), 136.9 (Q_{Ar}), 133.7 (Q_{Ar}), 133.0 (Q_{Ar}), 131.1 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 119.8 (Q_{Ar}), 102.5 (C_F), 100.5 (C_D), 83.9 (C_E), 60.5 (C₂), 50.1 (C₆), 43.4 (C₁), 38.5 (C₃), 37.8 (C₇), 25.4 (C₄), 24.5 (C₉), 23.3 (C₅), 22.7 (C₅), 22.0 (C₁₀), 21.9 (C₈), 21.8 (C₈).

I.R. (thin film) 1679, 1530, 1511, 1496 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₇H₄₀Cl₂N₄O 626.2579, found 626.2575.

IV.65 : 2-[(4-chlorobenzyl)-(2-isopropyl-6-methyl-5-phenylethynylpyrimidin-4-yl)-amino]-4-methylpentanoic acid cyclohexylamide



$C_{35}H_{43}ClN_4O$
MW = 571.20 g.mol⁻¹

General procedure using **IV.50** (415 mg, 0.70 mmol), phenylacetylene (120 μ L, 0.84 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (25 mg, 0.04 mmol), CuI (7 mg, 0.04 mmol) and diisopropylethylamine (120 μ L, 0.70 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.65** as a colorless oil.

Yield 64 % (255 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

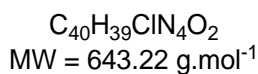
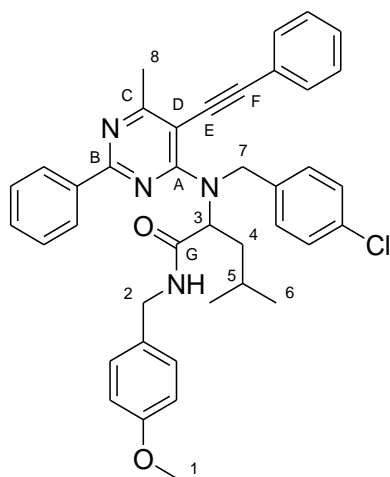
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.36-7.29 (m, 3H, H-ar), 7.25-7.17 (m, 6H, H-ar), 6.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H, NH), 5.54-5.40 (m, 1H, H-2), 5.21 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H-6a), 4.90 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H-6b), 3.71-3.58 (m, 1H, H-1), 3.04 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-7), 2.62 (s, 3H, H-9), 1.93-1.77 (m, 2H, H-3a, H-Cy), 1.77-1.48 (m, 6H, H-3b, H-4, H-Cy), 1.30-1.24 (m, 2H, H-Cy), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-8), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-8), 1.15-0.88 (m, 3H, H-Cy), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-5), 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.1 (C_B), 171.2 (C_C), 170.7 (C_G), 163.0 (C_A), 138.1 (Q_{Ar}), 132.8 (Q_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 123.1 (Q_{Ar}), 101.9 (C_F), 99.9 (C_D), 84.9 (C_E), 59.9 (C₂), 49.6 (C₆), 48.6 (C₁), 37.9 (C₇), 33.5 (C_{Cy}), 33.3 (C_{Cy}), 25.9 (C_{Cy}), 25.4 (C₄), 24.5 (C₉), 23.3 (C₅), 22.7 (C₅), 22.2 (C₈), 22.2 (C_{Cy}), 21.9 (C₈).

I.R. (thin film) 1678, 1528, 1491, 1407 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₅H₄₃ClN₄O 570.3125, found 570.3123.

IV.66 : 2-[(4-chlorobenzyl)-(6-methyl-2-phenyl-5-phenylethynylpyrimidin-4-yl)-amino]-4-methylpentanoic acid 4-methoxybenzylamide



General procedure using **IV.51** (810 mg, 1.21 mmol), phenylacetylene (160 μ L, 1.45 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (44 mg, 0.06 mmol), CuI (12 mg, 0.06 mmol) and diisopropylethylamine (210 μ L, 1.21 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.66** as a colorless oil.

Yield 66 % (515 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

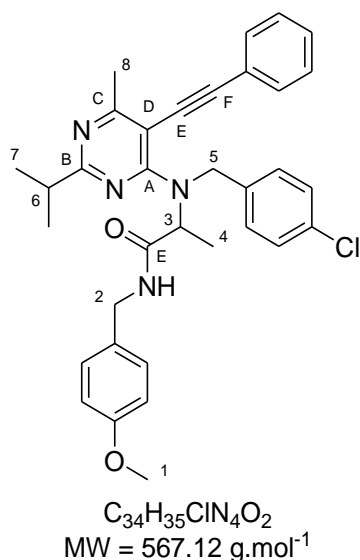
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.26 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H-ar), 7.54-7.32 (m, 7H, H-ar, NH), 7.28-7.23 (m, 2H, H-ar), 7.22-7.15 (m, 4H, H-ar), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 6.66 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 5.55-5.37 (m, 1H, H-3), 5.31 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H-7a), 4.91 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H-7b), 4.20 (d, J = 5.4 Hz, 2H, H-2), 3.76 (s, 3H, H-1), 2.72 (s, 3H, H-8), 2.12-2.00 (m, 1H, H-4a), 1.91-1.80 (m, 1H, H-4b), 1.68-1.58 (m, 1H, H-5), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-6), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.6 (C_C), 171.6 (C_G), 163.3 (C_A), 160.8 (C_B), 159.2 (Q_{Ar}), 137.7 (Q_{Ar}), 137.6 (Q_{Ar}), 133.0 (Q_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 131.1 (C_{Ar}), 130.1 (Q_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 123.0 (Q_{Ar}), 114.3 (C_{Ar}), 103.2 (C_F), 101.0 (C_D), 84.9 (C_E), 60.9 (C₃), 55.6 (C₁), 50.0 (C₇), 43.7 (C₂), 38.6 (C₄), 25.6 (C₅), 24.7 (C₈), 23.4 (C₆), 22.7 (C₆).

I.R. (thin film) 1673, 1513, 1493, 1403 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₄₀H₃₉ClN₄O₂ 642.2762, found 642.2737.

IV.67 : 2-[(4-chlorobenzyl)-(2-isopropyl-6-methyl-5-phenylethynyl)pyrimidin-4-yl]-amino]-N-(4-methoxybenzyl)-propionamide



General procedure using **IV.52** (640 mg, 1.08 mmol), phenylacetylene (140 μ L, 1.30 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (38 mg, 0.05 mmol), CuI (11 mg, 0.05 mmol) and diisopropylethylamine (190 μ L, 1.08 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) afforded **IV.67** as a colorless oil.

Yield 71 % (435 mg).

R_f 0.3 (60:40 petroleum ether / diethyl ether).

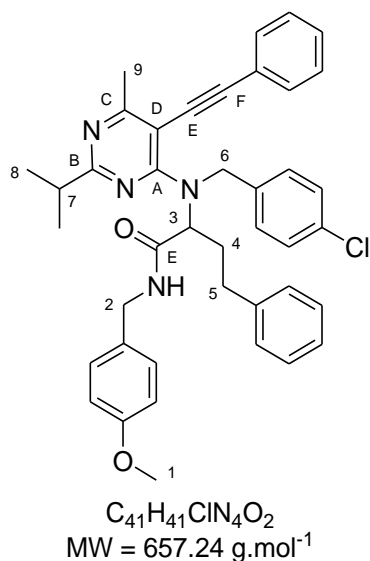
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.32-7.20 (m, 7H, H-ar), 7.08-7.03 (m, 4H, H-ar), 6.93 (t, J = 5.3 Hz, 1H, NH), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 5.25-5.16 (m, 1H, H-3), 5.15 (d, J = 16.7 Hz, 1H, H-5a), 4.98 (d, J = 16.7 Hz, 1H, H-5b), 4.32 (dd, J = 14.4, 5.4 Hz, 1H, H-2a), 4.27 (dd, J = 14.4, 5.5 Hz, 1H, H-2b), 3.80 (s, 3H, H-1), 2.94 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-6), 2.63 (s, 3H, H-8), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-4), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 6H, H-7).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.0 (C_B), 171.9 (C_G), 171.1 (C_C), 162.8 (C_A), 159.4 (Q_{Ar}), 138.4 (Q_{Ar}), 133.0 (Q_{Ar}), 131.2 (Q_{Ar}), 130.3 (Q_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 123.0 (Q_{Ar}), 114.4 (C_{Ar}), 102.0 (C_F), 100.0 (C_D), 84.5 (C_E), 58.2 (C₃), 55.7 (C₁), 50.7 (C₅), 43.7 (C₂), 37.9 (C₆), 24.5 (C₈), 21.9 (C₇), 21.8 (C₇), 15.6 (C₄).

I.R. (thin film) 1661, 1527, 1512, 1493 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₄H₃₅ClN₄O₂ 566.2449, found 566.2453.

IV.68 : 2-[(4-chlorobenzyl)-(2-isopropyl-6-methyl-5-phenylethynyl)pyrimidin-4-yl]-amino]-N-(4-methoxybenzyl)-4-phenylbutamide



General procedure using **IV.53** (680 mg, 1.00 mmol), phenylacetylene (130 μ L, 1.20 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (35 mg, 0.05 mmol), CuI (10 mg, 0.05 mmol) and diisopropylethylamine (170 μ L, 1.00 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.68** as a colorless oil.

Yield 68 % (448 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

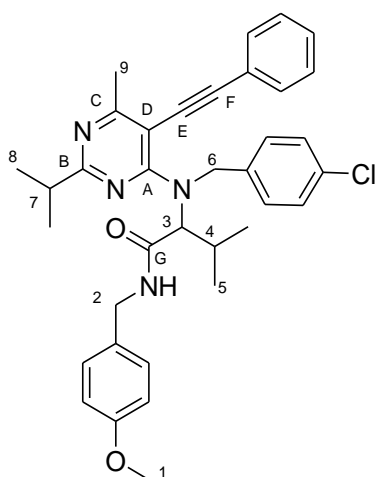
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.36-7.30 (m, 3H, H-ar, NH), 7.23-7.10 (m, 10H, H-ar), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-ar), 7.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 5.19 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H-6a), 5.13-5.05 (m, 1H, H-3), 4.90 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H-6b), 4.25 (dd, *J* = 14.4, 5.4 Hz, 1H, H-2a), 4.21 (dd, *J* = 14.4, 5.5 Hz, 1H, H-2b), 3.80 (s, 3H, H-1), 2.89 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-7), 2.69-2.62 (m, 2H, H-5), 2.59 (s, 3H, H-9), 2.57-2.45 (m, 1H, H-4a), 2.22-2.12 (m, 1H, H-4b), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-8), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-8).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.1 (C_B), 171.3 (C_G), 171.1 (C_C), 163.2 (C_A), 159.4 (Q_{Ar}), 141.2 (Q_{Ar}), 137.6 (Q_{Ar}), 133.0 (Q_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 130.2 (Q_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 123.0 (Q_{Ar}), 114.4 (C_{Ar}), 102.2 (C_F), 100.6 (C_D), 84.5 (C_E), 61.3 (C₃), 55.7 (C₁), 50.1 (C₆), 43.6 (C₂), 37.8 (C₇), 32.8 (C₅), 31.1 (C₄), 24.4 (C₉), 21.9 (C₈), 21.7 (C₈).

I.R. (thin film) 1676, 1534, 1513, 1491 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₄₁H₄₁ClN₄O₂ 656.2918, found 656.2922.

IV.69 : 2-[(4-chlorobenzyl)-(2-isopropyl-6-methyl-5-phenylethynylpyrimidin-4-yl)-amino]-*N*-(4-methoxybenzyl)-3-methylbutamide



C₃₆H₃₉ClN₄O₂
MW = 595.17 g.mol⁻¹

General procedure using **IV.54** (600 mg, 0.97 mmol), phenylacetylene (130 μL, 1.20 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (35 mg, 0.05 mmol), CuI (10 mg, 0.05 mmol) and diisopropylethylamine (170 μL, 0.97 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.69** as a colorless oil.

Yield 74 % (430 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

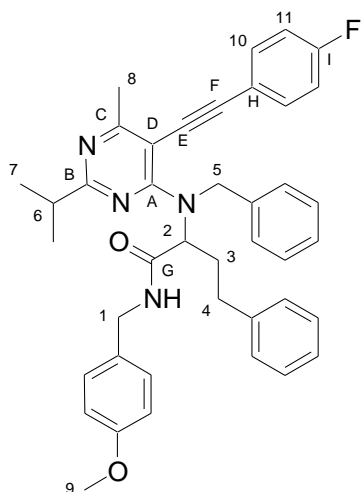
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.40-7.25 (m, 6H, H-ar, NH), 7.16-7.03 (m, 6H, H-ar), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 5.46 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-6a), 4.72 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-6b), 4.28 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, H-2), 3.81 (s, 3H, H-1), 2.90 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-7), 2.77-2.65 (m, 1H, H-4), 2.57 (s, 3H, H-9), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-8), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-8), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.1 (C_B), 171.0 (C_C), 170.9 (C_G), 163.3 (C_A), 159.4 (Q_{Ar}), 137.3 (Q_{Ar}), 132.7 (Q_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 130.4 (Q_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 123.0 (Q_{Ar}), 114.4 (C_{Ar}), 102.3 (C_F), 100.4 (C_D), 85.2 (C_E), 69.1 (C₃), 55.7 (C₁), 49.3 (C₆), 43.4 (C₂), 37.8 (C₇), 28.1 (C₄), 24.4 (C₉), 21.8 (C₈), 20.6 (C₅), 19.8 (C₅).

I.R. (thin film) 1679, 1530, 1515, 1493 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $[\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O}_2 - \text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_2]$ 430.2050, found 430.2026.

IV.70 : 2-[benzyl-[5-(4-fluorophenylethynyl)-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl]-amino]-*N*-(4-methoxybenzyl)-4-phenylbutamide



$\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{FN}_4\text{O}_2$
MW = 640.79 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

General procedure using **IV.55** (610 mg, 0.94 mmol), *p*-fluorophenylacetylene (130 μL , 1.13 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (33 mg, 0.05 mmol), CuI (10 mg, 0.05 mmol) and diisopropylethylamine (160 μL , 0.94 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) afforded **IV.70** as a colorless oil.

Yield 62 % (375 mg).

R_f 0.3 (60:40 petroleum ether / diethyl ether).

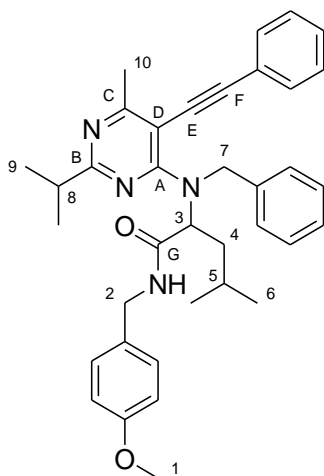
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.31 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H, NH), 7.26-7.22 (m, 5H, H-ar), 7.22-7.13 (m, 3H, H-ar), 7.06-6.99 (m, 6H, H-10, H-ar), 6.95 (t, $J_{\text{H-H}} = J_{\text{H-F}} = 8.8$ Hz, 2H, H-11), 6.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-ar), 5.19 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H-5a), 5.04 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H-5b), 5.00 (br s, 1H, H-2), 4.29 (dd, $J = 14.4, 5.6$ Hz, 1H, H-1a), 4.15 (dd, $J = 14.4, 5.2$ Hz, 1H, H-1b), 3.80 (s, 3H, H-9), 2.88 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-6), 2.71-2.62 (m, 2H, H-4), 2.59 (s, 3H, H-8), 2.57-2.48 (m, 1H, H-3a), 2.24-2.13 (m, 1H, H-3b), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-7), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-7).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 172.0 (C_B), 171.4 (C_G), 171.0 (C_C), 163.2 (C_A), 163.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 249.6$ Hz, C_I), 159.3 (Q_{OMe}), 141.4 (Q_{Ar}), 139.1 (Q_{Ar}), 133.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.2$ Hz, C_{10}), 130.3 (Q_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 126.4 (C_{Ar}), 119.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz, C_H), 116.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.0$ Hz, C_{11}), 114.4 (C_{Ar}), 101.0 (C_F), 100.2 (C_D), 84.3 (C_E), 61.6 (C_2), 55.7 (C_9), 51.2 (C_5), 43.6 (C_1), 37.8 (C_6), 33.0 (C_4), 31.1 (C_3), 24.5 (C_8), 21.8 (C_7), 21.7 (C_7).

I.R. (thin film) 1674, 1529, 1505, 1453 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{FN}_4\text{O}_2$ 640.3214, found 640.3246.

IV.71 : 2-[benzyl-(2-isopropyl-6-methyl-5-phenylethynylpyrimidin-4-yl)-amino]-4-methyl-pentanoic acid 4-methoxybenzylamide



General procedure using **IV.56** (760 mg, 1.26 mmol), phenylacetylene (170 μ L, 1.52 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (45 mg, 0.06 mmol), CuI (13 mg, 0.06 mmol) and diisopropylethylamine (220 μ L, 1.26 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.71** as a colorless oil.

Yield 57 % (415 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

$C_{37}H_{42}N_4O_2$
MW = 574.75 g.mol⁻¹

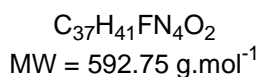
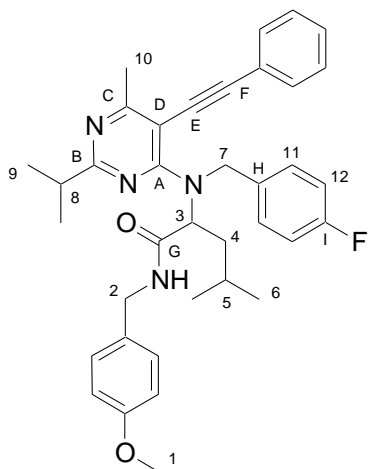
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.37 (t, J = 5.6 Hz, 1H, NH), 7.32-7.18 (m, 8H, H-ar), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-ar), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 5.37-5.26 (br s, 1H, H-3), 5.25 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H-7a), 4.99 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H-7b), 4.28 (dd, J = 14.4, 5.5 Hz, 1H, H-2a), 4.16 (dd, J = 14.4, 5.3 Hz, 1H, H-2b), 3.79 (s, 3H, H-1), 2.91 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-8), 2.62 (s, 3H, H-10), 2.02-1.91 (m, 1H, H-4a), 1.87-1.78 (m, 1H, H-4b), 1.65-1.53 (m, 1H, H-5), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-9), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-9), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-6), 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.0 (C_B), 171.9 (C_G), 171.0 (C_C), 163.1 (C_A), 159.3 (Q_{Ar}), 139.2 (Q_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 130.4 (Q_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 123.2 (Q_{Ar}), 114.4 (C_{Ar}), 102.1 (C_F), 100.2 (C_D), 84.8 (C_E), 60.6 (C₃), 55.7 (C₁), 51.0 (C₇), 43.6 (C₂), 38.5 (C₄), 37.8 (C₈), 25.4 (C₅), 24.5 (C₁₀), 23.3 (C₆), 22.7 (C₆), 21.8 (C₉), 21.8 (C₉).

I.R. (thin film) 1675, 1530, 1513, 1497 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₇H₄₂N₄O₂ 574.3308, found 574.3338.

IV.72 : 2-[(4-fluorobenzyl)-(2-isopropyl-6-methyl-5-phenylethynylpyrimidin-4-yl)-amino]-4-methylpentanoic acid 4-methoxybenzylamide



General procedure using **IV.57** (740 mg, 1.20 mmol), phenylacetylene (160 μ L, 1.44 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (45 mg, 0.06 mmol), CuI (12 mg, 0.06 mmol) and diisopropylethylamine (210 μ L, 1.20 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.72** as a colorless oil.

Yield 58 % (413 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

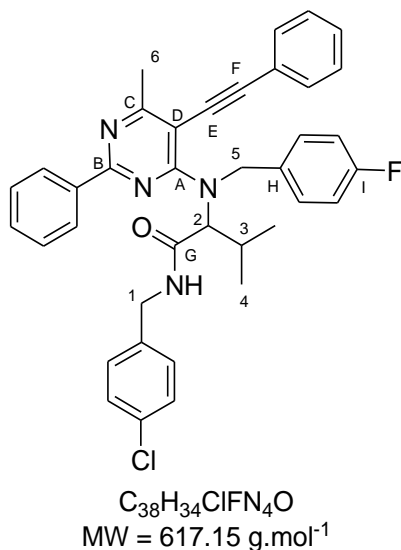
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.40-7.29 (m, 4H, H-ar, NH), 7.23-7.16 (m, 4H, H-11, H-ar), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-ar), 6.89 (t, $J_{H-H} = J_{H-F} = 8.7$ Hz, 2H, H-12), 6.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-ar), 5.37-5.27 (m, 1H, H-3), 5.22 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H-7a), 4.90 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H-7b), 4.27 (dd, $J = 14.3, 5.4$ Hz, 1H, H-2a), 4.20 (dd, $J = 14.3, 5.5$ Hz, 1H, H-2b), 3.80 (s, 3H, H-1), 2.92 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-8), 2.62 (s, 3H, H-10), 1.99-1.90 (m, 1H, H-4a), 1.85-1.75 (m, 1H, H-4b), 1.62-1.52 (m, 1H, H-5), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-9), 1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-9), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-6), 0.82 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.1 (C_B), 171.8 (C_G), 171.1 (C_C), 163.1 (C_A), 162.2 (d, $J_{C-F} = 245.2$ Hz, C_I), 159.4 (Q_{OMe}), 134.9 (d, $J_{C-F} = 2.9$ Hz, C_H), 131.2 (C_{Ar}), 130.4 (Q_{Ar}), 129.6 (d, $J_{C-F} = 8.1$ Hz, C₁₁), 129.6 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 115.4 (d, $J_{C-F} = 20.5$ Hz, C₁₂), 114.4 (C_{Ar}), 102.1 (C_F), 100.2 (C_D), 84.8 (C_E), 60.5 (C₃), 55.7 (C₁), 50.1 (C₇), 43.6 (C₂), 38.5 (C₄), 37.8 (C₈), 25.4 (C₅), 24.5 (C₁₀), 23.3 (C₆), 22.6 (C₆), 21.8 (C₉), 21.7 (C₉).

I.R. (thin film) 1669, 1530, 1511, 1495 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₇H₄₁FN₄O₂ 592.3214, found 592.3216.

IV.73 : N-(4-chlorobenzyl)-2-((4-fluorobenzyl)(6-methyl-2-phenyl-5-phenylethynyl)pyrimidin-4-yl)amino)-3-methylbutanamide



General procedure using **IV.58** (650 mg, 1.05 mmol), phenylacetylene (140 μ L, 1.26 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (37 mg, 0.05 mmol), CuI (11 mg, 0.05 mmol) and diisopropylethylamine (180 μ L, 1.05 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 80:20) afforded **IV.73** as a colorless oil.

Yield 61 % (395 mg).

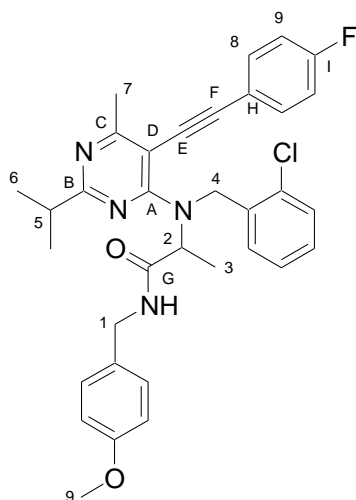
R_f 0.3 (80:20 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.20 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H-ar), 7.48 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H-ar), 7.43-7.30 (m, 8H, H-7, NH, H-ar), 7.25-7.16 (m, 2H, H-ar), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 6.88 (t, $J_{H-H} = J_{H-F} = 8.5$ Hz, 2H, H-8), 5.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H-5a), 5.10-4.52 (m, 1H, H-2), 4.79 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H-5b), 4.30 (dd, J = 14.5, 5.5 Hz, 1H, H-1a), 4.23-4.06 (m, 1H, H-1b), 2.90-2.74 (m, 1H, H-3), 2.70 (s, 3H, H-6), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-4), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-4).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.6 (C_C), 171.1 (C_G), 163.4 (C_A), 162.2 (d, $J_{C-F} = 245.2$ Hz, C_I), 160.8 (C_B), 137.6 (Q_{Ar}), 136.7 (Q_{Ar}), 134.2 (d, $J_{C-F} = 2.2$ Hz, Q_H), 133.6 (Q_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 129.7 (d, $J_{C-F} = 8.1$ Hz, C₇), 129.6 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 122.9 (Q_{Ar}), 115.4 (d, $J_{C-F} = 21.4$ Hz, C₈), 103.4 (C_F), 101.3 (C_D), 85.3 (C_E), 69.3 (C₂), 49.8 (C₅), 43.2 (C₁), 28.1 (C₃), 24.6 (C₆), 20.8 (C₄), 19.9 (C₄).

HRMS Calculated for C₃₈H₃₄ClFN₄O 616.2405, found 616.2439.

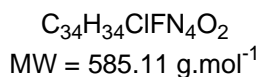
IV.74 : 2-[(2-chlorobenzyl)-[5-(4-fluorophenylethynyl)-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl]-amino]-N-(4-methoxybenzyl)-propionamide



General procedure using **IV.59** (590 mg, 1.00 mmol), phenylacetylene (140 μ L, 1.20 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (35 mg, 0.05 mmol), CuI (10 mg, 0.05 mmol) and diisopropylethylamine (170 μ L, 1.00 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) afforded **IV.74** as a colorless oil.

Yield 60 % (385 mg).

R_f 0.3 (60:40 petroleum ether / diethyl ether).



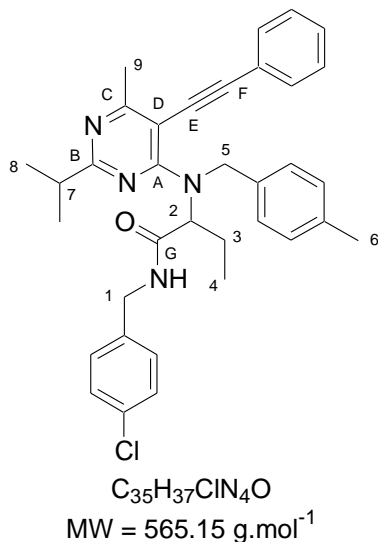
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.34 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H, H-ar), 7.27 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H, H-ar), 7.20-7.13 (m, 2H, H-ar), 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-ar), 6.98 (dd, $J_{H-H, H-F} = 8.8, 5.5$ Hz, 2H, H-8), 6.95-6.87 (m, 3H, H-9, NH, H-ar), 6.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-ar), 5.27 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H, H-4a), 5.23 (br s, 1H, H-2), 5.03 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H, H-4b), 4.36 (dd, $J = 14.4, 5.6$ Hz, 1H, H-1a), 4.31 (dd, $J = 14.4, 5.4$ Hz, 1H, H-1b), 3.80 (s, 3H, H-9), 2.92 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-5), 2.60 (s, 3H, H-7), 1.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-3), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-6), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.0 (C_B), 172.0 (C_G), 171.2 (C_C), 162.9 (d, $J_{C-F} = 250.3$ Hz, C_I), 162.7 (C_A), 159.4 (Q_{OMe}), 137.4 (Q_{Ar}), 133.2 (d, $J_{C-F} = 8.2$ Hz, C₈), 132.7 (Q_{Ar}), 130.5 (Q_{Ar}), 129.6 (Q_{Ar}), 129.6 (Q_{Ar}), 128.8 (Q_{Ar}), 128.3 (Q_{Ar}), 127.0 (Q_{Ar}), 119.1 (d, $J_{C-F} = 3.5$ Hz, C_H), 115.9 (d, $J_{C-F} = 22.1$ Hz, C₉), 114.4 (Q_{Ar}), 100.4 (C_F), 99.4 (C_D), 84.1 (C_E), 58.2 (C₂), 55.7 (C₉), 49.9 (C₄), 43.6 (C₁), 37.8 (C₅), 24.6 (C₇), 21.8 (C₆), 21.7 (C₆), 15.6 (C₃).

I.R. (thin film) 1660, 1530, 1506, 1467 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₄H₃₄ClFN₄O₂ 584.2354, found 584.2351.

IV.75 : *N*-(4-chlorobenzyl)-2-[(2-isopropyl-6-methyl-5-phenylethynylpyrimidin-4-yl)-(4-methylbenzyl)-amino]-butyramide



General procedure using **IV.60** (650 mg, 1.10 mmol), phenylacetylene (150 μ L, 1.32 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (40 mg, 0.06 mmol), CuI (11 mg, 0.06 mmol) and diisopropylethylamine (190 μ L, 1.10 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.75** as a colorless oil.

Yield 55 % (342 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

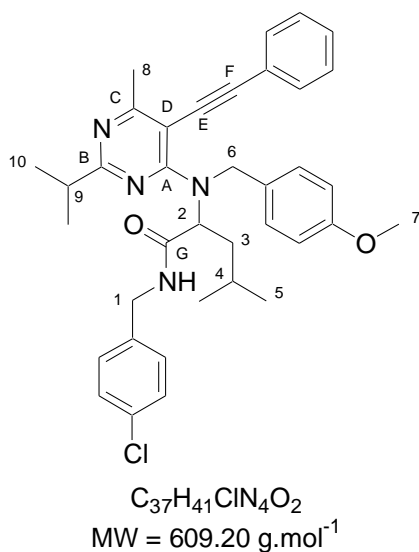
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.45 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH), 7.32-7.25 (m, 3H, H-ar), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 7.17-7.12 (m, 4H, H-ar), 7.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-ar), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 5.21 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-5a), 4.96 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-5b), 4.93-4.84 (m, 1H, H-2), 4.30 (dd, *J* = 14.7, 5.8 Hz, 1H, H-1a), 4.18 (dd, *J* = 14.7, 5.6 Hz, 1H, H-1b), 2.93 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-7), 2.64 (s, 3H, H-9), 2.31 (s, 3H, H-6), 2.25-2.16 (m, 1H, H-3a), 2.02-1.92 (m, 1H, H-3b), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-8), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-8), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-4).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.0 (C_B), 171.9 (C_G), 171.1 (C_C), 163.3 (C_A), 137.0 (Q_{Ar}), 137.0 (Q_{Ar}), 136.0 (Q_{Ar}), 133.5 (Q_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 123.2 (Q_{Ar}), 102.2 (C_F), 100.3 (C_D), 84.8 (C_E), 64.9 (C₂), 51.0 (C₅), 43.3 (C₁), 37.8 (C₇), 24.5 (C₉), 23.0 (C₃), 21.8 (C₈), 21.4 (C₈), 11.8 (C₄).

I.R. (thin film) 1672, 1526, 1491, 1409 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₅H₃₇ClN₄O 564.2656, found 564.2671.

IV.76 : 2-[(2-isopropyl-6-methyl-5-phenylethynylpyrimidin-4-yl)-(4-methoxybenzyl)-amino]-4-methylpentanoic acid 4-chlorobenzamide



General procedure using **IV.61** (670 mg, 1.06 mmol), phenylacetylene (140 μ L, 1.7 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (37 mg, 0.05 mmol), CuI (11 mg, 0.05 mmol) and diisopropylethylamine (180 μ L, 1.06 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.76** as a colorless oil.

Yield 61 % (394 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

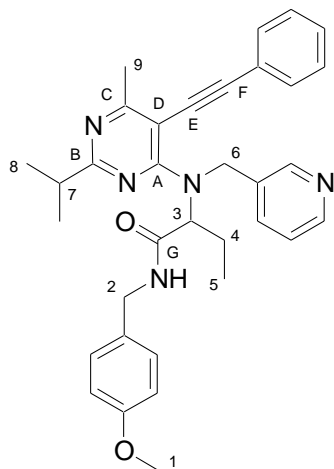
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.51 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, NH), 7.37-7.27 (m, 3H, H-ar), 7.24-7.15 (m, 6H, H-ar), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 6.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-ar), 5.27-5.04 (m, 1H, H-2), 5.21 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H-6a), 4.93 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H-6b), 4.29 (dd, *J* = 14.7, 5.8 Hz, 1H, H-1a), 4.17 (dd, *J* = 14.7, 5.5 Hz, 1H, H-1b), 3.77 (s, 3H, H-7), 2.94 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-9), 2.64 (s, 3H, H-8), 2.04-1.94 (m, 1H, H-3a), 1.94-1.83 (m, 1H, H-3b), 1.60 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-4), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-10), 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-10), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.3 (C_B), 172.0 (C_G), 171.1 (C_C), 163.1 (C_A), 159.1 (Q_{OMe}), 137.0 (Q_{Ar}), 133.5 (Q_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 130.8 (Q_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 123.2 (Q_{Ar}), 114.1 (C_{Ar}), 102.3 (C_F), 100.4 (C_D), 84.8 (C_E), 60.9 (C₂), 55.7 (C₇), 50.5 (C₆), 43.3 (C₁), 38.4 (C₃), 37.8 (C₉), 25.4 (C₄), 24.5 (C₈), 23.4 (C₅), 22.6 (C₅), 21.9 (C₁₀).

I.R. (thin film) 1676, 1530, 1512, 1492 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₇H₄₁ClN₄O₂ 608.2918, found 608.2940.

IV.77 : 2-[(2-isopropyl-6-methyl-5-phenylethynylpyrimidin-4-yl)-pyridin-3-ylmethylamino]-*N*-(4-methoxybenzyl)-butyramide



General procedure using **IV.62** (390 mg, 0.68 mmol), phenylacetylene (90 μ L, 0.82 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (25 mg, 0.03 mmol), CuI (3 mg, 0.03 mmol) and diisopropylethylamine (120 μ L, 0.68 mmol). Purification by flash chromatography (diethyl ether) afforded **IV.77** as a colorless oil.

Yield 58 % (216 mg).

R_f 0.3 (diethyl ether).

$C_{34}H_{37}N_5O_2$
MW = 547.69 g.mol⁻¹

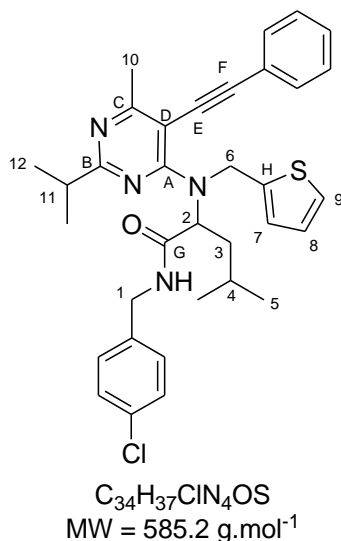
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.56 (s, 1H, H-ar), 8.43 (d, J = 4.7 Hz, 1H, H-ar), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-ar), 7.38-7.29 (m, 4H, H-ar, NH), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H-ar), 7.10 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H, H-ar), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 5.25 (d, J = 16.3 Hz, 1H, H-6a), 5.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-3), 4.85 (d, J = 16.3 Hz, 1H, H-6b), 4.29 (dd, J = 14.4, 5.6 Hz, 1H, H-2a), 4.24 (dd, J = 14.4, 5.8 Hz, 1H, H-2b), 3.78 (s, 3H, H-1), 2.90 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-7), 2.60 (s, 3H, H-9), 2.21-2.09 (m, 1H, H-4a), 1.96-1.84 (m, 1H, H-4b), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-8), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-8), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.2 (C_B), 171.2 (C_G), 171.2 (C_C), 163.4 (C_A), 159.4 (Q_{OMe}), 149.6 (C_{Ar}), 148.5 (C_{Ar}), 135.4 (C_{Ar}), 134.9 (Q_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 130.3 (Q_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 123.4 (C_{Ar}), 122.9 (Q_{Ar}), 114.5 (C_{Ar}), 102.4 (C_F), 100.4 (C_D), 84.6 (C_E), 64.2 (C₃), 55.7 (C₁), 48.2 (C₆), 43.6 (C₂), 37.8 (C₇), 24.4 (C₉), 23.2 (C₄), 21.8 (C₈), 21.7 (C₈), 11.5 (C₅).

I.R. (thin film) 1675, 1527, 1514, 1492 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₄H₃₇N₅O₂ 547.2947, found 547.2960.

IV.78 : *N*-(4-chlorobenzyl)-2-((2-isopropyl-6-methyl-5-(phenylethynyl)pyrimidin-4-yl)(thiophen-2-ylmethyl)amino)-4-methylpentanamide



General procedure using **IV.63** (300 mg, 0.51 mmol), phenylacetylene (80 μ L, 0.61 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (18 mg, 0.03 mmol), CuI (5 mg, 0.03 mmol) and diisopropylethylamine (90 μ L, 0.51 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.78** as a colorless oil.

Yield 60 % (180 mg).

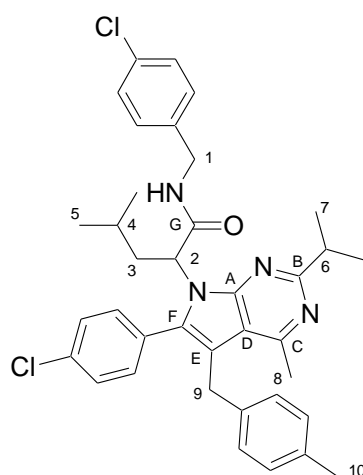
R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.38-7.27 (m, 6H, H-ar, NH), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 7.11 (d, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H, H-9), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 6.92 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-7), 6.83 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H, H-8), 5.52 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H-6a), 5.32 (br s, 1H, H-2), 4.85 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H-6b), 4.31 (dd, J = 14.7, 6.0 Hz, 1H, H-1a), 4.09 (dd, J = 14.7, 5.3 Hz, 1H, H-1b), 2.95 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-11), 2.63 (s, 3H, H-10), 2.06-1.96 (m, 1H, H-3a), 1.96-1.87 (m, 1H, H-3b), 1.63-1.51 (m, 1H, H-4), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-12), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-12), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-5), 0.80 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.8 (C_B), 171.5 (C_G), 170.6 (C_C), 162.4 (C_A), 140.7 (C_H), 136.4 (Q_{Ar}), 133.1 (Q_{Ar}), 130.9 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 127.1 (C₇), 126.2 (C₈), 125.2 (C₉), 102.4 (C_F), 100.3 (C_D), 84.1 (C_E), 60.2 (C₂), 44.6 (C₆), 43.0 (C₁), 37.9 (C₃), 37.4 (C₁₁), 25.0 (C₄), 24.0 (C₁₀), 23.1 (C₅), 21.9 (C₅), 21.4 (C₁₂), 21.3 (C₁₂).

HRMS Calculated for C₃₄H₃₇ClN₄OS 584.2377, found 584.2377.

IV.79 : 2-[6-(4-chlorophenyl)-2-isopropyl-4-methyl-5-(4-methylbenzyl)-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpentanoic acid 4-chlorobenzylamide



$C_{37}H_{40}Cl_2N_4O$
MW = 627.65 g.mol⁻¹

General procedure using **IV.64** (300 mg, 0.48 mmol) and NaH (14 mg, 0.58 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **IV.79** as a yellow oil.

Yield 68 % (205 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

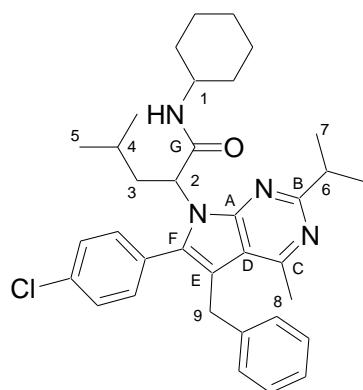
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.20 (br s, 1H, NH), 7.59-7.23 (m, 6H, H-ar), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 7.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-ar), 6.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-ar), 4.78 (br s, 1H, H-2), 4.64 (dd, *J* = 15.0, 6.4 Hz, 1H, H-1a), 4.30 (dd, *J* = 15.0, 5.1 Hz, 1H, H-1b), 4.15 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H-9a), 3.96 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H-9b), 3.14 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-6), 2.83 (br s, 1H, H-3a), 2.52 (s, 3H, H-8), 2.34 (s, 3H, H-10), 1.85-1.76 (m, 1H, H-3b), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-7), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-7), 0.92-0.80 (m, 1H, H-4), 0.68 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5), 0.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.0 (C_G), 168.1 (C_B), 161.0 (C_C), 152.3 (C_A), 139.4 (C_F), 138.3 (Q_{Ar}), 137.2 (Q_{Ar}), 136.2 (Q_{Ar}), 135.9 (Q_{Ar}), 133.6 (Q_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 128.5 (Q_{Ar}), 116.2 (C_D), 111.5 (C_E), 61.8 (C₂), 43.3 (C₁), 39.4 (C₃), 37.4 (C₆), 31.3 (C₉), 25.2 (C₄), 23.3 (C₅), 23.2 (C₈), 22.5 (C₇), 22.4 (C₇), 21.6 (C₅), 21.4 (C₁₀).

I.R. (thin film) 1671, 1564, 1490, 1422 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₇H₄₀Cl₂N₄O 626.2579, found 626.2591.

IV.80 : 2-[5-benzyl-6-(4-chlorophenyl)-2-isopropyl-4-methylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-4-methylpentanoic acid cyclohexylamide



$C_{35}H_{43}ClN_4O$
MW = 571.19 g.mol⁻¹

General procedure using **IV.65** (140 mg, 0.25 mmol) and NaH (7 mg, 0.29 mmol). Purification by flash chromatography (cyclohexane-diethyl ether, 90:10) gave **IV.80** as a yellow oil.

Yield 57 % (80 mg).

R_f 0.3 (90:10 cyclohexane / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.28-7.94 (br s, 1H, NH), 7.53-7.10 (m, 7H, H-ar), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-ar), 4.67 (br s, 1H, H-2), 4.17 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H-9a), 3.97 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H-9b), 3.86-3.74 (m, 1H, H-1), 3.26 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-6), 2.86 (br s, 1H, H-3a), 2.49 (s, 3H, H-8),

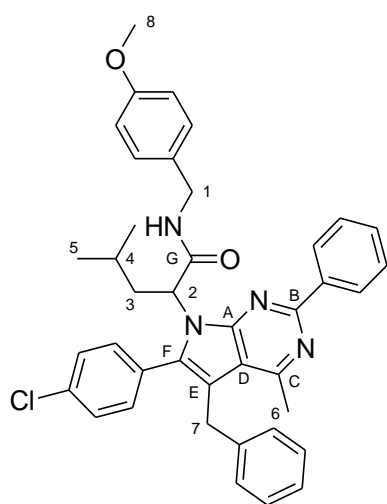
2.06-1.97 (m, 1H, H-Cy), 1.86-1.57 (m, 4H, H-3b, H-Cy), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-7), 1.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-7), 1.37-0.74 (m, 7H, H-4, H-Cy), 0.66 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-5), 0.57 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-5).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 170.6 (C_G), 167.8 (C_B), 160.2 (C_C), 152.0 (C_A), 141.1 (C_F), 140.3 (Q_{Ar}), 135.4 (Q_{Ar}), 130.8 (Q_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 115.6 (C_D), 110.6 (C_E), 61.4 (C_2), 48.5 (C_1), 38.7 (C_3), 37.3 (C_6), 33.1 (C_{Cy}), 33.0 (C_{Cy}), 31.4 (C_9), 25.5 (C_{Cy}), 25.5 (C_4), 25.0 (C_{Cy}), 24.8 (C_{Cy}), 23.0 (C_5), 22.7 (C_8), 22.6 (C_7), 22.0 (C_7), 21.0 (C_5).

I.R. (thin film) 1668, 1563, 1452, 1420 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{ClN}_4\text{O}$ 570.3125, found 570.3125.

IV.81 : 2-[5-benzyl-6-(4-chlorophenyl)-4-methyl-2-phenylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-4-methylpentanoic acid 4-methoxybenzylamide



$\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{FN}_4\text{O}_2$
MW = 592.75 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

General procedure using **IV.66** (160 mg, 0.26 mmol) and NaH (8 mg, 0.31 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **IV.81** as a yellow oil.

Yield 63 % (100 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.31 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-ar), 7.56-7.20 (m, 11H, H-ar, NH), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-ar), 7.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-ar), 6.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-ar), 4.98-4.79 (br s, 1H, H-2), 4.67 (dd, $J = 14.5, 6.5$ Hz, 1H, H-1a), 4.27-4.17 (m, 2H, H-1b, H-7a), 4.05 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H-7b), 3.73 (s, 3H, H-8), 3.06-2.85 (br s, 1H, H-3a), 2.59 (s, 3H, H-6), 2.00-1.89 (m, 1H, H-3b), 1.06-0.94 (m, 1H, H-4), 0.70 (d, $J =$

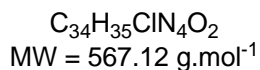
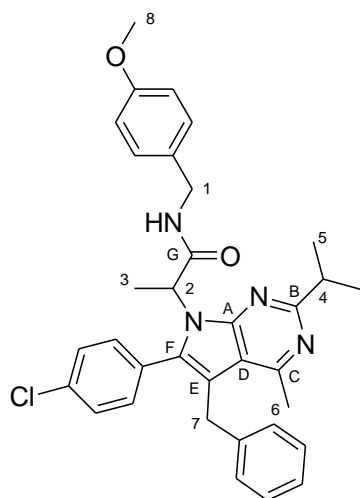
6.6 Hz, 3H, H-5), 0.63 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-5).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 171.5 (C_G), 161.0 (C_C), 159.2 (Q_{OMe}), 157.6 (C_B), 152.4 (C_A), 141.4 (C_F), 140.1 (Q_{Ar}), 138.5 (Q_{Ar}), 136.0 (Q_{Ar}), 132.4 (C_{Ar}), 130.2 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.5 (Q_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 116.8 (C_D), 114.4 (C_{Ar}), 111.6 (C_E), 61.3 (C_2), 55.6 (C_8), 43.7 (C_1), 39.4 (C_3), 31.8 (C_7), 25.4 (C_4), 23.4 (C_5), 21.7 (C_5).

I.R. (thin film) 1668, 1564, 1513, 1416 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 642.2762, found 642.2781.

IV.82 : 2-[5-benzyl-6-(4-chlorophenyl)-2-isopropyl-4-methylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-*N*-(4-methoxybenzyl)-propionamide



General procedure using **IV.67** (200 mg, 0.35 mmol) and NaH (10 mg, 0.42 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **IV.82** as a yellow oil.

Yield 65 % (130 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

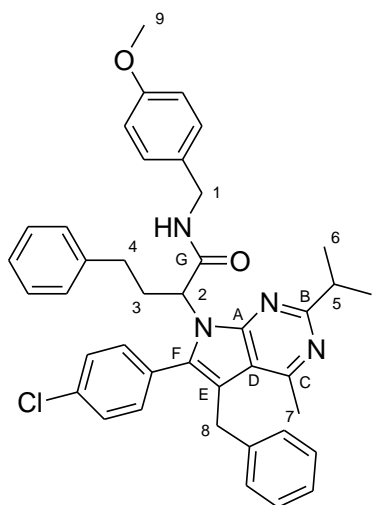
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.42 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, NH), 7.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-ar), 7.36-7.19 (m, 5H, H-ar), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-ar), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 4.93 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-2), 4.55 (dd, *J* = 14.6, 6.0 Hz, 1H, H-1a), 4.30 (dd, *J* = 14.6, 5.0 Hz, 1H, H-1b), 4.13 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H-7a), 4.02 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H-7b), 3.81 (s, 3H, H-8), 3.13 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-4), 2.49 (s, 3H, H-6), 1.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-3), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-5), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.6 (C_G), 168.3 (C_B), 160.6 (C_C), 159.4 (Q_{OMe}), 152.2 (C_A), 141.4 (C_F), 138.4 (Q_{Ar}), 135.9 (Q_{Ar}), 132.4 (C_{Ar}), 130.5 (Q_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.7 (Q_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 116.1 (C_D), 114.4 (C_{Ar}), 111.4 (C_E), 57.8 (C₂), 55.7 (C₈), 43.6 (C₁), 37.5 (C₄), 31.8 (C₇), 23.1 (C₆), 22.5 (C₅), 22.4 (C₅), 17.4 (C₃).

I.R. (thin film) 1667, 1564, 1513, 1421 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₄H₃₅ClN₄O₂ 566.2449, found 566.2459.

IV.83 : 2-[5-benzyl-6-(4-chlorophenyl)-2-isopropyl-4-methylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-4-phenylbutyramide



$C_{41}H_{41}ClN_4O_2$
MW = 657.24 g.mol⁻¹

General procedure using **IV.68** (330 mg, 0.50 mmol) and NaH (14 mg, 0.60 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **IV.83** as a yellow oil.

Yield 62 % (205 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

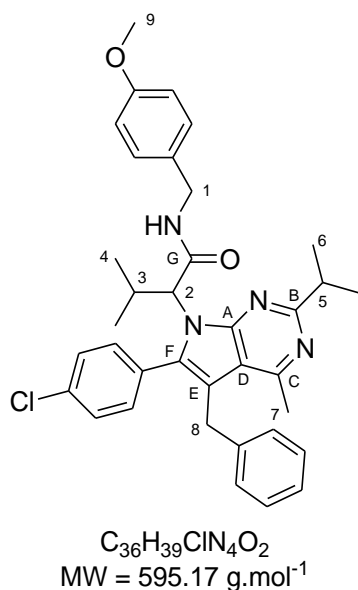
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.94 (br s, 1H, NH), 7.57-7.32 (m, 2H, H-ar), 7.25-7.11 (m, 6H, H-ar), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-ar), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-ar), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 4.82-4.71 (m, 1H, H-2), 4.60 (dd, *J* = 14.6, 6.2 Hz, 1H, H-1a), 4.27 (dd, *J* = 14.6, 4.8 Hz, 1H, H-1b), 4.18 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H-8a), 4.00 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H-8b), 3.81 (s, 3H, H-9), 3.14 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-5), 3.08-2.95 (m, 1H, H-3a), 2.58-2.52 (m, 1H, H-3b), 2.51 (s, 3H, H-7), 2.33-2.23 (m, 1H, H-4a), 2.14-2.05 (m, 1H, H-4b), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-6), 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.2 (C_G), 168.3 (C_B), 160.9 (C_C), 159.4 (Q_{OMe}), 152.2 (C_A), 141.4 (C_F), 140.5 (Q_{Ar}), 139.5 (Q_{Ar}), 135.8 (Q_{Ar}), 132.4 (Q_{Ar}), 130.6 (Q_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 116.1 (C_D), 114.5 (C_{Ar}), 111.2 (C_E), 62.8 (C₂), 55.7 (C₉), 43.6 (C₁), 37.5 (C₅), 32.6 (C₃), 32.6 (C₄), 31.8 (C₈), 23.2 (C₇), 22.5 (C₆), 22.4 (C₆).

I.R. (thin film) 1669, 1567, 1513, 1425 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₄₁H₄₁ClN₄O₂ 656.2918, found 656.2910.

IV.84 : 2-[5-benzyl-6-(4-chlorophenyl)-2-isopropyl-4-methylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-3-methylbutyramide



General procedure using **IV.69** (300 mg, 0.50 mmol) and NaH (14 mg, 0.60 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **IV.84** as a yellow oil.

Yield 55 % (165 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

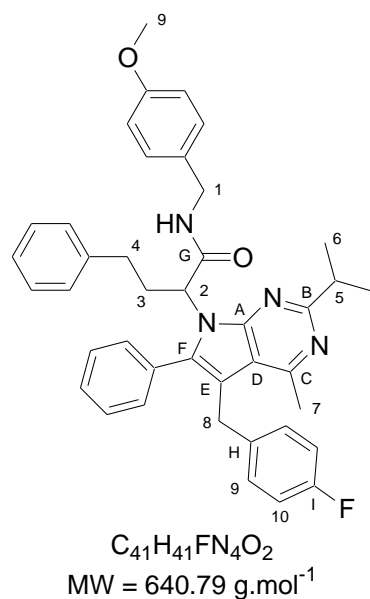
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.93 (br s, 1H, NH), 7.64-7.32 (m, 3H, H-ar), 7.32-7.25 (m, 2H, H-ar), 7.25-7.18 (m, 4H, H-ar), 7.06 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-ar), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 4.68 (dd, *J* = 14.5, 6.4 Hz, 1H, H-1a), 4.25-4.13 (m, 3H, H-1b, H-2, H-8a), 3.99 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H-8b), 3.81 (s, 3H, H-9), 3.30-3.17 (m, 1H, H-3), 3.10 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-5), 2.50 (s, 3H, H-7), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-6), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-6), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-4), 0.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-4).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 170.8 (C_G), 167.7 (C_B), 160.9 (C_C), 159.3 (Q_{OMe}), 151.9 (C_A), 141.5 (C_F), 140.2 (Q_{Ar}), 135.8 (Q_{Ar}), 130.9 (Q_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.6 (Q_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 116.1 (C_D), 114.4 (C_{Ar}), 110.7 (C_E), 71.1 (C₂), 55.7 (C₉), 43.5 (C₁), 37.4 (C₅), 31.8 (C₈), 29.6 (C₃), 23.2 (C₇), 22.5 (C₆), 22.3 (C₆), 19.7 (C₄), 19.6 (C₄).

I.R. (thin film) 1672, 1565, 1513, 1421 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₆H₃₉ClN₄O₂ 594.2761, found 594.2730.

IV.85 : 2-[5-(4-fluorobenzyl)-2-isopropyl-4-methyl-6-phenylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-4-phenylbutamide



General procedure using **IV.70** (260 mg, 0.41 mmol) and NaH (12 mg, 0.49 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) gave **IV.85** as a yellow oil.

Yield 51 % (132 mg).

R_f 0.3 (60:40 petroleum ether / diethyl ether).

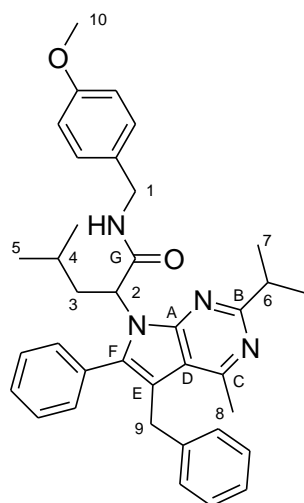
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.86 (br s, 1H, NH), 7.67-7.28 (m, 4H, H-ar), 7.26-7.07 (m, 6H, H-ar), 7.02 (dd, *J*_{H-H}, *J*_{H-F} = 8.8, 5.5 Hz, 2H, H-9), 6.96 (t, *J*_{H-H} = *J*_{H-F} = 8.8 Hz, 2H, H-10), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-ar), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 4.83 (dd, *J* = 10.4, 5.0 Hz, 1H, H-2), 4.61 (dd, *J* = 14.6, 6.3 Hz, 1H, H-1a), 4.27 (dd, *J* = 14.6, 4.8 Hz, 1H, H-1b), 4.15 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H-8a), 4.00 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H-8b), 3.81 (s, 3H, H-9), 3.15 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-5), 3.11-2.99 (m, 1H, H-3a), 2.52 (s, 3H, H-7), 2.51-2.45 (m, 1H, H-3b), 2.34-2.24 (m, 1H, H-4a), 2.10-2.00 (m, 1H, H-4b), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-6), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.3 (C_G), 168.2 (C_B), 161.7 (d, *J*_{C-F} = 243.0 Hz, C_I), 160.5 (C_C), 159.4 (Q_{OMe}), 152.1 (C_A), 141.0 (C_F), 140.7 (Q_{Ar}), 137.3 (d, *J*_{C-F} = 3.0 Hz, C_H), 130.6 (Q_{Ar}), 129.9 (Q_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.4 (d, *J*_{C-F} = 8.0 Hz, C₉), 128.8 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 116.0 (C_D), 115.8 (d, *J*_{C-F} = 21.2 Hz, C₁₀), 114.5 (C_{Ar}), 110.7 (C_E), 63.0 (C₂), 55.7 (C₉), 43.6 (C₁), 37.5 (C₅), 32.8 (C₃), 32.7 (C₄), 31.1 (C₈), 23.2 (C₇), 22.5 (C₆), 22.4 (C₆).

I.R. (thin film) 1668, 1571, 1508, 1422 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₄₁H₄₁FN₄O₂ 640.3214, found 640.3216.

IV.86 : 2-(5-benzyl-2-isopropyl-4-methyl-6-phenylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-4-methylpentanoic acid 4-methoxybenzylamide



C₃₇H₄₂N₄O₂
MW = 574.75 g.mol⁻¹

General procedure using **IV.71** (290 mg, 0.50 mmol) and NaH (14 mg, 0.60 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **IV.86** as a yellow oil.

Yield 66 % (192 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

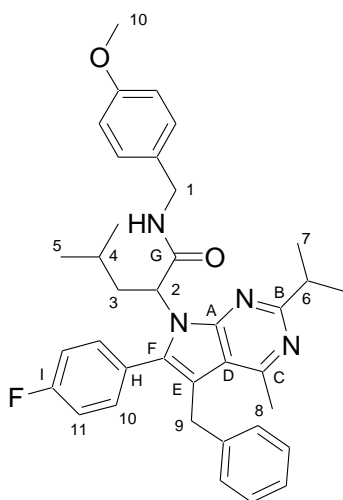
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.64-7.32 (m, 5H, H-ar, NH), 7.32-7.25 (m, 3H, H-ar), 7.24-7.18 (m, 3H, H-ar), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-ar), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 4.92-4.78 (br s, 1H, H-2), 4.62 (dd, *J* = 14.6, 6.2 Hz, 1H, H-1a), 4.30 (dd, *J* = 14.6, 4.9 Hz, 1H, H-1b), 4.20 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H-9a), 4.04 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H-9b), 3.81 (s, 3H, H-10), 3.13 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-6), 2.96-2.76 (br s, 1H, H-3a), 2.49 (s, 3H, H-8), 1.86-1.77 (m, 1H, H-3b), 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-7), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-7), 0.93-0.80 (m, 1H, H-4), 0.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5), 0.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.0 (C_G), 168.0 (C_B), 160.5 (C_C), 159.4 (Q_{OMe}), 152.3 (C_A), 141.8 (C_F), 140.9 (Q_{Ar}), 130.8 (Q_{Ar}), 130.1 (Q_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 116.1 (C_D), 114.4 (C_{Ar}), 110.7 (C_E), 61.7 (C₂), 55.7 (C₁₀), 43.6 (C₁), 39.4 (C₃), 37.5 (C₆), 31.9 (C₉), 25.2 (C₄), 23.4 (C₅), 23.2 (C₈), 22.5 (C₇), 22.4 (C₇), 21.5 (C₅).

I.R. (thin film) 1668, 1567, 1512, 1420 cm⁻¹.

HRMS Calculated for $C_{37}H_{42}N_4O_2$ 574.3308, found 574.3303.

IV.87 : 2-[5-benzyl-6-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-4-methylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-4-methylpentanoic acid 4-methoxybenzylamide



General procedure using **IV.72** (110 mg, 0.19 mmol) and NaH (6 mg, 0.25 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **IV.87** as a yellow oil.

Yield 73 % (80 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

$C_{37}H_{41}FN_4O_2$
MW = 592.75 g.mol⁻¹

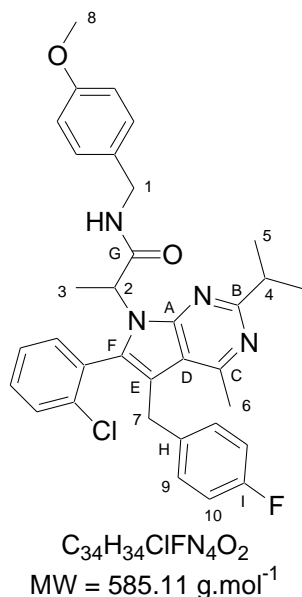
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.82 (br s, 1H, NH), 7.43-7.25 (m, 4H, H-10, H-ar), 7.24-7.14 (m, 5H, H-11, H-ar), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-ar), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-ar), 4.87-4.74 (br s, 1H, H-2), 4.59 (dd, *J* = 14.6, 6.2 Hz, 1H, H-1a), 4.28 (dd, *J* = 14.6, 5.0 Hz, 1H, H-1b), 4.18 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H-9a), 4.00 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H-9b), 3.81 (s, 3H, H-10), 3.14 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-6), 2.90-2.74 (br s, 1H, H-3a), 2.50 (s, 3H, H-8), 1.88-1.78 (m, 1H, H-3b), 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-7), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-7), 0.96-0.84 (m, 1H, H-4), 0.68 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5), 0.61 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.8 (C_G), 168.1 (C_B), 163.6 (d, *J*_{C-F} = 251.0 Hz, C_I), 160.6 (C_C), 159.4 (Q_{OMe}), 152.3 (C_A), 141.5 (Q_{Ar}), 139.6 (C_F), 130.7 (Q_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.3 (d, *J*_{C-F} = 8.1 Hz, C₁₀), 129.1 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 126.2 (d, *J*_{C-F} = 2.9 Hz, C_H), 116.4 (d, *J*_{C-F} = 20.5 Hz, C₁₁), 116.0 (C_D), 114.4 (C_{Ar}), 111.0 (C_E), 61.6 (C₂), 55.7 (C₁₀), 43.6 (C₁), 39.4 (C₃), 37.5 (C₆), 31.8 (C₉), 25.2 (C₄), 23.3 (C₅), 22.5 (C₇), 22.3 (C₇), 21.6 (C₅).

I.R. (thin film) 1668, 1560, 1511, 1421 cm⁻¹.

HRMS Calculated for $C_{37}H_{41}FN_4O_2$ 592.3214, found 592.3210.

IV.88 : 2-[6-(2-chlorophenyl)-5-(4-fluorobenzyl)-2-isopropyl-4-methylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-propionamide



General procedure using **IV.74** (260 mg, 0.44 mmol) and NaH (13 mg, 0.53 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 50:50) gave **IV.88** as a yellow oil.

Two atropoisomers were obtained in a 1:1 ratio.

Yield 54 % (140 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

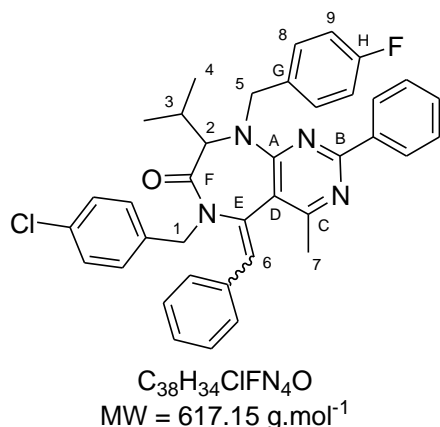
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.25 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, NH), 7.90 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, NH), 7.58-7.52 (m, 2H, H-ar), 7.49-7.43 (m, 2H, H-ar), 7.41-7.31 (m, 3H, H-ar), 7.27 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H, H-ar), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 7.00 (dd, *J*_{H-H}, *J*_{H-F} = 8.7, 5.6 Hz, 4H, H-9), 6.92 (t, *J*_{H-H} = *J*_{H-F} = 8.7 Hz, 2H, H-10), 6.91 (t, *J*_{H-H} = *J*_{H-F} = 8.7 Hz, 2H, H-10), 6.85-6.79 (m, 4H, H-ar), 4.65 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-2), 4.56 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-2), 4.51-4.43 (m, 2H, H-1), 4.35 (dd, *J* = 14.7, 5.4 Hz, 1H, H-1), 4.21 (dd, *J* = 14.7, 5.0 Hz, 1H, H-1), 4.07-3.97 (m, 2H, H-7), 3.93-3.85 (m, 2H, H-7), 3.81 (s, 3H, H-8), 3.80 (s, 3H, H-8), 3.16 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-4), 3.14 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-4), 2.49 (s, 3H, H-6), 2.48 (s, 3H, H-6), 2.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-3), 1.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-3), 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-5), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-5), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-5), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.5 (C_G), 171.2 (C_G), 168.6 (C_B), 168.3 (C_B), 161.7 (d, *J*_{C-F} = 245.2 Hz, C_I), 160.5 (C_C), 160.4 (C_C), 159.4 (Q_{OMe}), 159.3 (Q_{OMe}), 152.0 (C_A), 151.9 (C_A), 136.8 (C_F), 136.6 (d, *J*_{C-F} = 2.9 Hz, C_H), 136.5 (C_F), 136.2 (Q_{Ar}), 136.0 (Q_{Ar}), 134.0 (C_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 131.8 (C_{Ar}), 131.7 (C_{Ar}), 130.7 (Q_{Ar}), 130.6 (C_{Ar}), 130.5 (Q_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 129.7 (d, *J*_{C-F} = 8.1 Hz, C₉), 129.6 (d, *J*_{C-F} = 8.1 Hz, C₉), 129.6 (Q_{Ar}), 129.5 (Q_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 115.7 (C_D), 115.6 (d, *J*_{C-F} = 21.2 Hz, C₁₀), 115.6 (d, *J*_{C-F} = 21.2 Hz, C₁₀), 114.4 (C_{Ar}), 114.3 (C_{Ar}), 112.2 (C_E), 111.9 (C_E), 58.4 (C₂), 57.2 (C₂), 55.7 (C₈), 55.7 (C₈), 43.6 (C₁), 43.4 (C₁), 37.6 (C₄), 37.5 (C₄), 31.2 (C₇), 31.1 (C₇), 23.3 (C₆), 23.2 (C₆), 22.6 (C₅), 22.4 (C₅), 22.4 (C₅).

I.R. (thin film) 1669, 1562, 1500, 1422 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₄H₃₄ClFN₄O₂ 584.2354, found 584.2329.

IV.89 : 5-benzylidene-6-(4-chlorobenzyl)-9-(4-fluorobenzyl)-8-isopropyl-4-methyl-2-phenyl-5,6,8,9-tetrahydropyrimido[4,5-e][1,4]diazepin-7-one



General procedure using **IV.73** (180 mg, 0.29 mmol) and NaH (9 mg, 0.36 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **IV.89** as a yellow oil.

Two separable diastereomers were obtained as 1:1 ratio.

Yield 89 % (160 mg).

Z isomer :

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.33-8.29 (m, 2H, H-ar), 7.56-7.42 (m, 10H, H-ar), 7.30 (dd, $J_{H-H, H-F} = 8.6, 5.4$ Hz, 2H, H-9), 6.99 (t, $J_{H-H} = J_{H-F} = 8.6$ Hz, 2H, H-8), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-ar), 6.48 (s, 1H, H-6), 6.10 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H-5a), 5.56 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, H-1a), 4.28 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H-5b), 3.99 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-2), 3.98 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, H-1b), 2.72-2.62 (m, 1H, H-3), 2.32 (s, 3H, H-7), 1.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-4), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-4).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 168.5 (C_F), 163.2 (C_C), 162.4 (d, $J_{C-F} = 245.2$ Hz, C_H), 161.3 (C_B), 158.7 (C_A), 138.2 (Q_{Ar}), 135.4 (Q_{Ar}), 134.3 (d, $J_{C-F} = 2.9$ Hz, C_G), 133.9 (Q_{Ar}), 133.6 (Q_{Ar}), 133.2 (C_E), 132.5 (C₆), 130.8 (C_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 129.7 (d, $J_{C-F} = 8.1$ Hz, C₈), 129.6 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 115.7 (d, $J_{C-F} = 21.3$ Hz, C₉), 114.3 (C_D), 77.2 (C₂), 57.6 (C₅), 50.1 (C₁), 33.7 (C₃), 24.9 (C₇), 20.9 (C₄), 20.7 (C₄).

E isomer :

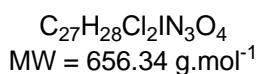
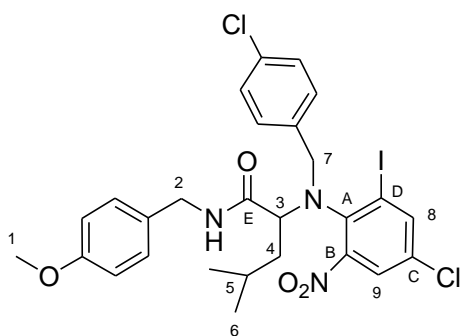
R_f 0.1 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.37-8.31 (m, 2H, H-ar), 7.49-7.42 (m, 3H, H-ar), 7.37 (dd, $J_{H-H, H-F} = 8.7, 5.4$ Hz, 2H, H-9), 7.28-7.22 (m, 5H, H-ar), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-ar), 7.09-7.05 (m, 2H, H-ar), 7.00 (t, $J_{H-H} = J_{H-F} = 8.7$ Hz, 2H, H-8), 6.61 (s, 1H, H-6), 6.16 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H-5a), 4.95 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, H-1a), 4.81 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, H-1b), 4.40 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H-5b), 4.01 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-2), 2.59-2.45 (m, 1H, H-3), 1.73 (s, 3H, H-7), 1.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-4), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-4).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.8 (C_F), 163.6 (C_C), 162.5 (d, $J_{C-F} = 246.6$ Hz, C_H), 162.2 (C_B), 159.8 (C_A), 138.2 (Q_{Ar}), 136.2 (Q_{Ar}), 134.7 (Q_{Ar}), 134.2 (d, $J_{C-F} = 3.4$ Hz, C_G), 134.1 (Q_{Ar}), 133.4 (C_E), 133.3 (C₆), 130.9 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 129.8 (d, $J_{C-F} = 8.1$ Hz, C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 115.8 (d, $J_{C-F} = 21.4$ Hz, C₉), 110.4 (C_D), 77.1 (C₂), 57.3 (C₅), 51.5 (C₁), 33.7 (C₃), 23.5 (C₇), 21.3 (C₄), 18.9 (C₄).

HRMS Calculated for C₃₈H₂₄ClFN₄O 616.2405, found 616.2420.

IV.90 : 2-((4-chloro-2-iodo-6-nitrophenyl)(4-chlorobenzyl)amino)-N-(4-methoxybenzyl)-4-methylpentanamide



General procedure using isobutyraldehyde (200 μ L, 2 mmol) *p*-chlorobenzylamine (250 μ L, 2 mmol), *p*-methoxybenzylisocyanide (300 μ L, 2 mmol) and 4-chloro-2-iodo-6-nitro-phenol (600 mg, 2 mmol). Purification by flash column chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **IV.90** as a colorless oil.

Two atropisomers were isolated in a 1.7 : 1 ratio.

Yield 50 % (660 mg).

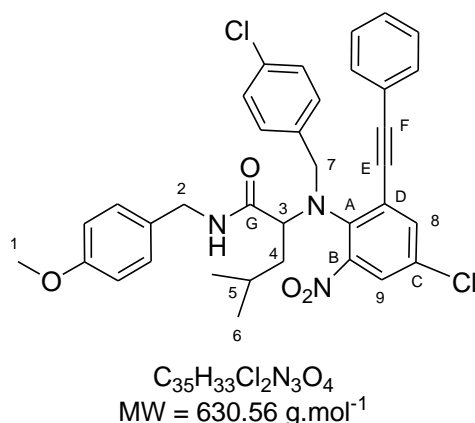
R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.04 (d, J = 2.3 Hz, 1.7H, H-8), 7.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-8'), 7.81 (t, J = 5.3 Hz, 1H, NH'), 7.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-9'), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 3.4H, H-ar), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar'), 7.28 (d, J = 2.3 Hz, 1.7H, H-9), 7.25 (t, J = 5.8 Hz, 1.7H, NH), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-ar'), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 3.4H, H-ar), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 3.4H, H-ar), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar'), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-ar'), 6.39 (d, J = 8.2 Hz, 3.4H, H-ar), 4.73-4.63 (m, 2.7H, H-2a, H-2a'), 4.59 (dd, J = 12.3, 4.4 Hz, 1.7H, H-3), 4.45-4.36 (m, 2.7H, H-2b', H-7a), 4.32 (dd, J = 14.3, 4.8 Hz, 1.7H, H-2b), 4.04 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H, H-3'), 3.97 (d, J = 13.2 Hz, 1H, H-7a'), 3.82 (s, 5.1H, H-1), 3.81 (s, 3H, H-1'), 3.76 (d, J = 13.2 Hz, 1H, H-7b'), 3.65 (d, J = 12.5 Hz, 1.7H, H-7b), 1.77-1.64 (m, 2.7H, H-5, H-5'), 1.59-1.48 (m, 2.7H, H-4a, H-4a'), 1.10 (d, J = 6.3 Hz, 5.1H, H-6), 1.04 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H-6'), 1.03-0.91 (m, 2.7H, H-4b, H-4b'), 0.84 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H-6'), 0.83 (d, J = 6.3 Hz, 5.1H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.2 (C_E), 172.7 (C_{E'}), 159.6 (C_{OMe'}), 159.5 (C_{OMe}), 154.8 (C_A), 151.1 (C_{A'}), 144.3 (C₈), 143.0 (C_{8'}), 139.0 (C_B), 138.7 (C_{B'}), 134.3 (Q_{Ar}), 134.3 (C_C), 134.2 (Q_{Ar}), 134.2 (Q_{Ar'}), 134.1 (C_{C'}), 133.9 (Q_{Ar'}), 131.7 (C_{Ar'}), 131.5 (C_{Ar}), 131.2 (Q_{Ar}), 130.8 (Q_{Ar'}), 130.1 (C_{Ar'}), 129.9 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar'}), 126.1 (C_{9'}), 124.4 (C₉), 114.6 (C_{Ar}), 114.6 (C_{Ar'}), 112.5 (C_{D'}), 98.2 (C_D), 69.9 (C_{3'}), 66.0 (C₃), 56.8 (C_{7'}), 55.5 (C₇), 43.4 (C_{2'}), 43.1 (C₂), 40.9 (C₄), 40.8 (C_{4'}), 25.6 (C₅), 25.6 (C_{5'}), 24.7 (C₆), 24.7 (C_{6'}), 21.7 (C₆), 21.6 (C_{6'}).

HRMS Calculated for [C₂₈H₃₄Cl₂N₄O - C₉H₁₀NO₂] 490.9790, found 490.9790.

IV.91 : 2-((4-chloro-2-nitro-6-(phenylethynyl)phenyl)(4-chlorobenzyl)amino)-N-(4-methoxybenzyl)-4-methylpentanamide



General procedure using **IV.90** (200 mg, 0.30 mmol), phenylacetylene (40 μ L, 0.36 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium chloride (10 mg, 0.02 mmol), CuI (3 mg, 0.02 mmol) and diisopropylethylamine (50 μ L, 0.30 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) afforded **IV.91** as a colorless oil.

Yield 66 % (125 mg).

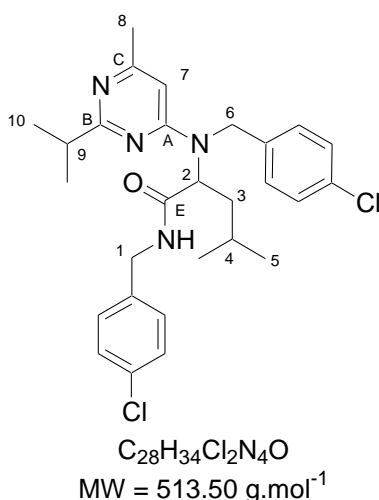
R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.67-7.57 (m, 3H, H-8, H-ar), 7.50-7.39 (m, 4H, NH, H-ar), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-ar), 7.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-9), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-ar), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-ar), 6.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-ar), 4.72 (dd, J = 14.2, 7.3 Hz, 1H, H-2a), 4.44 (dd, J = 11.7, 3.6 Hz, 1H, H-3), 4.36 (d, J = 12.4 Hz, 1H, H-7a), 4.30 (dd, J = 14.2, 4.3 Hz, 1H, H-2b), 3.83 (d, J = 12.4 Hz, 1H, H-7b), 3.80 (s, 3H, H-1), 1.75-1.55 (m, 2H, H-4a, H-5), 1.19-1.08 (m, 1H, H-4b), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H-6), 0.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.3 (C_G), 159.0 (C_{OMe}), 152.6 (C_A), 139.1 (C_B), 136.6 (C₈), 134.2 (Q_{Ar}), 133.7 (Q_{Ar}), 132.6 (C_C), 131.5 (C_{Ar}), 130.9 (Q_{Ar}), 130.8 (C_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 123.6 (C₉), 121.2 (Q_{Ar}), 114.1 (C_{Ar}), 98.6 (C_D), 84.1 (C_E), 77.2 (C_F), 66.5 (C₃), 56.6 (C₇), 55.3 (C₁), 42.6 (C₂), 40.6 (C₄), 25.1 (C₅), 24.2 (C₆), 21.3 (C₆).

HRMS Calculated for [C₃₅H₃₃Cl₂N₃O₄ - C₉H₁₀NO₂] 465.1137, found 465.1146.

IV.92 : 2-[(4-chlorobenzyl)-(2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino]-4-methylpentanoic acid 4-chlorobenzylamide



General procedure using isobutyraldehyde (200 μ L, 2 mmol), *p*-chlorobenzylamine (250 μ L, 2 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (260 μ L, 2 mmol) and 2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (304 mg, 2 mmol). Purification by flash column chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 50:50) gave **IV.92** as a colorless oil.

Yield 86 % (880 mg).

R_f 0.3 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

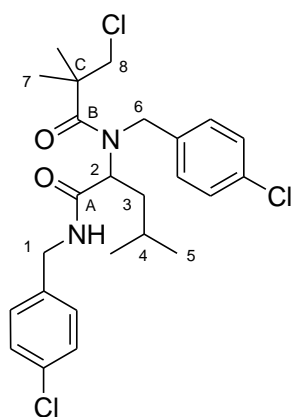
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.30-7.21 (m, 4H, H-ar), 7.16-7.07 (m, 3H, NH, H-ar), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 5.99 (s, 1H, H-7), 5.68-5.45 (m, 1H, H-2), 4.67 (d, J = 17.7 Hz, 1H, H-6a), 4.47 (d, J = 17.7 Hz, 1H, H-6b), 4.36 (dd, J = 14.9, 5.8 Hz, 1H, H-1a), 4.28 (dd, J = 14.9, 6.3 Hz, 1H, H-1b), 2.98 (sept, J = 6.8 Hz, 1H, H-9), 2.29 (s, 3H, H-8), 2.00-1.89 (m, 1H, H-3a), 1.61-1.47 (m,

2H, H-3b, H-4), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-10), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-10), 0.90 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H-5), 0.87 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H-5).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 174.2 (C_B), 171.7 (C_E), 166.7 (C_C), 163.4 (C_A), 137.0 (Q_Ar), 136.4 (Q_Ar), 133.7 (Q_Ar), 133.4 (Q_Ar), 129.3 (C_Ar), 129.3 (C_Ar), 129.2 (C_Ar), 128.1 (C_Ar), 101.1 (C_7), 55.8 (C_2), 48.7 (C_6), 43.1 (C_1), 37.5 (C_9), 25.6 (C_4), 24.9 (C_8), 23.0 (C_5), 22.9 (C_5), 22.3 (C_{10}), 22.1 (C_{10}).

HRMS Calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ 512.2110, found 512.2119.

IV.93 : 2-(3-chloro-*N*-(4-chlorobenzyl)-2,2-dimethylpropanamido)-*N*-(4-chlorobenzyl)-4-methylpentanamide



General procedure for this Ugi adduct using isobutyraldehyde (200 μL , 2 mmol), *p*-chlorobenzylamine (250 μL , 2 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (260 μL , 2 mmol) and 3-chloro-2,2-dimethylpropionic acid (273 mg, 2 mmol). Purification by flash column chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 50:50) gave **IV.93** as a colorless oil.

Yield 81 % (810 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

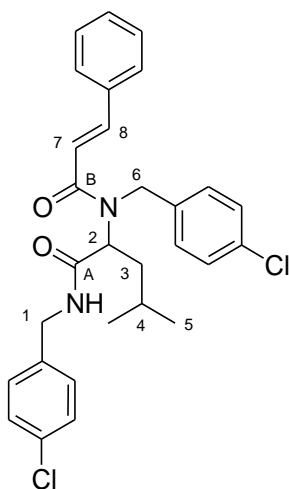
$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2$
MW = 497.88 g.mol⁻¹

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-ar), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-ar), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-ar), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-ar), 4.75 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H-6a), 4.69 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H-6b), 4.46-4.38 (m, 1H, H-2), 4.33 (dd, $J = 14.9, 6.0$ Hz, 1H, H-1a), 4.26 (dd, $J = 14.9, 6.0$ Hz, 1H, H-1b), 3.73 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-8a), 3.69 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-8b), 2.01-1.89 (m, 1H, H-3a), 1.59-1.47 (m, 2H, H-3b, H-4), 1.37 (s, 3H, H-7), 1.34 (s, 3H, H-7), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-5), 0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-5).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 177.4 (C_B), 171.2 (C_A), 137.2 (Q_Ar), 135.7 (Q_Ar), 133.9 (Q_Ar), 133.5 (Q_Ar), 61.0 (C_2), 55.1 (C_8), 50.7 (C_6), 46.2 (C_C), 43.1 (C_1), 38.3 (C_3), 25.8 (C_4), 25.0 (C_7), 23.2 (C_5), 22.8 (C_5).

HRMS Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 496.1451, found 496.1452.

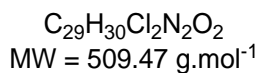
IV.94 : *N*-(4-chlorobenzyl)-2-(*N*-(4-chlorobenzyl)cinnamamido)-4-methylpentanamide



General procedure for this Ugi adduct using isobutyraldehyde (200 μL , 2 mmol), *p*-chlorobenzylamine (250 μL , 2 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (260 μL , 2 mmol) and *trans*-cinnamic acid (296 mg, 2 mmol). Purification by flash column chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) gave **IV.94** as a colorless oil.

Yield 86 % (880 mg).

R_f 0.3 (60:40 petroleum ether / diethyl ether).

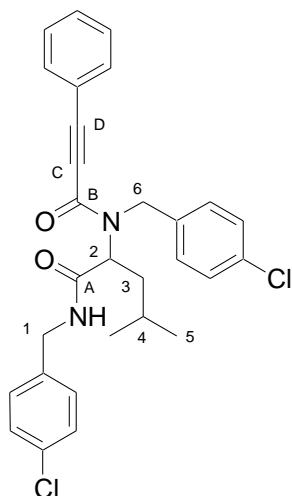


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.76 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-8), 7.44-7.34 (m, 5H, H-ar), 7.34-7.25 (m, 4H, H-ar), 7.21-7.15 (m, 4H, H-ar), 7.12 (t, J = 5.3 Hz, 1H, NH), 6.65 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-7), 5.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-2), 4.75 (d, J = 18.0 Hz, 1H, H-6a), 4.69 (d, J = 18.0 Hz, 1H, H-6b), 4.39 (dd, J = 15.0, 5.9 Hz, 1H, H-1a), 4.32 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 1H, H-1b), 1.96-1.86 (m, 1H, H-3a), 1.53 (sept, J = 6.5 Hz, 1H, H-4), 1.48-1.37 (m, 1H, H-3b), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H-5), 0.86 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H-5).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 171.1 (C_A), 169.1 (C_B), 145.2 (C_8), 137.2 (Q_Ar), 136.7 (Q_Ar), 135.0 (Q_Ar), 133.7 (Q_Ar), 133.6 (Q_Ar), 130.6 (C_Ar), 129.4 (C_Ar), 129.4 (C_Ar), 129.3 (C_Ar), 129.2 (C_Ar), 128.4 (C_Ar), 127.9 (C_Ar), 117.6 (C_7), 56.6 (C_2), 48.1 (C_6), 43.1 (C_1), 37.5 (C_3), 25.6 (C_4), 23.3 (C_5), 22.8 (C_5).

HRMS Calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 508.1684, found 508.1677.

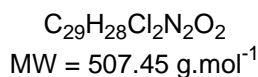
IV.95 : 3-phenylpropynoic acid (4-chlorobenzyl)-[1-(4-chlorobenzylcarbamoyl)-3-methylbutyl]-amide



General procedure for this Ugi adduct using isobutyraldehyde (200 μL , 2 mmol), *p*-chlorobenzylamine (250 μL , 2 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (260 μL , 2 mmol) and phenylpropionic acid (300 mg, 2 mmol). Purification by flash column chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 60:40) gave **IV.95** as a colorless oil. Two atropoisomers were isolated in a 2.5 : 1 ratio.

Yield 65 % (880 mg).

R_f 0.3 (60:40 petroleum ether / diethyl ether).



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.49-7.42 (m, 5H, H-ar), 7.41-7.34 (m, 11H, H-ar, H-ar'), 7.34-7.26 (m, 20.5H, H-ar, H-ar'), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-ar'), 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 5H, H-ar), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-ar'), 6.91 (br s, 2.5H, NH), 6.26 (br s, 1H, NH'), 5.10-4.95 (m, 3.5H, H-2, H-2'), 4.89 (s, 5H, H-6), 4.83 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, H-6a'), 4.41 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, H-6b'), 4.38-4.30 (m, 3.5H, H-1a, H-1a'), 4.20 (dd, $J = 15.0, 5.8$ Hz, 2.5H, H-1b), 4.11 (dd, $J = 14.7, 4.9$ Hz, 1H, H-1b'), 2.05 (m, 1H, H-3a'), 1.90-1.80 (m, 2.5H, H-3a), 1.76-1.66 (m, 1H, H-3b'), 1.59-1.50 (m, 2.5H, H-3b), 1.50-1.39 (m, 3.5H, H-4, H-4'), 0.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-5'), 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 7.5H, H-5), 0.83 (d, $J = 6.5$ Hz, 7.5H, H-5), 0.79 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-5').

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 170.2 (C_A), 169.9 ($\text{C}_{A'}$), 157.0 (C_B), 156.2 ($\text{C}_{B'}$), 136.9 (Q_{Ar}), 136.4 ($\text{Q}_{Ar'}$), 136.3 ($\text{Q}_{Ar'}$), 136.0 (Q_{Ar}), 134.0 ($\text{Q}_{Ar'}$), 133.9 (Q_{Ar}), 133.6 (Q_{Ar} , $\text{Q}_{Ar'}$), 132.9 (C_{Ar}), 132.8 ($\text{C}_{Ar'}$), 131.2 ($\text{C}_{Ar'}$), 131.0 (C_{Ar}), 130.4 ($\text{C}_{Ar'}$), 129.6 ($\text{C}_{Ar'}$), 129.5 (C_{Ar}), 129.3 ($\text{C}_{Ar'}$), 129.2 (C_{Ar}), 129.1 ($\text{C}_{Ar'}$), 129.1 (C_{Ar}), 120.1 (Q_{Ar}), 119.9 (Q_{Ar}), 93.1 (C_D'), 92.6 (C_D), 82.0 (C_C), 81.5 (C_C'), 61.5 (C_2), 56.7 (C_2'), 50.4 (C_6), 46.5 (C_6'), 43.6 ($\text{C}_{1'}$), 43.2 (C_1), 38.3 ($\text{C}_{3'}$), 37.5 (C_3), 25.3 (C_4), 24.9 (C_4'), 23.1 (C_5'), 22.9 (C_5), 22.8 (C_5), 22.4 (C_5').

HRMS Calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 506.1528, found 506.1522.

Partie expérimentale

Chapitre 5

General procedure for the synthesis of the pyrimidin-4-ol derived Ugi-Smiles adducts :

To a 1 M solution of pyrimidin-4-ol in methanol were added successively 1.0 equiv of amine, 1.0 equiv of aldehyde and 1.0 equiv of isocyanide. The resulting mixture was stirred at 60°C for three days. The solvent was removed afterwards under reduced pressure to afford the Ugi-Smiles products after purification by flash chromatography on silica gel.

General procedure for the synthesis of the phenol derived Ugi-Smiles adducts :

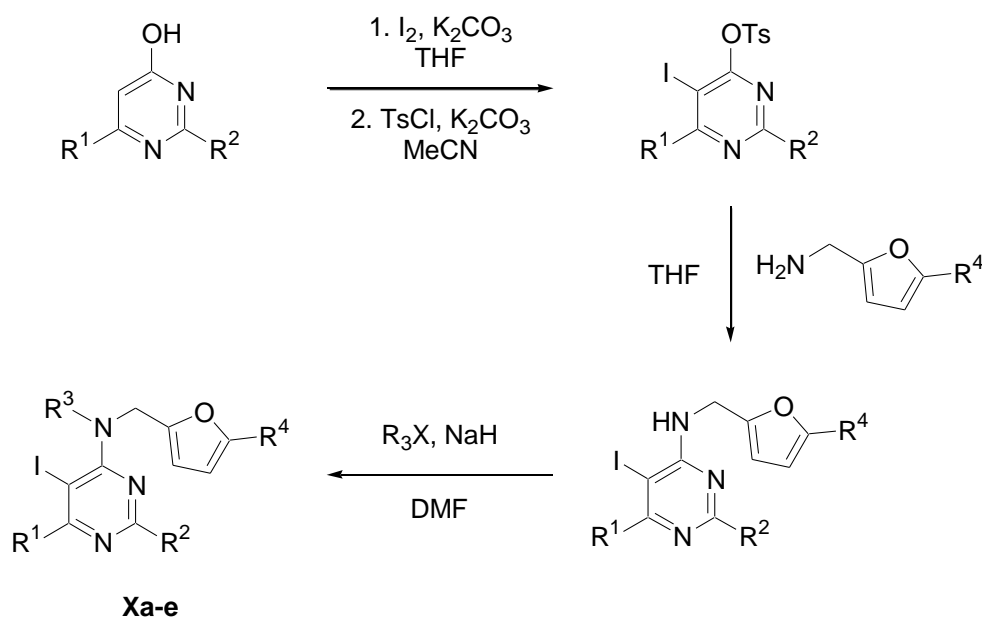
To a 1 M solution of 2-nitrophenol in toluene/water (ratio 9:1) were added successively 1.0 equiv of amine, 1.0 equiv of aldehyde and 1.0 equiv of isocyanide. The resulting mixture was stirred at 100°C for three days. The solvent was removed afterwards under reduced pressure to afford Ugi-Smiles products after purification by flash chromatography on silica gel.

General Procedure for the synthesis of Ugi-Smiles derived 3-vinyl-[4,0,3]-heterocycles :

To a 0.1 M solution of Ugi-Smiles adduct in acetonitrile were successively added *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (5 mol %) and diisopropylethylamine (1 equiv). The resulting mixture was then stirred under microwave irradiation for 20 minutes at 130 °C (Power = 100 W, Pressure = 13 bars).

The crude mixture was first filtered and rinsed with methanol. After removal of the volatile materials, purification by flash chromatography gave the corresponding 3-vinyl-[4,0,3]-heterocycle.

General procedure for the synthesis of *N,N*-disubstituted 2,6-substituted 4-amino-5-iodopyrimidines :



- Non commercial pyrimidin-4-ols were prepared according to Liu, Z; Li, D.; Li, S.; Bai, D.; He X.; Hu, Y. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1931-1936.
- Iodinated hydroxy pyrimidines were obtained according to Elokdah, H. M. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1967-1971.
- Tosylation was accomplished according to Benderitter, P.; De Araujo Junior, J. X.; Schmitt, M.; Bourguignon, J.-J. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 12465–12470.
- *N*-monosubstituted aminopyrimidines were prepared according to Mugnaini, C.; Petricci E.; Botta, M.; Corelli, F.; Mastromarino, P.; Giorgi, G. *Eur. J. of Med. Chem.*, **2007**, *42*, 256-262.

General procedure for the synthesis of *N,N* disubstitued 5-iodoanilines (furane and benzofurane):

Reductive amination was performed using Solé's conditions : Solé, D.; Vallverdu, L; Solans, X.; Font-Bardia, M.; Bonjoch, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1587.

General procedure for the synthesis of tertiary amides :

Amidation step :

To a 0.5 M solution of *o*-iodobenzoic acid (1.24 g, 5 mmol) in DCM (10 mL) were added 1.1 equiv of oxalyl chloride (470 μ L, 5.5 mmol) and a few drops of DMF. The resulting mixture was stirred under argon for two hours at room temperature.

A 5 mL solution containing 1.1 equiv of the corresponding amine (5.5 mmol) and 1.1 equiv of triethylamine (770 μ L, 5.5 mmol) was then added dropwise to the former solution.

The reaction mixture was then poured onto an aqueous solution of citric acid and the aqueous layer was extracted three times with dichloromethane. After removal of the volatile materials under reduced pressure, the crude amide was directly used in the next step.

Alkylation step :

To a 0.5 M solution of amide in DMF were successively added 1.2 equiv of sodium hydride and 1.2 equiv of the corresponding alkyl halogen derivative. In the case of benzyl bromide, a catalytic amount (20 mol %) of tetrabutylammonium iodide was required. The resulting mixture was stirred under argon overnight at room temperature.

The reaction mixture was then dissolved in ether and washed ten times with 1 mL of water. After removal of the volatile materials under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel to yield the corresponding tertiary amide as a mixture of two rotamers.

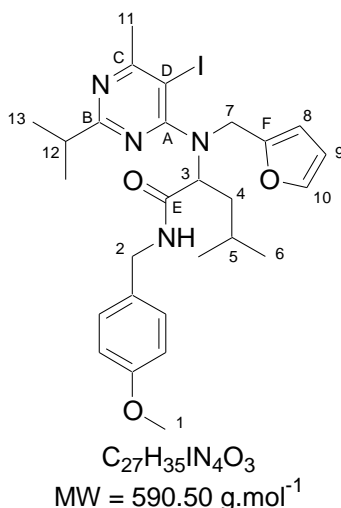
General procedure for the synthesis of 3-vinyl-[4,0,3]-heterocycles, isoquinolin-1-ones and phenol substituted indoles :

To a 0.25 M solution of starting material in acetonitrile were successively added a catalytic amount of *bis*(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (5 mol %) and 1 equiv of *N,N*-diisopropylethylamine. The resulting mixture was then stirred for twenty minutes at 130 °C under microwave irradiation (100 W, 13 bars).

The reaction mixture was then filtered under reduced pressure and rinsed with methanol. After removal of the volatile materials under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel to yield the corresponding heterocycle.

A. Synthesis of Ugi-Smiles derived 3-vinyl-[4,0,3]-heterocycles

V.1 : 2-[furan-2-ylmethyl-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino]-4-methylpentanoic acid 4-methoxybenzylamide



General procedure using isovaleraldehyde (220 μ L, 2.0 mmol), furfurylamine (180 μ L, 2.0 mmol), *p*-methoxybenzylisocyanide (300 μ L, 2.0 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2.0 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave V.1 as a brown oil.

Yield 62 % (730 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

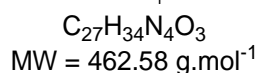
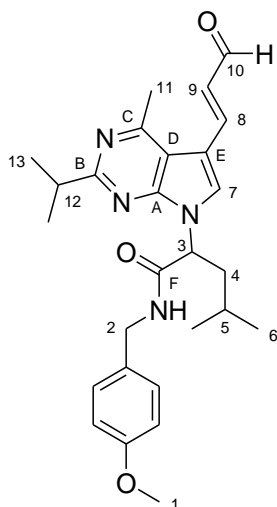
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.20 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 7.08-7.05 (s, 1H, H-10), 6.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 6.16 (dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 1H, H-9), 6.10 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-8), 5.10 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-2a), 4.58-4.46 (m, 2H, H-3, H-7a), 4.27 (dd, *J* = 14.2, 4.9 Hz, 1H, H-7b), 4.12 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-2b), 3.80 (s, 3H, H-1), 2.90 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-12), 2.63 (s, 3H, H-11), 1.98-1.84 (m, 2H, H-4), 1.65-1.52 (m, 1H, H-5), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-13), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-13), 0.86 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-6), 0.61 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.8 (C_B), 172.1 (C_E), 171.3 (C_C), 166.8 (C_A), 159.3 (C_{OMe}), 151.4 (C_F), 142.2 (C₁₀), 130.6 (Q_{Ar}), 130.0 (C_{Ar}), 114.3 (C_{Ar}), 110.5 (C₉), 109.4 (C₈), 84.6 (C_D), 63.8 (C₃), 55.7 (C₁), 44.0 (C₇), 43.9 (C₂), 38.6 (C₄), 37.0 (C₁₂), 30.8 (C₁₁), 25.2 (C₅), 23.7 (C₆), 22.1 (C₁₃), 21.7 (C₁₃), 21.4 (C₆).

I.R. (thin film) 1655, 1568, 1512, 1467 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₇H₃₅IN₄O₃ 590.1754, found 590.1752.

V.2 : 2-[2-isopropyl-4-methyl-5-(3-oxopropenyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-4-methyl-pentanoic acid 4-methoxybenzylamide



General procedure using **V.1** (65 mg, 0.11 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (4 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (20 μ L, 0.11 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 30:70) gave **V.2** as a yellow solid.

MP 124-125 °C.

Yield 85 % (43 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

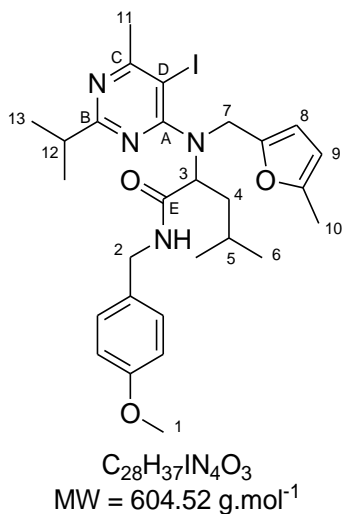
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-10), 7.79 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H-8), 7.78 (s, 1H, H-7), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 6.74 (t, J = 5.6 Hz, 1H, NH), 6.62 (dd, J = 15.6, 7.7 Hz, 1H, H-9), 5.42 (dd, J = 9.6, 6.2 Hz, 1H, H-3), 4.34 (dd, J = 14.6, 5.5 Hz, 1H, H-2a), 4.27 (dd, J = 14.6, 5.6 Hz, 1H, H-2b), 3.77 (s, 3H, H-1), 3.17 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-12), 2.89 (s, 3H, H-11), 2.25-2.06 (m, 2H, H-4), 1.39-1.29 (m, 1H, H-5), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-13), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-13), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-6), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 193.2 (C₁₀), 169.2 (C_B), 169.1 (C_F), 160.1 (C_C), 159.1 (C_{OMe}), 152.3 (C_A), 144.4 (C₈), 129.0 (C_{Ar}), 127.5 (C₉), 126.4 (C₇), 113.6 (C_D), 112.0 (C_E), 56.5 (C₃), 55.3 (C₁), 39.7 (C₄), 37.2 (C₁₂), 24.7 (C₅), 23.8 (C₁₁), 22.9 (C₁₃), 22.0 (C₆), 21.7 (C₁₃).

I.R. (thin film) 1667, 1615, 1560, 1515 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₇H₃₄N₄O₃ 462.2631, found.

V.14 : 2-[(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-(5-methylfuran-2-ylmethyl)-amino]-4-methylpentanoic acid 4-methoxybenzylamide



General procedure using isovaleraldehyde (220 μ L, 2.0 mmol), 5-methylfurfurylamine (250 μ L, 2.0 mmol), *p*-methoxybenzylisocyanide (300 μ L, 2.0 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2.0 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **5e** as a brown oil.

Yield 79 % (952 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether)

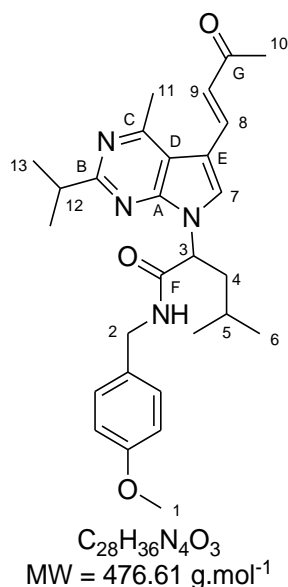
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.18 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 6.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 5.92 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-8), 5.66 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-9), 4.94 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H-7a), 4.49 (dd, *J* = 14.4, 6.3 Hz, 1H, H-2a), 4.44 (d, *J* = 9.5, 5.4 Hz, 1H, H-3), 4.18 (dd, *J* = 14.4, 4.7 Hz, 1H, H-2b), 3.99 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H-7b), 3.71 (s, 3H, H-1), 2.82 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-12), 2.54 (s, 3H, H-11), 1.95 (s, 3H, H-10), 1.90-1.75 (m, 2H, H-4), 1.56-1.44 (m, 1H, H-5), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-13), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-13), 0.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-6), 0.52 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.2 (C_B), 171.8 (C_E), 170.7 (C_C), 166.5 (C_A), 158.8 (C_{OMe}), 151.3 (C_G), 149.0 (C_F), 130.3 (Q_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 113.8 (C_{Ar}), 109.9 (C₈), 105.9 (C₉), 84.4 (C_D), 63.3 (C₃), 55.3 (C₁), 43.6 (C₇), 43.3 (C₂), 38.2 (C₄), 36.5 (C₁₂), 30.2 (C₁₁), 24.6 (C₅), 23.3 (C₆), 21.6 (C₁₃), 21.2 (C₁₃), 20.9 (C₆), 13.3 (C₁₀).

I.R. (thin film) 1666, 1533, 1511, 1439 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₈H₃₇IN₄O₃ 604.1910, found 604.1903.

V.15 : 2-[2-isopropyl-4-methyl-5-(3-oxobut-1-enyl)-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpentanoic acid 4-methoxybenzylamide



General procedure using **V.14** (120 mg, 0.20 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (7 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (35 μ L, 0.20 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 20:80) gave **V.15** as a brown oil.

Yield 76 % (72 mg).

R_f 0.3 (20:80 petroleum ether / diethyl ether).

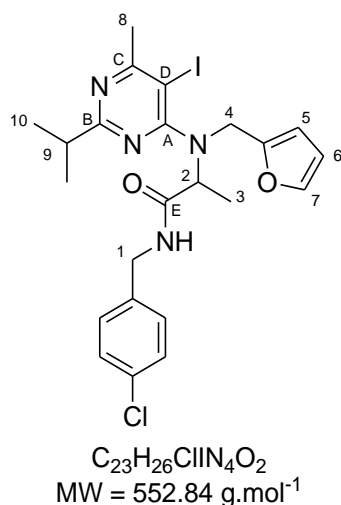
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H-8), 7.71 (s, 1H, H-7), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 6.84-6.79 (m, 1H, NH), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-ar), 6.64 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H-9), 5.33 (dd, J = 9.7, 6.1 Hz, 1H, H-3), 4.27 (dd, J = 14.6, 5.5 Hz, 1H, H-2a), 4.21 (dd, J = 14.6, 5.6 Hz, 1H, H-2b), 3.70 (s, 3H, H-1), 3.09 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-12), 2.81 (s, 3H, H-11), 2.29 (s, 3H, H-10), 2.22-2.09 (m, 1H, H-4a), 2.08-1.99 (m, 1H, H-4b), 1.31-1.21 (m, 1H, H-5), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-13), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-13), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-6), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 197.6 (C_G), 169.3 (C_F), 168.9 (C_B), 160.2 (C_C), 159.1 (C_{OMe}), 152.1 (C_A), 134.8 (C₉), 129.4 (Q_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 125.4 (C₈), 125.1 (C₇), 114.0 (C_{Ar}), 114.0 (C_D), 112.2 (C_E), 56.5 (C₃), 55.2 (C₁), 39.6 (C₄), 37.1 (C₁₂), 28.0 (C₁₀), 24.6 (C₅), 23.6 (C₁₁), 22.9 (C₆), 22.0 (C₁₃), 22.0 (C₁₃), 21.7 (C₆).

I.R. (thin film) 1665, 1614, 1558, 1513 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₈H₃₆N₄O₃ 476.2787, found 476.2785.

V.33 : 2-[furan-2-ylmethyl-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino]-N-(4-chlorobenzyl)-propionamide



General procedure using acetaldehyde (110 μ L, 2.0 mmol), furfurylamine (180 μ L, 2.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (260 μ L, 2.0 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2.0 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **V.33** as a yellow oil.

Yield 54 % (592 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

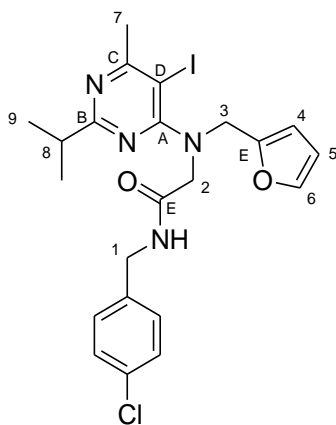
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.91 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-ar), 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-ar), 7.12 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-7), 6.16 (dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 1H, H-6), 6.05 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-5), 4.91 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H-4a), 4.52 (dd, *J* = 14.7, 6.1 Hz, 1H, H-1a), 4.45 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-2), 4.37 (dd, *J* = 14.7, 5.5 Hz, 1H, H-1b), 4.03 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H-4b), 2.97 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-9), 2.62 (s, 3H, H-8), 1.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-3), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-10), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-10).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.9 (C_B), 171.8 (C_E), 171.1 (C_C), 166.7 (C_A), 151.1 (C_F), 141.8 (C₇), 129.3 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 110.1 (C₆), 108.5 (C₅), 87.5 (C_D), 61.1 (C₂), 43.3 (C₁), 43.1 (C₄), 36.5 (C₉), 30.1 (C₈), 21.7 (C₁₀), 21.3 (C₁₀), 13.3 (C₃).

I.R. (thin film) 1660, 1570, 1536, 1492 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₃H₂₆ClIN₄O₂ 552.0789, found 552.0790.

V.34 : *N*-(4-chlorobenzyl)-2-[furan-2-ylmethyl-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino]-acetamide



C₂₂H₂₄ClIN₄O₂
MW = 538.81 g.mol⁻¹

General procedure using formaldehyde (220 μL, 2.0 mmol), furfurylamine (180 μL, 2.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (260 μL, 2.0 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2.0 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **V.34** as a white solid.

MP 109-110 °C.

Yield 36 % (385 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

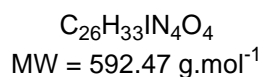
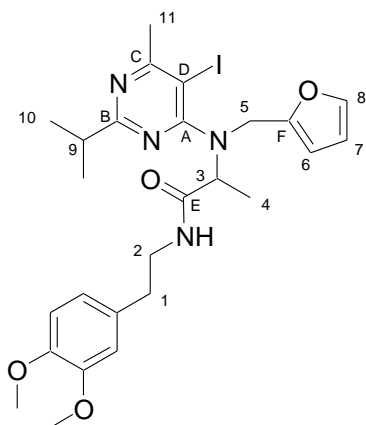
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.30-7.18 (m, 4H, H-6, NH, H-ar), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-ar), 6.25 (br s, 1H, H-5), 6.23 (br s, 1H, H-4), 4.57 (s, 2H, H-3), 4.38 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-1), 4.11 (s, 2H, H-2), 2.98 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-8), 2.58 (s, 3H, H-7), 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H-9).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.1 (C_B), 171.1 (C_C), 169.5 (C_E), 166.3 (C_A), 150.2 (C_F), 142.3 (C₆), 136.4 (Q_{Ar}), 133.2 (Q_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 110.3 (C₅), 109.4 (C₄), 84.7 (C_D), 54.8 (C₂), 49.4 (C₃), 42.7 (C₁), 36.6 (C₈), 30.2 (C₇), 21.5 (C₉).

I.R. (thin film) 1666, 1537, 1515, 1492 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₂H₂₄ClIN₄O₂ 538.0633, found 538.0625.

V.35 : N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-2-[furan-2-ylmethyl-(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-amino]-propionamide



General procedure using acetaldehyde (110 μ L, 2.0 mmol), furfurylamine (180 μ L, 2.0 mmol), 4-(2-isocyanoethyl)-1,2-dimethoxybenzene (382 mg, 2.0 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2.0 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 20:80) gave **V.35** as an orange oil.

Yield 42 % (490 mg).

R_f 0.3 (20:80 petroleum ether / diethyl ether).

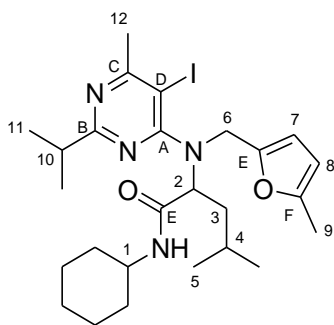
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H, NH), 7.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-8), 6.74 (br s, 3H, H-ar), 6.17 (dd, J = 3.1, 1.8 Hz, 1H, H-7), 6.00 (d, J = 3.1 Hz, H-6), 4.85 (d, J = 14.8 Hz, 1H, H-5a), 4.33 (q, J = 7.0 Hz, 1H, H-3), 3.85 (d, J = 14.8 Hz, 1H, H-5b), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.72-3.53 (m, 2H, H-2), 2.98 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-9), 2.84 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H-1), 2.60 (s, 3H, H-11), 1.34 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H-4), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-10), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-10).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.8 (C_B), 171.5 (C_E), 170.9 (C_C), 166.7 (C_A), 151.5 (C_F), 148.9 (C_{OMe}), 147.5 (C_{OMe}), 141.7 (C₈), 131.3 (Q_{Ar}), 120.6 (C_{Ar}), 111.8 (C_{Ar}), 111.1 (C_{Ar}), 110.0 (C₇), 108.2 (C₆), 87.7 (C_D), 61.4 (C₃), 55.8 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 42.9 (C₅), 40.6 (C₂), 36.5 (C₉), 34.9 (C₁), 27.0 (C₁₁), 21.8 (C₁₀), 21.3 (C₁₀), 12.8 (C₄).

I.R. (thin film) 1669, 1535, 1515, 1463 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₆H₃₃IN₄O₄ 592.1547, found 592.1540.

V.36 : N-cyclohexyl-2-((5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)((5-methylfuran-2-yl)methyl)amino)-4-methylpentanamide



$C_{26}H_{39}IN_4O_2$
MW = 566.52 g.mol⁻¹

General procedure using isovaleraldehyde (220 μ L, 2.0 mmol), 5-methylfurfurylamine (250 μ L, 2.0 mmol), cyclohexylisocyanide (260 μ L, 2.0 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2.0 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 80:20) gave **V.36** as an orange oil.

Yield 25 % (280 mg).

R_f 0.3 (80:20 petroleum ether / diethyl ether).

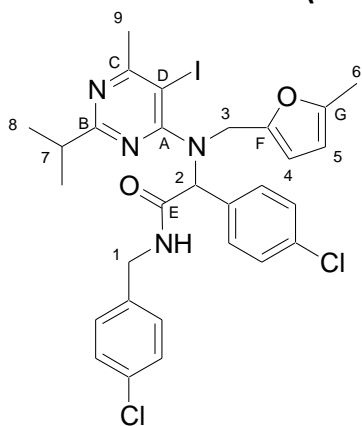
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H, NH), 6.02 (d, J = 2.9 Hz, 1H, H-8), 5.77 (d, J = 2.9 Hz, 1H, H-7), 5.00 (d, J = 14.7 Hz, 1H, H-6a), 4.43 (dd, J = 9.9, 4.7 Hz, 1H, H-2), 3.88 (d, J = 14.7 Hz, 1H, H-6b), 3.89-3.79 (m, 1H, H-1), 3.00 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-10), 2.62 (s, 3H, H-12), 2.20 (s, 3H, H-9), 2.06-1.83 (m, 3H, H-3a, H-Cy), 1.83-1.58 (m, 4H, H-3b, H-Cy), 1.57-1.48 (m, 1H, H-4), 1.36-1.25 (m, 2H, H-Cy), 1.20-1.06 (m, 3H, H-Cy), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-11), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-11), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-5), 0.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.3 (C_B), 170.6 (C_E), 170.4 (C_C), 166.8 (C_A), 151.3 (C_G), 149.4 (C_F), 109.7 (C₇), 106.0 (C₈), 84.9 (C_D), 63.8 (C₂), 48.5 (C₁), 42.8 (C₆), 38.2 (C₃), 36.6 (C₁₀), 33.1 (C_{Cy}), 33.0 (C_{Cy}), 30.3 (C₁₂), 25.7 (C_{Cy}), 25.0 (C_{Cy}), 24.9 (C_{Cy}), 24.7 (C₄), 23.7 (C₅), 22.3 (C₁₁), 21.8 (C₁₁), 21.2 (C₅), 13.6 (C₉).

I.R. (thin film) 1669, 1567, 1537, 1451 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₆H₃₉IN₄O₂ 566.2118, found 566.2101.

V.37 : N-(4-chlorobenzyl)-2-(4-chlorophenyl)-2-[(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-(5-methyl-furan-2-ylmethyl)-amino]-acetamide



$C_{29}H_{29}Cl_2N_4O_2$
MW = 663.38 g.mol⁻¹

General procedure using *p*-chlorobenzaldehyde (280 mg, 2.0 mmol), 5-methylfurfurylamine (250 μ L, 2.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (260 μ L, 2.0 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (560 mg, 2.0 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **V.37** as an orange oil.

Yield 35 % (461 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31 (br s, 4H, H-ar), 7.22 (br s, 1H, NH), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 5.72 (br s, 2H, H-4, H-5), 5.36 (s, 1H, H-2), 4.51 (dd, J = 14.7, 7.2 Hz, 1H, H-1a), 4.32 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H-3a), 4.17 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H-3b), 4.13 (dd, J =

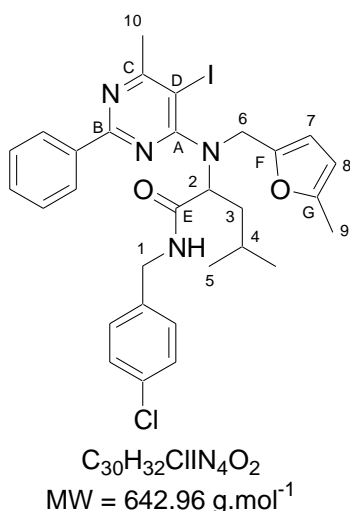
14.7, 4.5 Hz, 1H, H-1b), 2.93 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-7), 2.65 (s, 3H, H-9), 2.06 (s, 3H, H-6), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-8), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-8).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 173.2 (C_B), 171.1 (C_C), 169.8 (C_E), 167.4 (C_A), 151.9 (C_G), 147.8 (C_F), 136.4 (Q_Ar), 134.3 (Q_Ar), 134.1 (Q_Ar), 133.2 (Q_Ar), 130.2 (C_Ar), 129.0 (C_Ar), 128.7 (C_Ar), 128.7 (C_Ar), 110.3 (C_4), 105.9 (C_5), 89.1 (C_D), 68.4 (C_2), 46.6 (C_3), 42.7 (C_1), 36.6 (C_7), 29.9 (C_9), 21.6 (C_8), 21.4 (C_8), 13.4 (C_6).

I.R. (thin film) 1670, 1558, 1539, 1491 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{IN}_4\text{O}_2$ 662.0712, found 662.0691.

V.38 : 2-[(5-iodo-6-methyl-2-phenylpyrimidin-4-yl)-(5-methylfuran-2-ylmethyl)-amino]-4-methylpentanoic acid 4-chlorobenzamide



General procedure using isovaleraldehyde (220 μL , 2.0 mmol), 5-methylfurfurylamine (250 μL , 2.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (260 μL , 2.0 mmol) and 5-iodo-2-phenyl-6-methylpyrimidin-4-ol (624 mg, 2.0 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 80:20) gave **V.38** as an orange oil.

Yield 82 % (1055 mg).

R_f 0.4 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

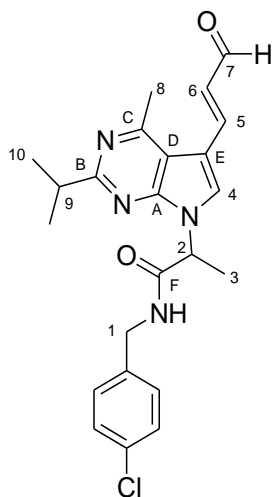
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.32-8.28 (m, 2H, H-ar), 8.24 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, NH), 7.49-7.44 (m, 1H, H-ar), 7.42-7.37 (m, 2H, H-ar), 7.18 (br s, 4H, H-ar), 6.06 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-7), 5.72 (dd, $J = 3.0, 0.9$ Hz, 1H, H-8), 5.14 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, H-6a), 4.70 (dd, $J = 9.6, 5.2$ Hz, 1H, H-2), 4.57 (dd, $J = 14.8, 6.4$ Hz, 1H, H-1a), 4.30 (dd, $J = 14.8, 5.0$ Hz, 1H, H-1b), 4.14 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, H-6b), 2.73 (s, 3H, H-10), 2.00 (s, 3H, H-9), 2.05-1.87 (m, 2H, H-3), 1.70-1.57 (m, 1H, H-4), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-5), 0.66 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-5).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 172.0 (C_E), 171.3 (C_C), 161.3 (C_B), 166.1 (C_A), 151.5 (C_G), 148.7 (C_F), 136.7 (Q_Ar), 136.4 (Q_Ar), 133.0 (Q_Ar), 130.8 (C_Ar), 129.3 (C_Ar), 128.6 (C_Ar), 128.5 (C_Ar), 127.9 (C_Ar), 110.1 (C_7), 106.2 (C_8), 84.3 (C_D), 63.2 (C_2), 43.8 (C_6), 43.2 (C_1), 38.2 (C_3), 30.5 (C_{10}), 24.8 (C_4), 23.3 (C_5), 21.1 (C_5), 13.3 (C_9).

I.R. (thin film) 1670, 1530, 1510, 1428 cm^{-1} .

HRMS Calculated for [$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClIIN}_4\text{O}_2 - \text{C}_8\text{H}_7\text{ClINO}$] 474.1042, found 474.1058.

V.39 : *N*-(4-chlorobenzyl)-2-[2-isopropyl-4-methyl-5-(3-oxopropenyl)-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-propionamide



$C_{23}H_{25}ClN_4O_2$
MW = 424.92 g.mol⁻¹

General procedure using **V.33** (90 mg, 0.16 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (6 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (30 μ L, 0.16 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 30:70) gave **V.39** as a white solid.

MP 216-217 °C.

Yield 88 % (60 mg).

R_f 0.3 (30:70 petroleum ether / diethyl ether).

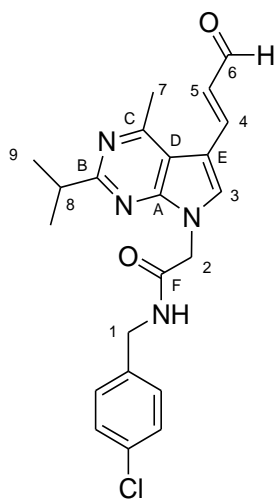
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-7), 7.79 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H-5), 7.74 (s, 1H, H-4), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 7.09 (t, J = 5.7 Hz, 1H, NH), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 6.62 (dd, J = 15.9, 7.7 Hz, 1H, H-6), 5.49 (q, J = 7.2 Hz, 1H, H-2), 4.37 (dd, J = 14.9, 5.7 Hz, 1H, H-1a), 4.28 (dd, J = 14.9, 5.8 Hz, 1H, H-1b), 3.17 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-9), 2.91 (s, 3H, H-8), 1.86 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H-3), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-10), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-10).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 193.1 (C₇), 169.2 (C_F), 169.2 (C_B), 160.5 (C_C), 152.0 (C_A), 144.2 (C₅), 135.9 (Q_{Ar}), 133.5 (Q_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 127.2 (C₆), 125.5 (C₄), 113.9 (C_D), 112.0 (C_E), 53.4 (C₂), 43.1 (C₁), 37.2 (C₉), 23.8 (C₈), 22.1 (C₁₀), 21.8 (C₁₀), 16.1 (C₃).

I.R. (thin film) 1661, 1614, 1560, 1522 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₃H₂₅ClN₄O₂ 424.1666, found 424.1662.

V.40 : *N*-(4-chlorobenzyl)-2-[2-isopropyl-4-methyl-5-(3-oxopropenyl)-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-acetamide



$C_{22}H_{23}ClN_4O_2$
 MW = 410.90 g.mol⁻¹

General procedure using **V.34** (120 mg, 0.22 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (8 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (40 μ L, 0.22 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 30:70) gave **V.40** as a white solid.

MP 195-196 °C.

Yield 68 % (62 mg).

R_f 0.3 (30:70 petroleum ether / diethyl ether).

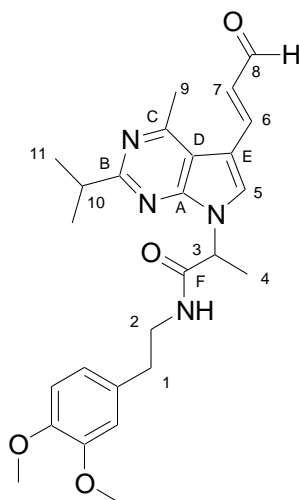
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-6), 7.79 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H-4), 7.65 (s, 1H, H-3), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-ar), 6.96 (t, J = 5.8 Hz, 1H, NH), 6.60 (dd, J = 15.8, 7.7 Hz, 1H, H-5), 4.94 (s, 2H, H-2), 4.37 (d, J = 5.8 Hz, 2H, H-1), 3.18 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-8), 2.90 (s, 3H, H-7), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 6H, H-9).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 193.2 (C₆), 169.7 (C_B), 166.6 (C_F), 160.4 (C_C), 152.1 (C_A), 144.1 (C₄), 135.8 (Q_{Ar}), 133.6 (Q_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.4 (C₃), 127.4 (C₅), 113.5 (C_D), 112.1 (C_E), 48.9 (C₂), 43.0 (C₁), 37.2 (C₈), 23.8 (C₇), 21.9 (C₉).

I.R. (thin film) 1671, 1616, 1558, 1527 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₂H₂₃ClN₄O₂ 410.1510, found 410.1512.

V.41 : *N*-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-2-[2-isopropyl-4-methyl-5-(3-oxopropenyl)-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-propionamide



$C_{26}H_{32}N_4O_4$
 MW = 464.56 g.mol⁻¹

General procedure using **V.35** (120 mg, 0.20 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (7 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (35 μ L, 0.20 mmol). Purification by flash chromatography (ethyl acetate-diethyl ether, 20:80) gave **V.41** as a yellow solid.

MP 144-145 °C.

Yield 71 % (66 mg).

R_f 0.3 (20:80 ethyl acetate / diethyl ether).

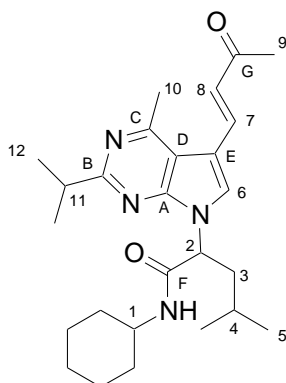
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-8), 7.79 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H-6), 7.68 (s, 1H, H-5), 6.64 (br s, 1H, NH), 6.60 (dd, J = 15.9, 7.7 Hz, 1H, H-7), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-ar), 6.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-ar), 6.38 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H, H-ar), 5.40 (q, J = 7.2 Hz, 1H, H-3), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.57-3.47 (m, 1H, H-2a), 3.45-3.35 (m, 1H, H-2b), 3.18 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-10), 2.90 (s, 3H, H-9), 2.72-2.57 (m, 2H, H-1), 1.78 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H-4), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-11), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-11).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 193.2 (C₈), 169.2 (C_F), 169.0 (C_B), 160.3 (C_C), 151.9 (C_A), 148.7 (C_{OMe}), 147.4 (C_{OMe}), 144.4 (C₆), 130.4 (Q_{Ar}), 126.9 (C₇), 125.2 (C₅), 119.9 (C_{Ar}), 113.7 (C_D), 111.9 (C_E), 111.4 (C_{Ar}), 110.8 (C_{Ar}), 55.7 (OCH₃), 55.6 (OCH₃), 53.0 (C₃), 40.5 (C₂), 37.1 (C₁₀), 34.6 (C₁), 23.7 (C₉), 22.2 (C₁₁), 21.8 (C₁₁), 16.2 (C₄).

I.R. (thin film) 1668, 1615, 1561, 1517 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₆H₃₂N₄O₄ 464.2424, found 464.2425.

V.42 : 2-[2-isopropyl-4-methyl-5-(3-oxobut-1-enyl)-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpentanoic acid cyclohexamide



General procedure using **V.36** (100 mg, 0.18 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (6 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (30 μL , 0.18 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 30:70) gave **V.42** as a white solid.

MP 138-139 °C.

Yield 58 % (45 mg).

C₂₆H₃₈N₄O₂
MW = 438.61 g.mol⁻¹

R_f 0.3 (30:70 petroleum ether / diethyl ether).

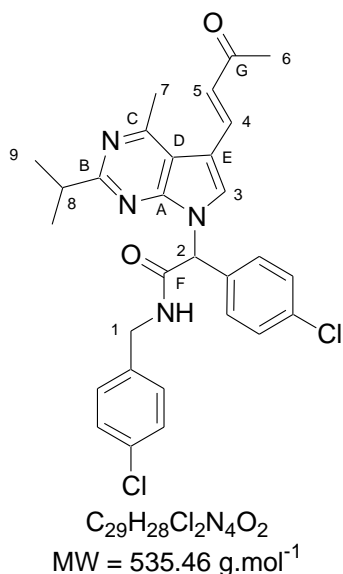
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H-7), 7.71 (s, 1H, H-6), 6.64 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H-8), 6.30-6.22 (m, 1H, NH), 5.32 (dd, J = 9.5, 6.5 Hz, 1H, H-2), 3.73-3.61 (m, 1H, H-1), 3.25 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-11), 2.88 (s, 3H, H-10), 2.36 (s, 3H, H-9), 2.19-2.02 (m, 2H, H-3), 1.93-1.85 (m, 1H, H-Cy), 1.72-1.51 (m, 5H, H-4, H-Cy), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, 6H, H-12), 1.23-1.18 (m, 2H, H-Cy), 1.16-1.02 (m, 2H, H-Cy), 1.02-0.94 (m, 1H, H-Cy), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H, H-5).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 197.6 (C_G), 168.8 (C_B), 168.4 (C_F), 160.2 (C_C), 152.1 (C_A), 134.9 (C₇), 125.3 (C₈), 125.2 (C₆), 113.9 (C_A), 112.0 (C_E), 56.5 (C₂), 48.6 (C₁), 39.6 (C₃), 37.3 (C₁₁), 32.9 (C_{Cy}), 32.7 (C_{Cy}), 28.0 (C₉), 25.3 (C_{Cy}), 24.7 (C₄), 24.7 (C_{Cy}), 24.6 (C_{Cy}), 23.7 (C₁₀), 22.9 (C₅), 22.2 (C₁₂), 22.1 (C₁₂), 21.8 (C₅).

I.R. (thin film) 1666, 1593, 1580, 1558 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₆H₃₈N₄O₂ 438.2995, found 438.2979.

V.43 : N-(4-chlorobenzyl)-2-(4-chlorophenyl)-2-[2-isopropyl-4-methyl-5-(3-oxobut-1-enyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-acetamide



General procedure using **V.37** (115 mg, 0.17 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (6 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (30 μ L, 0.17 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 30:70) gave **V.43** as a brown solid.

MP 178-179 °C.

Yield 66 % (60 mg).

R_f 0.3 (30:70 petroleum ether / diethyl ether).

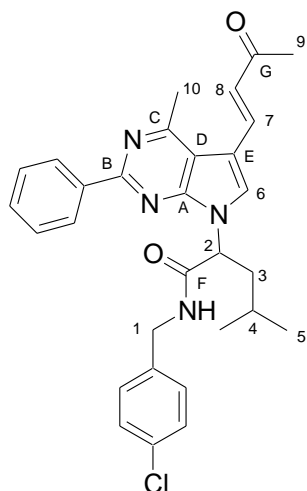
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.82 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H-4), 7.59 (s, 1H, H-3), 7.37 (br s, 4H, H-ar), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 6.80 (t, J = 5.7 Hz, 1H, NH), 6.59 (s, 1H, H-2), 6.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H-5), 4.48 (dd, J = 14.9, 6.0 Hz, 1H, H-1a), 4.41 (dd, J = 14.9, 5.7 Hz, 1H, H-1b), 3.19 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-8), 2.85 (s, 3H, H-7), 2.31 (s, 3H, H-6), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-9), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-9).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 197.7 (C_G), 169.0 (C_F), 167.6 (C_B), 160.2 (C_C), 152.1 (C_A), 135.8 (Q_{Ar}), 135.4 (Q_{Ar}), 134.9 (C₄), 133.6 (Q_{Ar}), 133.0 (Q_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 125.9 (C₃), 125.6 (C₅), 113.9 (C_D), 112.2 (C_E), 60.3 (C₂), 43.3 (C₁), 37.2 (C₈), 27.8 (C₆), 23.6 (C₇), 22.1 (C₉).

I.R. (thin film) 1670, 1617, 1559, 1522 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₉H₂₈Cl₂N₄O₂ 534.1589, found 534.1607.

V.44 : 4-methyl-2-[4-methyl-5-(3-oxobut-1-enyl)-2-phenylpyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-pentanoic acid 4-chlorobenzamide



$C_{30}H_{31}ClN_4O_2$
MW = 515.05 g.mol⁻¹

General procedure using **V.38** (128 mg, 0.20 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (7 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (35 μ L, 0.20 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 30:70) gave **V.44** as an orange solid.

MP 205-206 °C.

Yield 78 % (80 mg).

R_f 0.3 (30:70 petroleum ether / diethyl ether).

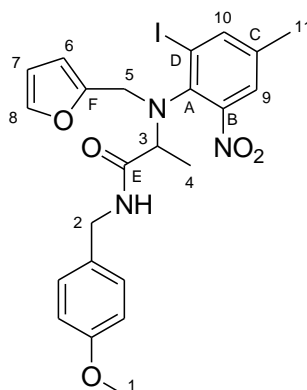
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.44 (m, 2H, H-ar), 7.90 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-7), 7.77 (s, 1H, H-6), 7.50-7.41 (m, 3H, H-ar), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 6.87 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, NH), 6.66 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-8), 5.53 (dd, *J* = 9.6, 6.1 Hz, 1H, H-2), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-1), 2.96 (s, 3H, H-10), 2.37 (s, 3H, H-9), 2.30-2.10 (m, 2H, H-3), 1.46-1.34 (m, 1H, H-4), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 197.6 (C_G), 169.4 (C_F), 160.6 (C_C), 158.1 (C_B), 152.2 (C_A), 137.8 (Q_{Ar}), 135.8 (Q_{Ar}), 134.5 (C₇), 133.4 (Q_{Ar}), 130.2 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 125.8 (C₆), 125.7 (C₈), 114.6 (C_D), 112.5 (C_E), 56.6 (C₂), 43.1 (C₁), 39.8 (C₃), 28.0 (C₉), 24.7 (C₄), 23.9 (C₁₀), 22.9 (C₅), 21.8 (C₅).

I.R. (thin film) 1667, 1614, 1557, 1525 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₃₀H₃₁ClN₄O₂ 514.2136, found 514.2155.

V.45 : 2-((furan-2-ylmethyl)(2-iodo-4-methyl-6-nitrophenyl)amino)-N-(4-methoxybenzyl)propanamide



$C_{23}H_{24}IN_3O_5$
MW = 549.36 g.mol⁻¹

General procedure using acetaldehyde (110 μ L, 2.0 mmol), furfurylamine (180 μ L, 2.0 mmol), *p*-methoxybenzylisocyanide (300 μ L, 2.0 mmol) and 2-iodo-4-methyl-6-nitrophenol (558 mg, 2.0 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 40:60) gave **V.45** as a yellow oil.

This product was isolated as a 1.5:1 mixture of two atropoisomers.

Yield 57 % (630 mg).

R_f 0.3 (40:60 petroleum ether / diethyl ether).

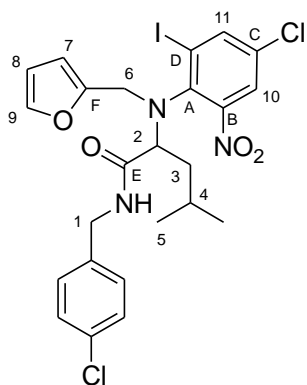
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.26 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, NH'), 7.85 (d, *J* = 1.5 Hz, 1.5H, H-10), 7.79 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-10'), 7.62 (t, *J* = 5.8 Hz, 1.5H, NH), 7.47 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-9'), 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 5H, H-ar, H-ar'), 7.17 (d, *J* = 1.5 Hz, 1.5H, H-9), 7.14 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-8'), 7.09 (d, *J* = 1.1 Hz, 1.5H, H-8), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H, H-ar), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-ar'), 6.11-6.08 (m, 2.5H, H-7, H-7'), 5.78 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-6'), 5.71 (d, *J* = 3.1 Hz, 1.5H, H-6), 4.61-4.50 (m, 3H, H-3, H-2a), 4.50-4.41 (m, 5H, H-2b, H-2', H-5a), 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-3'), 3.98 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, H-5a'), 3.89 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, H-5b'), 3.82 (d, *J* = 14.4 Hz, 1.5H, H-5b), 3.79 (s, 3H, H-1'), 3.78 (s, 4.5H, H-1), 2.31 (s, 3H, H-11'), 2.30 (s, 4.5H, H-11), 1.22 (d, *J* = 7.1 Hz, 4.5H, H-4), 1.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-4').

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.6 (C_E), 173.3 (C_{E'}), 158.8 (C_{OMe'}), 158.7 (C_{OMe}), 154.0 (C_A), 150.1 (C_{A'}), 149.8 (C_{F'}), 149.6 (C_F), 144.8 (C₁₀), 143.7 (C_{10'}), 142.8 (C₈), 142.2 (C_{8'}), 139.9 (C_{B'}), 139.8 (C_B), 137.2 (C_{C'}), 137.1 (C_C), 130.3 (Q_{Ar}), 130.1 (Q_{Ar'}), 129.5 (C_{Ar'}), 129.1 (Q_{Ar}), 126.2 (C_{9'}), 124.0 (C₉), 113.8 (C_{Ar'}), 113.8 (C_{Ar}), 110.8 (C_{D'}), 110.2 (C₇), 110.0 (C_{7'}), 109.7 (C_{6'}), 109.2 (C₆), 97.7 (C_D), 64.9 (C_{3'}), 61.8 (C₃), 55.2 (C_{1'}), 55.2 (C₁), 49.7 (C_{5'}), 49.1 (C₅), 43.0 (C_{2'}), 42.9 (C₂), 20.2 (C_{11'}), 20.1 (C₁₁), 18.0 (C_{4'}), 17.9 (C₄).

I.R. (thin film) 1659, 1612, 1528, 1513 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₃H₂₄IN₃O₅ 549.0761, found 549.0758.

V.46 : 2-((4-chloro-2-iodo-6-nitrophenyl)(furan-2-ylmethyl)amino)-*N*-(4-chlorobenzyl)-4-methylpentanamide



General procedure using isovaleraldehyde (220 μL, 2.0 mmol), furfurylamine (180 μL, 2.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (260 μL, 2.0 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methyl-pyrimidin-4-ol (560 mg, 2.0 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **V.46** as a yellow oil.

This product was isolated as a 2.5:1 mixture of two atropoisomers.

Yield 75 % (920 mg).

C₂₄H₂₄Cl₂IN₃O₄
MW = 616.28 g.mol⁻¹

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.04 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH'), 8.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 2.5H, H-11), 7.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-11'), 7.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-10'), 7.47 (t, *J* = 5.8 Hz, 2.5H, NH), 7.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 2.5H, H-10), 7.35-7.27 (m, 14H, H-ar, H-ar'), 7.18 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-9'), 7.15 (d, *J* = 1.1 Hz, 2.5H, H-9), 6.15-6.12 (m, 3.5H, H-8, H-8'), 5.83 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-7'), 5.75 (d, *J* = 3.1 Hz, 2.5H, H-7), 4.60 (dd, *J* = 12.2, 4.5 Hz, 2.5H, H-2), 4.56-4.44 (m, 7H, H-1, H-1'), 4.42 (d, *J* = 14.4 Hz, 2.5H, H-6a), 4.05 (dd, *J* = 11.8, 4.2 Hz, 1H, H-2'), 3.98 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, H-6a'), 3.92 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, H-6b'), 3.81 (d, *J* = 14.4 Hz, 2.5H, H-6b), 1.73-1.62 (m, 3.5H, H-4, H-4'), 1.56 (td, *J* = 12.6, 2.7 Hz, 2.5H, H-3a), 1.42 (td, *J* = 12.6, 3.0 Hz, 1H, H-3a'), 1.10-0.88 (m, 3.5H, H-3b,

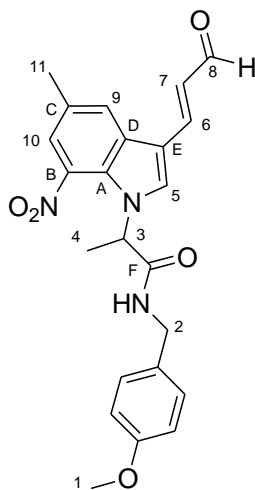
H-3b'), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 7.5H, H-5), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-5'), 0.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 7.5H, H-5), 0.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-5').

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 172.8 (C_E), 172.5 ($\text{C}_{E'}$), 154.1 (C_A), 150.3 ($\text{C}_{A'}$), 149.3 ($\text{C}_{F'}$), 149.1 (C_F), 143.7 (C_{11}), 142.9 (C_9), 142.5 ($\text{C}_{11'}$), 142.4 ($\text{C}_{9'}$), 138.9 (C_B), 138.6 ($\text{C}_{B'}$), 137.0 (Q_{Ar}), 136.8 ($\text{Q}_{Ar'}$), 133.9 ($\text{C}_{C'}$), 133.8 (C_C), 133.2 (Q_{Ar}), 132.9 ($\text{Q}_{Ar'}$), 129.3 (C_{Ar}), 129.1 ($\text{C}_{Ar'}$), 128.7 ($\text{C}_{Ar'}$), 128.6 (C_{Ar}), 125.8 ($\text{C}_{10'}$), 124.1 (C_{10}), 111.6 ($\text{C}_{D'}$), 110.4 ($\text{C}_{8'}$), 110.2 (C_8), 110.2 ($\text{C}_{7'}$), 109.7 (C_7), 98.3 (C_D), 67.8 ($\text{C}_{2'}$), 65.0 (C_2), 49.5 ($\text{C}_{6'}$), 48.8 (C_6), 42.7 ($\text{C}_{1'}$), 42.6 (C_1), 40.7 ($\text{C}_{3'}$), 40.5 (C_3), 25.0 (C_4), 25.0 ($\text{C}_{4'}$), 24.2 (C_5), 24.1 ($\text{C}_{5'}$), 21.3 (C_5), 21.1 ($\text{C}_{5'}$).

I.R. (thin film) 1669, 1617, 1539, 1459 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $[\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{IN}_3\text{O}_4 - \text{C}_8\text{H}_7\text{ClINO}]$ 446.9972, found 446.9975.

V.47 : *N*-(4-methoxybenzyl)-2-(5-methyl-7-nitro-3-(3-oxoprop-1-enyl)-1*H*-indol-1-yl)propanamide



General procedure using **V.45** (72 mg, 0.13 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (5 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (25 μL , 0.13 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 20:80) gave **V.47** as a yellow oil.

Yield 66 % (36 mg).

R_f 0.3 (20:80 petroleum ether / diethyl ether).

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$
MW = 421.45 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

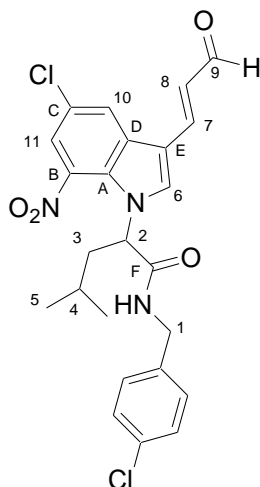
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-8), 7.94 (s, 1H, H-9), 7.87 (s, 1H, H-5), 7.69 (s, 1H, H-10), 7.63 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-6), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-ar), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-ar), 6.74 (dd, $J = 16.0, 7.7$ Hz, 1H, H-7), 6.15 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H, NH), 5.17 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-3), 4.42 (dd, $J = 14.5, 5.8$ Hz, 1H, H-2a), 4.31 (dd, $J = 14.5, 5.3$ Hz, 1H, H-2b), 3.78 (s, 3H, H-1), 2.53 (s, 3H, H-11), 1.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-4).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 193.8 (C_8), 169.3 (C_F), 159.1 (C_{OMe}), 144.2 (C_6), 136.8 (C_B), 133.3 (C_5), 131.5 (C_C), 130.5 (C_E), 129.3 (Q_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 126.8 (C_A), 126.7 (C_9), 122.5 (C_{10}), 114.1 (C_{Ar}), 113.7 (C_D), 56.6 (C_3), 52.2 (C_1), 43.5 (C_2), 20.9 (C_{11}), 19.5 (C_4).

I.R. (thin film) 1668, 1615, 1529, 1514 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ 421.1638, found 421.1631.

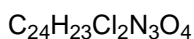
V.48 : 2-(5-chloro-7-nitro-3-(3-oxoprop-1-enyl)-1H-indol-1-yl)-N-(4-chlorobenzyl)-4-methylpentanamide



General procedure using **V.46** (125 mg, 0.20 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (7 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (35 μ L, 0.20 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 40:60) gave **V.48** as a brown oil.

Yield 71 % (69 mg).

R_f 0.3 (40:60 petroleum ether / diethyl ether).



MW = 488.36 g.mol⁻¹

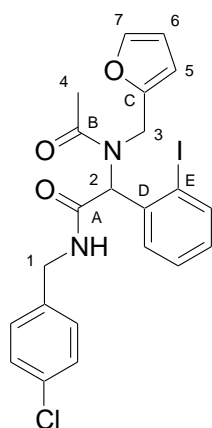
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-9), 8.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-10), 8.03 (s, 1H, H-6), 7.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-11), 7.61 (d, J = 16.1 Hz, 1H, H-7), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 6.71 (dd, J = 16.1, 7.6 Hz, 1H, H-8), 6.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H, NH), 5.02 (dd, J = 7.7, 7.5 Hz, 1H, H-2), 4.47 (dd, J = 14.9, 5.8 Hz, 1H, H-1a), 4.40 (dd, J = 14.9, 6.0 Hz, 1H, H-1b), 1.99 (dd, J = 7.5, 7.1 Hz, 2H, H-3), 1.17 (sept, J = 6.6 Hz, 1H, H-4), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-5), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 193.5 (C₉), 168.8 (C_F), 142.8 (C₇), 136.9 (C_B), 135.7 (Q_{Ar}), 134.2 (C₆), 133.6 (Q_{Ar}), 131.0 (C_D), 129.0 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 127.2 (C₈), 126.9 (C_A), 126.7 (C_C), 125.5 (C₁₀), 121.2 (C₁₁), 113.9 (C_E), 59.1 (C₂), 43.3 (C₁), 42.6 (C₃), 24.6 (C₄), 22.7 (C₅), 21.7 (C₅).

I.R. (thin film) 1670, 1622, 1534, 1525 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₄H₂₃Cl₂N₃O₄ 487.1066, found 487.1078.

V.49 : 2-(acetylfuran-2-ylmethylamino)-N-(4-chlorobenzyl)-2-(2-iodophenyl)-acetamide



$C_{22}H_{20}ClIN_2O_3$
MW = 522.76 g.mol⁻¹

General procedure for this Ugi adduct using 2-iodobenzaldehyde (232 mg, 1.0 mmol), furfurylamine (90 μ L, 1.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (130 μ L, 1.0 mmol) and acetic acid (60 μ L, 1.0 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 20:80) gave **V.49** as a colorless oil.

Yield 77 % (400 mg).

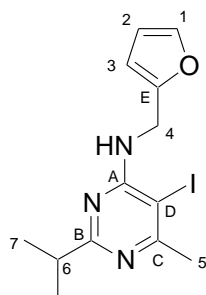
R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-ar), 7.44 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H, H-ar), 7.36-7.30 (m, 1H, H-ar), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 7.14 (br s, 1H, H-7), 7.02-6.96 (m, 1H, H-ar), 6.25 (t, J = 6.3 Hz, 1H, NH), 6.09 (dd, J = 3.0, 1.9 Hz, 1H, H-6), 6.00 (s, 1H, H-2), 5.56 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H-5), 4.46 (d, J = 17.1 Hz, 1H, H-3a), 4.41-4.33 (m, 3H, H-1, H-3b), 2.36 (s, 3H, H-4).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.1 (C_B), 169.5 (C_A), 150.2 (C_C), 142.0 (C₇), 140.1 (C_{Ar}), 137.3 (C_D), 136.3 (Q_{Ar}), 133.1 (Q_{Ar}), 130.7 (C_{Ar}), 130.2 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 110.2 (C₆), 107.7 (C₅), 102.9 (C_E), 66.7 (C₂), 43.5 (C₃), 43.0 (C₁), 22.2 (C₄).

B. Synthesis of pyrimidine and aniline derived 3-vinyl-[4,0,3]-heterocycles

V.50 : N-(furan-2-ylmethyl)-5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-amine



$C_{13}H_{16}IN_3O$
MW = 357.19 g.mol⁻¹

To a solution of 2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (1.52 g, 10 mmol) in THF (70 mL) were added iodide (5.10 g, 20 mmol) and potassium carbonate (3.00 g, 22 mmol). The resulting mixture was refluxed overnight and then poured into 100 mL of water. After acidification to pH = 5 using citric acid, the solution was extracted three times with dichloromethane. The organic extracts were collected, washed with a saturated sodium sulfite aqueous solution and dried over MgSO₄. The volatile materials were finally removed under reduced pressure to yield the crude 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (2.70 g, 97 %).

To a solution of the above iodopyrimidin-4-ol (2.70 g, 9.7 mmol) in acetonitrile (30 mL) were added tosylchloride (1.84 g, 9.7 mmol) and potassium carbonate (1.61 g, 11.7 mmol). The resulting mixture was refluxed for 5 hours and then poured into 100 mL of water. The solution was extracted three times with dichloromethane and the organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated to yield the crude toluene-4-sulfonic acid 5-iodo-2-isopropyl-6-methyl-pyrimidin-4-yl ester (4.10 g, 98 %).

To a solution of the above sulfonic acid ester (4.10 g, 9.5 mmol) in THF (20 mL) was added furfurylamine (1.28 mL, 14.3 mmol). The resulting mixture was refluxed for three days. After removal of the volatile materials, purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 90:10) afforded **V.50** as a brown oil (2.51 g, 74 %).

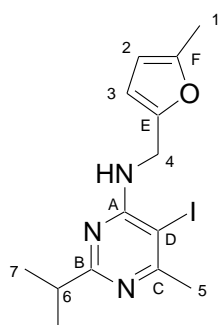
Yield (over three steps) 70 % (2.51 g).

R_f 0.3 (90:10 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.39 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H, H-1), 6.35 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H, H-2), 6.29 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H, H-3), 5.69 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH), 4.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-4), 2.98 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-6), 2.56 (s, 3H, H-5), 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H-7).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 174.0 (C_B), 166.9 (C_C), 160.6 (C_A), 152.3 (C_E), 142.5 (C₁), 110.8 (C₂), 107.8 (C₃), 79.3 (C_D), 39.1 (C₄), 37.2 (C₆), 29.4 (C₅), 22.2 (C₇).

V.51 : *N*-(5-methylfuran-2-ylmethyl)-5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-amine



$C_{14}H_{18}IN_3O$
 MW = 371.22 g.mol⁻¹ R_f 0.3 (90:10 petroleum ether / diethyl ether).

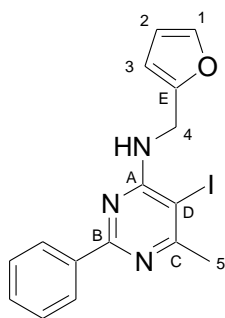
To a solution of the sulfonic acid ester used in **V50**'s synthesis (4.10 g, 9.5 mmol) in THF (20 mL) was added 5-methylfurfurylamine (1.78 mL, 14.3 mmol). The resulting mixture was refluxed for three days. After removal of the volatile materials, purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 90:10) afforded **V.51** as a brown oil (2.74 g, 75 %).

Yield 71 % (2.74 g).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.15 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H-2), 5.89 (dd, J = 3.0, 0.9 Hz, 1H, H-3), 5.62 (t, J = 5.5 Hz, 1H, NH), 4.62 (d, J = 5.5 Hz, 2H, H-4), 2.96 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-6), 2.54 (s, 3H, H-5), 2.28 (s, 3H, H-1), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 6H, H-7).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.5 (C_B), 166.4 (C_C), 160.1 (C_A), 151.8 (C_F), 150.0 (C_E), 108.3 (C₂), 106.2 (C₃), 78.9 (C_D), 38.7 (C₄), 36.8 (C₆), 29.0 (C₅), 21.8 (C₇), 13.5 (C₁).

V.52 : *N*-(furan-2-ylmethyl)-5-iodo-2-phenyl-6-methylpyrimidin-4-amine



$C_{16}H_{14}IN_3O$
 MW = 391.21 g.mol⁻¹

To a solution of sodium (0.6 g, 25 mmol) in ethanol (15 mL) was added 3-oxobutyric acid ethyl ester (1.6 mL, 12.5 mmol) and benzamidine (2.0 g, 12.5 mmol). The resulting mixture was refluxed overnight and then acidified to pH = 5 using citric acid. The solution was then extracted with dichloromethane and the organic extracts were collected, dried over MgSO₄ and concentrated to yield the crude 2-phenyl-6-methylpyrimidin-4-ol (2.0 g, 86 %).

To a solution of the above pyrimidin-4-ol (1.86 g, 10 mmol) in THF (70 mL) were added iodide (5.1 g, 20 mmol) and potassium carbonate (3.0 g, 22 mmol). The resulting mixture was refluxed overnight and then poured into 100 mL of water. After acidification to pH = 5 using citric acid, the solution was extracted with dichloromethane. The organic extracts were collected, dried over MgSO₄ and washed with a saturated sodium sulfite solution. The volatile materials were finally removed under reduced pressure to yield the crude 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (3.06 g, 98 %).

To a solution of the above iodopyrimidin-4-ol (3.06 g, 9.8 mmol) in acetonitrile (30 mL) were added tosylchloride (1.86 g, 9.8 mmol) and potassium carbonate (1.65 g, 11.8 mmol). The resulting mixture was refluxed for 5 hours and then poured into 100 mL of water. The solution was extracted with dichloromethane and the organic phases were dried over MgSO₄ and

concentrated to yield the crude toluene-4-sulfonic acid 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl ester (4.48 g, 98 %).

To a solution of the above sulfonic acid ester (4.48 g, 9.6 mmol) in THF (20 mL) was added furfurylamine (1.30 mL, 14.4 mmol). The resulting mixture was refluxed for three days. After removal of the volatile materials, purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 90:10) afforded **V.52** as a brown oil.

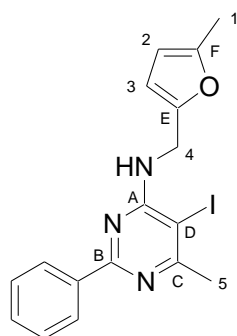
Yield (over four steps) 58 % (2.78 g).

R_f 0.3 (30:70 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.45-8.39 (m, 2H, H-ar), 7.48-7.42 (m, 3H, H-ar), 7.41-7.39 (m, 1H, H-1), 6.36-6.31 (m, 2H, H-2, H-3), 5.75 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH), 4.82 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, H-4), 2.66 (s, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.0 (C_C), 162.4 (C_B), 160.1 (C_A), 151.7 (C_E), 142.1 (C₁), 137.3 (Q_{Ar}), 130.4 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 110.4 (C₂), 107.4 (C₃), 79.8 (C_D), 38.8 (C₄), 29.2 (C₅).

V.53 : *N*-(5-methylfuran-2-ylmethyl)-5-iodo-6-methyl-2-phenylpyrimidin-4-amine



C₁₇H₁₆IN₃O

MW = 405.23 g.mol⁻¹ **R_f** 0.3 (95:5 petroleum ether / diethyl ether).

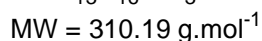
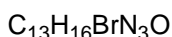
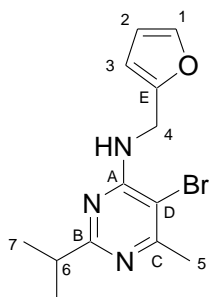
To a solution of the same sulfonic acid ester used in **V.52**'s synthesis (482 mg, 1.03 mmol) in THF (2 mL) was added 5-methylfurfurylamine (195 μL, 1.55 mmol). The resulting mixture was refluxed for three days. After removal of the volatile materials, purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 90:10) afforded *N*-(furan-2-ylmethyl)-5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-amine as a brown oil.

Yield 69 % (280 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.47-8.40 (m, 2H, H-ar), 7.50-7.42 (m, 3H, H-ar), 6.21 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-2), 5.92 (d, *J* = 3.0, 0.8 Hz, 1H, H-3), 5.72 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, NH), 4.75 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, H-4), 2.66 (s, 3H, H-5), 2.30 (s, 3H, H-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 166.9 (C_C), 162.5 (C_B), 160.2 (C_A), 151.9 (C_F), 149.8 (C_E), 137.4 (Q_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 108.3 (C₂), 106.3 (C₃), 79.8 (C_D), 39.0 (C₄), 29.2 (C₅), 13.6 (C₁).

V.54 : *N*-(furan-2-ylmethyl)-5-bromo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-amine



To a solution of 2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (760 mg, 5.0 mmol) in acetic acid (10 mL) was added bromine (250 μ L, 5.0 mmol). After one night at room temperature, iced water was poured into the solution. The precipitate was filtered off, washed with water, dissolved in dichloromethane and finally dried over MgSO₄. The volatile materials were removed under reduce pressure to yield the crude 5-bromo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (630 mg, 55 %).

To a solution of the above bromopyrimidin-4-ol (630 mg, 2.73 mmol) in acetonitrile (7 mL) were added tosylchloride (518 mg, 2.73 mmol) and potassium carbonate (452 mg, 3.28 mmol). The resulting mixture was refluxed for 5 hours and then poured into 100 mL of water. The solution was extracted with dichloromethane and the organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated to yield the crude toluene-4-sulfonic acid 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl ester (980 mg, 93 %).

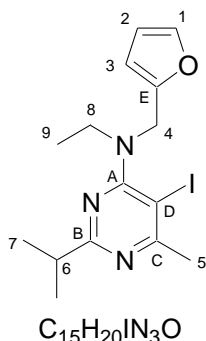
To a solution of the above sulfonic acid ester (980 mg, 2.54 mmol) in THF (5 mL) was added furfurylamine (340 μ L, 3.81 mmol). The resulting mixture was refluxed for three days. After removal of the volatile materials, purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 90:10) afforded *N*-(furan-2-ylmethyl)-5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-amine as a brown oil.

Yield (over three steps) 35 % (540 mg).

R_f 0.3 (90:10 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.36 (dd, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H, H-1), 6.32 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1H, H-2), 6.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H-3), 5.66 (t, J = 5.6 Hz, 1H, NH), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H, H-4), 2.96 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-6), 2.46 (s, 3H, H-5), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 6H, H-7).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.4 (C_B), 162.5 (C_C), 158.0 (C_A), 151.9 (C_E), 142.1 (C₁), 110.4 (C₂), 107.5 (C₃), 102.1 (C_D), 38.2 (C₄), 37.1 (C₆), 24.4 (C₅), 21.8 (C₇).

V.55 : *N*-ethyl-*N*-(furan-2-ylmethyl)-5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-amine

MW = 385.24 g.mol⁻¹ **Yield** 87 % (120 mg).

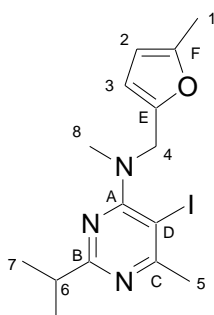
R_f 0.3 (95:5 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-1), 6.30 (dd, *J* = 3.1, 1.8 Hz, 1H, H-2), 6.24 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-3), 4.67 (s, 2H, H-4), 3.50 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-8), 2.98 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-6), 2.65 (s, 3H, H-5), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H-7), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-9).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.2 (C_B), 169.7 (C_C), 166.0 (C_A), 152.4 (C_E), 141.5 (C₁), 110.2 (C₂), 108.0 (C₃), 81.1 (C_D), 46.4 (C₄), 45.4 (C₈), 36.6 (C₆), 30.6 (C₅), 21.7 (C₇), 12.9 (C₉).

I.R. (thin film) 1573, 1536, 1506, 1431 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₁₅H₂₀IN₃O 385.0651, found 385.0652.

V.56 : *N*-methyl-*N*-(5-methylfuran-2-ylmethyl)-5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-amine

$C_{15}H_{20}IN_3O$
MW = 385.24 g.mol⁻¹

Yield 97 % (150 mg).

R_f 0.3 (95:05 petroleum ether / diethyl ether).

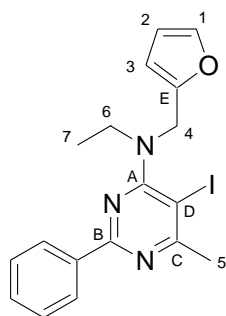
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.14 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-2), 5.89 (dd, *J* = 2.9, 0.8 Hz, 1H, H-3), 4.60 (s, 2H, H-4), 3.06 (s, 3H, H-8), 2.98 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-6), 2.64 (s, 3H, H-5), 2.25 (s, 3H, H-1), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H-7).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 172.2 (C_B), 169.6 (C_C), 166.3 (C_A), 151.5 (C_F), 149.9 (C_E), 109.1 (C_2), 106.1 (C_3), 79.3 (C_D), 49.5 (C_4), 39.7 (C_8), 36.6 (C_6), 30.4 (C_5), 21.7 (C_7), 13.6 (C_1).

I.R. (thin film) 1547, 1507, 1402, 1387 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{IN}_3\text{O}$ 385.0651, found 385.0654.

V.57 : N-ethyl-N-(furan-2-ylmethyl)-5-iodo-2-phenyl-6-methylpyrimidin-4-amine



To a solution of N-(furan-2-ylmethyl)-5-iodo-2-phenyl-6-methylpyrimidin-4-amine (180 mg, 0.46 mmol) in DMF (1 mL) were added sodium hydride (13 mg, 0.55 mmol) and ethyl iodide (44 μL , 0.55 mmol). After one night at room temperature, the reaction mixture was poured into a diethyl ether solution and washed ten times with 1 mL of water. The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated to yield **V.57** as a brown oil. The crude product was used in the cyclization step without any further purification.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{O}$
MW = 419.26 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield 99 % (190 mg).

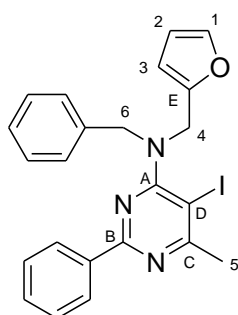
R_f 0.3 (30:70 petroleum ether / diethyl ether).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.44-8.38 (m, 2H, H-ar), 7.48-7.42 (m, 3H, H-ar), 7.34 (br s, 1H, H-1), 6.30 (br s, 2H, H-2, H-3), 4.78 (s, 2H, H-4), 3.59 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-6), 2.76 (s, 3H, H-5), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-7).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 170.4 (C_C), 166.1 (C_A), 161.4 (C_B), 152.3 (C_E), 141.6 (C_1), 137.2 (Q_Ar), 130.4 (C_Ar), 128.3 (C_Ar), 128.1 (C_Ar), 110.3 (C_2), 108.2 (C_3), 82.0 (C_D), 46.5 (C_4), 45.5 (C_6), 30.8 (C_5), 12.9 (C_7).

I.R. (thin film) 1531, 1502, 1426, 1372 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{O}$ 419.0495, found 419.0487.

V.58 : *N*-benzyl-*N*-(furan-2-ylmethyl)-5-iodo-6-methyl-2-phenylpyrimidin-4-amine

$C_{23}H_{20}IN_3O$
MW = 481.33 g.mol⁻¹

To a solution of *N*-(furan-2-ylmethyl)-5-iodo-2-phenyl-6-methylpyrimidin-4-amine (190 mg, 0.49 mmol) in DMF (1 mL) were added sodium hydride (14 mg, 0.58 mmol), benzyl bromide (72 μ L, 0.58 mmol) and tetrabutylammonium iodide (37 mg, 0.10 mmol). After one night at room temperature, the reaction mixture was poured into a diethyl ether solution and washed ten times with 1 mL of water. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated to yield **V.58** as a yellow oil. The crude product was used in the cyclization step without any further purification.

Yield 87 % (205 mg).

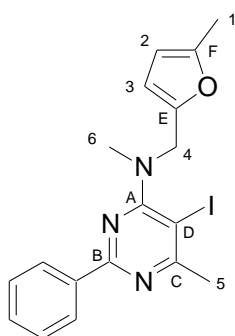
R_f 0.3 (30:70 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.38-8.34 (m, 2H, H-ar), 7.45-7.40 (m, 3H, H-ar), 7.40-7.35 (m, 2H, H-ar), 7.34-7.28 (m, 3H, H-1, H-ar), 7.27-7.21 (m, 1H, H-ar), 6.26 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1H, H-2), 6.20 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H-3), 4.73 (s, 2H, H-6), 4.67 (s, 2H, H-4), 2.76 (s, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 170.7 (C_C), 166.6 (C_A), 161.6 (C_B), 151.6 (C_E), 141.9 (C₁), 137.9 (Q_{Ar}), 137.1 (Q_{Ar}), 130.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 110.2 (C₂), 108.5 (C₃), 83.3 (C_D), 54.0 (C₆), 47.0 (C₄), 30.6 (C₅).

I.R. (thin film) 1530, 1504, 1426, 1373 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₃H₂₀IN₃O 481.0651, found 481.0669.

V.59 : *N*-methyl-*N*-(5-methylfuran-2-ylmethyl)-5-iodo-6-methyl-2-phenylpyrimidin-4-amine

$C_{18}H_{18}IN_3O$
MW = 419.26 g.mol⁻¹

To a solution of *N*-(5-methylfuran-2-ylmethyl)-5-iodo-2-phenyl-6-methylpyrimidin-4-amine (150 mg, 0.37 mmol) in DMF (1 mL) were added sodium hydride (11 mg, 0.44 mmol) and methyl iodide (28 μ L, 0.44 mmol). After one night at room temperature, the reaction mixture was poured into a diethyl ether solution and washed ten times with 1 mL of water. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated to yield **V.59** as a yellow oil. The crude product was used in the cyclization step without any further purification.

Yield 97 % (150 mg).

R_f 0.3 (90:10 petroleum ether / diethyl ether).

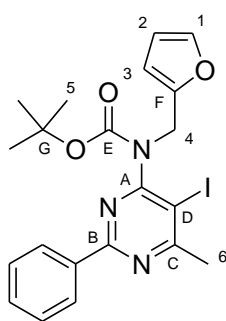
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.45-8.40 (m, 2H, H-ar), 7.47-7.42 (m, 3H, H-ar), 6.19 (d, J = 2.9 Hz, 1H, H-2), 5.90 (dd, J = 2.9, 0.8 Hz, 1H, H-3), 4.71 (s, 2H, H-4), 3.15 (s, 3H, H-6), 2.76 (s, 3H, H-5), 2.27 (s, 3H, H-1).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 170.3 (C_C), 166.4 (C_A), 161.3 (C_B), 151.6 (C_F), 149.8 (C_E), 137.2 (Q_{Ar}), 130.4 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 109.3 (C₂), 106.2 (C₃), 80.3 (C_D), 49.7 (C₄), 39.7 (C₆), 30.6 (C₅), 13.6 (C₁).

I.R. (thin film) 1534, 1504, 1422, 1373 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₁₈H₁₈IN₃O 419.0495, found 419.0496.

V.60 : *tert*-butyl furan-2-ylmethyl(5-iodo-6-methyl-2-phenylpyrimidin-4-yl)carbamate



C₂₁H₂₂IN₃O₃
MW = 491.32 g.mol⁻¹

To a solution of *N*-(furan-2-ylmethyl)-5-iodo-2-phenyl-6-methylpyrimidin-4-amine (90 mg, 0.23 mmol) in MeCN (1 mL) were added di-*tert*-butyl dicarbonate (100 mg, 0.46 mmol), triethylamine (40 μ L, 0.26 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (10 mg, 40 mol %) and the resulting mixture was refluxed overnight. Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 90:10) gave **V.60** as a colorless oil.

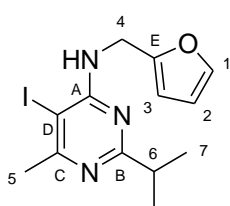
Yield 57 % (65 mg).

R_f 0.3 (90:10 petroleum ether / diethyl ether).

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.46-8.39 (m, 2H, H-ar), 7.51-7.43 (m, 3H, H-ar), 7.31 (br s, 1H, H-1), 6.30-6.20 (m, 2H, H-2, H-3), 5.20-4.88 (m, 2H, H-4), 2.81 (s, 3H, H-8), 1.47 (s, 9H, H-5).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.0 (C_C), 163.5 (C_A), 163.3 (C_B), 152.2 (C_F), 151.0 (C_E), 141.9 (C₁), 136.3 (Q_{Ar}), 131.0 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 110.3 (C₃), 108.5 (C₂), 82.1 (C_D), 77.2 (C_G), 44.7 (C₄), 30.0 (C₆), 28.2 (C₅).

V.61 : *N*-methyl-*N*-(furan-2-ylmethyl)-5-bromo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-amine



C₁₃H₁₆IN₃O
MW = 357.19 g.mol⁻¹

To a solution of *N*-(furan-2-ylmethyl)-5-bromo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-amine (190 mg, 0.61 mmol) in DMF (1.2 mL) were added sodium hydride (18 mg, 0.73 mmol), methyl iodide (46 μ L, 0.73 mmol). After one night at room temperature, the reaction mixture was poured into a diethyl ether solution and washed ten times with 1 mL of water. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated to yield **V.61** as a colorless oil. The crude product was used in the cyclization step without any further purification.

Yield 99 % (195 mg).

R_f 0.3 (90:10 petroleum ether / diethyl ether).

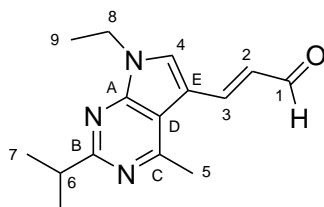
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.36-7.34 (m, 1H, H-1), 6.33 (dd, $J = 3.1, 1.8$ Hz, 1H, H-2), 6.27 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-3), 4.72 (s, 2H, H-4), 3.12 (s, 3H, H-8), 2.97 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-6), 2.54 (s, 3H, H-5), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, H-7).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 171.1 (C_B), 166.0 (C_C), 162.1 (C_A), 151.9 (C_E), 141.9 (C_1), 110.3 (C_2), 108.1 (C_3), 103.2 (C_D), 48.8 (C_4), 38.9 (C_8), 36.8 (C_6), 25.7 (C_5), 21.7 (C_7).

I.R. (thin film) 1581, 1548, 1516, 1404 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}$ 323.0633, found 323.0621.

V.62 : (E)-3-(7-ethyl-2-isopropyl-4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)acrylaldehyde



$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$
MW = 257.33 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

General procedure using **V.55** (180 mg, 0.47 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium chloride (18 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (80 μL , 0.47 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 50:50) gave **V.62** as an orange solid.

MP 96-97 $^\circ\text{C}$.

Yield 72 % (87 mg).

R_f 0.3 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

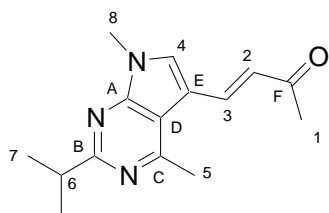
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-1), 7.83 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-3), 7.62 (s, 1H, H-4), 6.59 (dd, $J = 15.7, 7.8$ Hz, 1H, H-2), 4.34 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-8), 3.24 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-6), 2.89 (s, 3H, H-5), 1.51 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-9), 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, H-7).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 193.4 (C_1), 169.2 (C_B), 159.4 (C_C), 152.2 (C_A), 145.2 (C_3), 127.6 (C_4), 126.0 (C_2), 113.5 (C_D), 110.1 (C_E), 39.7 (C_8), 37.4 (C_6), 23.7 (C_5), 22.1 (C_7), 15.3 (C_9).

I.R. (thin film) 1668, 1615, 1560, 1525 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ 257.1528, found 257.1525.

V.63 : 4-(2-isopropyl-4,7-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-but-3-en-2-one



$C_{15}H_{19}N_3O$
MW = 257.33 g.mol⁻¹
Yield 77 % (71 mg).

General procedure using **V.56** (140 mg, 0.36 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (13 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (60 μ L, 0.36 mmol). Purification by flash chromatography (diethyl ether) gave **V.63** as a yellow solid.

MP 138-139 °C.

R_f 0.3 (diethyl ether).

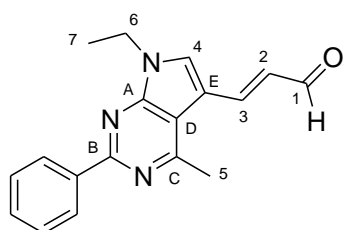
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.90 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H-3), 7.50 (s, 1H, H-4), 6.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H-2), 3.86 (s, 3H, H-8), 3.23 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-6), 2.88 (s, 3H, H-5), 2.36 (s, 3H, H-1), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, 6H, H-7).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 197.8 (C_F), 169.1 (C_B), 159.4 (C_C), 152.4 (C_A), 135.7 (C₃), 127.8 (C₄), 124.7 (C₂), 113.6 (C_D), 111.2 (C_E), 37.4 (C₆), 31.2 (C₈), 27.4 (C₁), 23.6 (C₅), 22.1 (C₇).

I.R. (thin film) 1663, 1636, 1613, 1531 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₁₅H₁₉N₃O 257.1528, found 257.1538.

V.64 : 3-(7-ethyl-4-methyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-propenal



$C_{18}H_{17}N_3O$
MW = 291.35 g.mol⁻¹

General procedure using **V.57** (150 mg, 0.36 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (13 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (60 μ L, 0.36 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 50:50) gave **V.64** as an orange solid.

MP 217-218 °C.

Yield 76 % (80 mg).

R_f 0.3 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

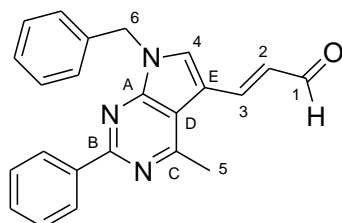
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-1), 8.57-8.53 (m, 2H, H-ar), 7.86 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H-3), 7.68 (s, 1H, H-4), 7.53-7.45 (m, 3H, H-ar), 6.62 (dd, J = 15.8, 7.8 Hz, 1H, H-2), 4.43 (q, J = 7.3 Hz, 2H, H-6), 2.99 (s, 3H, H-5), 1.57 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H-7).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 193.3 (C₁), 159.8 (C_C), 158.3 (C_B), 152.3 (C_A), 144.9 (C₃), 138.2 (Q_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.3 (C₄), 128.0 (C_{Ar}), 126.2 (C₂), 114.1 (C_D), 111.4 (C_E), 39.9 (C₆), 23.9 (C₅), 15.4 (C₇).

I.R. (thin film) 1670, 1616, 1558, 1523 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₁₈H₁₇N₃O 291.1372, found 291.1369.

V.65 : 3-(7-benzyl-4-methyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-propenal



$C_{23}H_{19}N_3O$
MW = 353.42 g.mol⁻¹

General procedure using **V.58** (120 mg, 0.25 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (9 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (45 μL, 0.25 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 10:90) gave **V.65** as a white solid.

MP 204-205 °C.

Yield 75 % (66 mg).

R_f 0.3 (30:70 petroleum ether / diethyl ether).

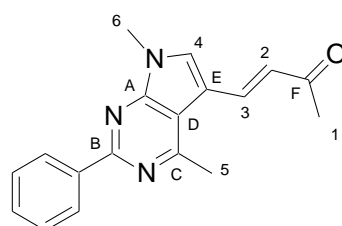
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-1), 8.60-8.56 (m, 2H, H-ar), 7.83 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H-3), 7.56 (s, 1H, H-4), 7.54-7.46 (m, 3H, H-ar), 7.38-7.32 (m, 5H, H-ar), 6.56 (dd, *J* = 15.8, 7.8 Hz, 1H, H-2), 5.55 (s, 2H, H-6), 3.00 (s, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 193.2 (C₁), 159.9 (C_C), 158.6 (C_B), 152.7 (C_A), 144.5 (C₃), 138.1 (Q_{Ar}), 136.0 (Q_{Ar}), 130.0 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 126.7 (C₂), 114.0 (C_D), 112.0 (C_E), 48.3 (C₆), 24.0 (C₅).

I.R. (thin film) 1664, 1614, 1556, 1448 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₂₃H₁₉N₃O 353.1528, found 353.1530.

V.66 : 4-(4,7-dimethyl-2-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-but-3-en-2-one



$C_{18}H_{17}N_3O$
MW = 291.35 g.mol⁻¹

General procedure using **V.59** (150 mg, 0.36 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (13 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (60 μL, 0.36 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 10:90) gave **V.66** as a brown solid.

MP 181-182 °C.

Yield 81 % (85 mg).

R_f 0.3 (10:90 petroleum ether / diethyl ether).

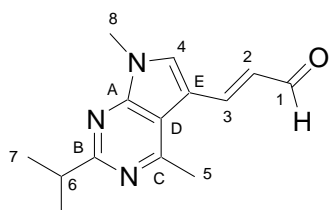
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.56-8.50 (m, 2H, H-ar), 7.90 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H-3), 7.53 (s, 1H, H-4), 7.50-7.39 (m, 3H, H-ar), 6.58 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H-2), 3.92 (s, 3H, H-6), 2.95 (s, 3H, H-5), 2.37 (s, 3H, H-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 197.8 (C_F), 159.7 (C_C), 158.2 (C_B), 152.5 (C_A), 138.3 (Q_{Ar}), 135.4 (C₃), 129.0 (C_{Ar}), 128.6 (C₄), 128.4 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 125.0 (C₂), 114.2 (C_D), 111.4 (C_E), 31.3 (C₆), 27.4 (C₁), 23.8 (C₅).

I.R. (thin film) 1661, 1638, 1620, 1531 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₁₈H₁₇N₃O 291.1372, found 291.1361.

V.67 : 3-(2-isopropyl-4,7-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-propenal



C₁₄H₁₇N₃O
MW = 243.30 g.mol⁻¹

General procedure using **V.61** (115 mg, 0.36 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (12 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (60 μL, 0.36 mmol). Purification by flash chromatography (diethyl ether) gave **V.67** as an orange solid.

MP 145-146 °C.

Yield 59 % (50 mg).

R_f 0.3 (diethyl ether).

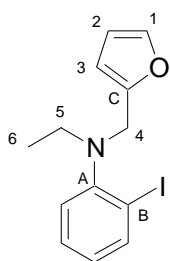
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-1), 7.82 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H-3), 7.57 (s, 1H, H-4), 6.58 (dd, *J* = 15.8, 7.8 Hz, 1H, H-2), 3.89 (s, 3H, H-8), 3.24 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-6), 2.89 (s, 3H, H-5), 1.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H-7).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 193.3 (C₁), 169.4 (C_B), 159.4 (C_C), 152.6 (C_A), 145.0 (C₃), 128.9 (C₄), 126.1 (C₂), 113.3 (C_D), 111.1 (C_E), 37.4 (C₆), 31.3 (C₈), 23.7 (C₅), 22.1 (C₇).

I.R. (thin film) 1696, 1669, 1616, 1532 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₁₄H₁₇N₃O 243.1372, found 243.1366.

V.68 : N-ethyl-N-furan-2-ylmethyl-(2-iodophenyl)-amine



C₁₃H₁₄INO
MW = 327.16 g.mol⁻¹

To a solution of furfuraldehyde (200 μL, 2.4 mmol) in dichloromethane were added 2-iodoaniline (440 mg, 2.0 mmol), acetic acid (340 μL, 6.0 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (1.0 g, 4.8 mmol). After one night at room temperature, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous NaHCO₃ solution and extracted with dichloromethane. The organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude furfurylaniline in a quantitative yield.

To a solution of the above aniline (140 mg, 0.47 mmol) in DMF (1 mL) were added sodium hydride (15 mg, 0.56 mmol) and ethyl iodide (45 μL, 0.56 mmol). After one night at room

temperature, the reaction mixture was poured into a diethyl ether solution and washed ten times with 1 mL of water. The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated. Purification by flash column chromatography (petroleum ether) gave **V.68** as a yellow oil.

Yield 68 % (105 mg).

R_f 0.3 (petroleum ether).

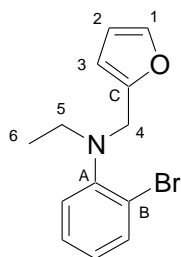
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, H-ar), 7.32 (dd, $J = 1.9, 0.7$ Hz, 1H, H-1), 7.28-7.23 (m, 1H, H-ar), 6.94 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, H-ar), 6.81 (td, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, H-ar), 6.27 (dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, 1H, H-2), 6.08 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-3), 4.15 (s, 2H, H-4), 3.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-5), 1.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 152.3 (C_C), 151.3 (C_A), 141.6 (C₁), 139.8 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 124.5 (C_{Ar}), 110.1 (C₂), 108.4 (C₃), 101.2 (C_B), 50.9 (C₄), 47.0 (C₅), 12.6 (C₆).

I.R. (thin film) 1578, 1502, 1468, 1434 cm^{-1} .

HRMS Calculated for C₁₃H₁₄INO 327.0120, found 327.0134.

V.69 : *N*-ethyl-*N*-furan-2-ylmethyl-(2-bromophenyl)-amine



C₁₃H₁₄BrNO
MW = 280.16 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of furfuraldehyde (200 μL , 2.4 mmol) in dichloromethane were added 2-bromoaniline (342 mg, 2.0 mmol), acetic acid (340 μL , 6.0 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (1.0 g, 4.8 mmol). After one night at room temperature, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous NaHCO_3 solution and extracted with dichloromethane. The organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to afford the crude furfurylaniline in a quantitative yield.

To a solution of the above aniline (325 mg, 1.3 mmol) in DMF (2.5 mL) were added sodium hydride (37 mg, 1.6 mmol) and ethyl iodide (125 μL , 1.6 mmol). After one night at room temperature, the reaction mixture was poured into a diethyl ether solution and washed ten times with 1 mL of water. The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated. Purification by flash column chromatography (petroleum ether) gave **V.69** as a yellow oil.

Yield 91 % (330 mg).

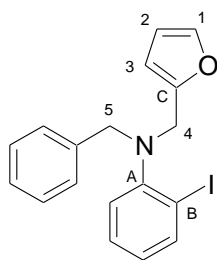
R_f 0.3 (petroleum ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, H-ar), 7.32 (dd, $J = 1.9, 0.7$ Hz, 1H, H-1), 7.23-7.18 (m, 1H, H-ar), 6.98 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, H-ar), 6.95-6.90 (m, 1H, H-ar), 6.27 (dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, 1H, H-2), 6.08 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-3), 4.23 (s, 2H, H-4), 3.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-5), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-6).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 152.4 (C_C), 148.5 (C_A), 141.7 (C_1), 133.7 (C_Ar), 127.5 (C_Ar), 124.8 (C_Ar), 124.4 (C_Ar), 121.9 (C_B), 110.0 (C_2), 108.2 (C_3), 50.1 (C_4), 46.2 (C_5), 12.5 (C_6).

HRMS Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}$, found

V.70 : *N*-benzyl-*N*-furan-2-ylmethyl-(2-iodophenyl)-amine



To a solution of *N*-(furan-2-ylmethyl)-2-iodobenzeneamine (180 mg, 0.60 mmol) in DMF (1 mL) were added sodium hydride (18 mg, 0.72 mmol), benzyl bromide (80 μL , 0.72 mmol), tetrabutylammonium iodide (44 mg, 0.12 mmol). After one night at room temperature, the reaction mixture was poured into a diethyl ether solution and washed ten times with 1 mL of water. The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated. Purification by flash column chromatography (petroleum ether) gave **V.70** as a colorless oil.

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{INO}$
MW = 389.23 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield 78 % (182 mg).

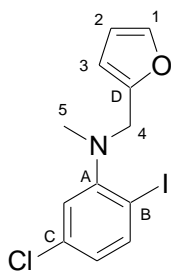
R_f 0.3 (petroleum ether).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.88 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H, H-ar), 7.47-7.43 (m, 2H, H-ar), 7.35-7.29 (m, 3H, H-1, H-ar), 7.27-7.24 (m, 1H, H-ar), 7.23-7.18 (m, 1H, H-ar), 6.87 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H, H-ar), 6.80 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, H-ar), 6.27 (dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, 1H, H-2), 6.03 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-3), 4.20 (s, 2H, H-5), 4.12 (s, 2H, H-4).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 151.9 (C_A), 151.5 (C_C), 141.8 (C_1), 139.8 (C_Ar), 138.0 (Q_Ar), 128.9 (C_Ar), 128.5 (C_Ar), 128.2 (C_Ar), 127.1 (C_Ar), 126.0 (C_Ar), 124.7 (C_Ar), 110.0 (C_2), 108.8 (C_3), 99.8 (C_B), 56.7 (C_5), 49.3 (C_4).

I.R. (thin film) 1579, 1505, 1497, 1469 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{INO}$ 389.0277, found 389.0270.

V.71 : (5-chloro-2-iodophenyl)-furan-2-ylmethylmethyamine

$C_{12}H_{11}ClINO$
MW = 347.58 g.mol⁻¹

To a solution of furfuraldehyde (200 μ L, 2.4 mmol) in dichloromethane were added 5-chloro-2-iodoaniline (506 mg, 2.0 mmol), acetic acid (340 μ L, 6.0 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (1.0 g, 4.8 mmol). After one night at room temperature, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous NaHCO₃ solution and extracted with dichloromethane. The organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude furfurylaniline in a quantitative yield.

To a solution of the above aniline (260 mg, 0.78 mmol) in DMF (1.5 mL) were added sodium hydride (28 mg, 0.94 mmol) and methyl iodide (100 μ L, 0.94 mmol). After one night at room temperature, the reaction mixture was poured into a diethyl ether solution and washed ten times with 1 mL of water. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated to yield **V.71** as an orange oil. The crude product was used in the cyclization step without any further purification.

Yield 89 % (240 mg).

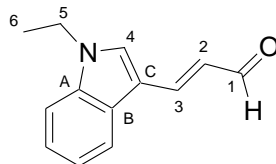
R_f 0.3 (petroleum ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-ar), 7.36 (dd, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H, H-1), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-ar), 6.80 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H, H-ar), 6.32 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1H, H-2), 6.20 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H-3), 4.15 (s, 2H, H-4), 2.71 (s, 3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 154.4 (C_A), 151.5 (C_D), 142.0 (C₁), 140.7 (C_{Ar}), 134.7 (C_C), 125.5 (C_{Ar}), 122.8 (C_{Ar}), 110.2 (C₂), 108.8 (C₃), 94.7 (C_B), 53.2 (C₄), 40.9 (C₅).

I.R. (thin film) 1570, 1504, 1470, 1455 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₁₂H₁₁ClINO 346.9574, found 346.9583.

V.72 : 3-(1-ethyl-1H-indol-3-yl)-propenal

$C_{13}H_{13}NO$
MW = 199.25 g.mol⁻¹

General procedure using **7g** (56 mg, 0.17 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium chloride (6 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (30 μ L, 0.17 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 50:50) gave **8g** as a white solid.

V.72 was also obtained from **V.69** in a 52 % yield.

MP 99-100 °C.

Yield 83 % (28 mg).

R_f 0.3 (50:50 petroleum ether / diethyl ether).

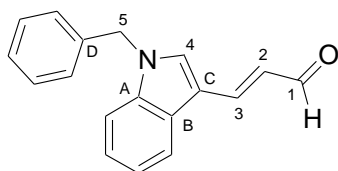
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-1), 7.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-ar), 7.66 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-3), 7.52 (s, 1H, H-4), 7.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-ar), 7.37-7.27 (m, 2H, H-ar), 6.74 (dd, *J* = 15.7, 7.9 Hz, 1H, H-2), 4.22 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-5), 1.53 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 194.1 (C₁), 146.5 (C₃), 137.4 (C_A), 132.4 (C₄), 126.1 (C_B), 124.1 (C₂), 123.3 (C_{Ar}), 121.9 (C_{Ar}), 120.6 (C_{Ar}), 112.5 (C_C), 110.2 (C_{Ar}), 41.6 (C₅), 15.2 (C₆).

I.R. (thin film) 1663, 1611, 1521, 1388 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₁₃H₁₃NO 199.0997, found 199.0991.

V.73 : 3-(1-phenyl-1*H*-indol-3-yl)-propenal



C₁₈H₁₅NO
MW = 261.32g .mol⁻¹

General procedure using **V.70** (110 mg, 0.28 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (10 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (48 μL, 0.28 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 50:50) gave **V.73** as an orange solid.

MP 118-119 °C.

Yield 78 % (57 mg).

R_f 0.3 (30:70 petroleum ether / diethyl ether).

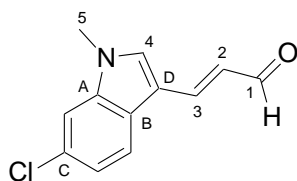
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-1), 7.95-7.90 (m, 1H, H-ar), 7.65 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H-3), 7.50 (s, 1H, H-4), 7.38-7.27 (m, 6H, H-ar), 7.19-7.14 (m, 2H, H-ar), 6.76 (dd, *J* = 15.8, 7.9 Hz, 1H, H-2), 5.35 (s, 2H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 194.1 (C₁), 146.3 (C₃), 137.8 (C_A), 135.7 (C_D), 133.4 (C₄), 129.0 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 126.1 (C_B), 124.5 (C₂), 123.6 (C_{Ar}), 122.1 (C_{Ar}), 120.6 (C_{Ar}), 112.9 (C_C), 110.7 (C_{Ar}), 50.6 (C₅).

I.R. (thin film) 1658, 1605, 1520, 1467 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₁₈H₁₅NO 261.1154, found 261.1155.

V.74 : 3-(6-chloro-1-methyl-1H-indol-3-yl)-propenal



$C_{12}H_{10}ClNO$
MW = 219.67 g.mol⁻¹

General procedure using **V.71** (105 mg, 0.31 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (11 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (55 μ L, 0.31 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 40:60) gave **V.74** as a white solid.

MP 128-129 °C.

Yield 77 % (53 mg).

R_f 0.3 (40:60 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-1), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H-ar), 7.60 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H-3), 7.43 (s, 1H, H-4), 7.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H-ar), 7.26 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H, H-ar), 6.69 (dd, J = 15.8, 7.9 Hz, 1H, H-2), 3.82 (s, 3H, H-5).

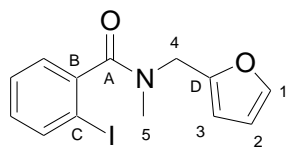
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 193.9 (C₁), 145.6 (C₃), 138.6 (C_A), 134.3 (C₄), 129.4 (C_C), 124.7 (C₂), 124.3 (C_B), 122.4 (C_{Ar}), 121.3 (C_{Ar}), 112.4 (C_D), 110.3 (C_{Ar}), 33.5 (C₅).

I.R. (thin film) 1664, 1612, 1526, 1467 cm⁻¹.

HRMS Calculated for [C₁₂H₁₀ClNO - H] 218.0373, found 218.0379.

C. Synthesis of 4-vinylisoquinolin-2-ones

V.75 : *N*-furan-2-ylmethyl-2-iodo-*N*-methylbenzamide



$C_{13}H_{12}INO_2$
MW = 341.14 g.mol⁻¹

General procedure using *o*-iodobenzoic acid (1.24 g, 5 mmol), oxalyl chloride (470 μ L, 5.5 mmol), triethylamine (770 μ L, 5.5 mmol) and furfurylamine (500 μ L, 5.5 mmol). The crude secondary amide was used in the following step without any further purification.

To a solution of the above secondary amide (330 mg, 0.99 mmol) in DMF (2 mL) were added sodium hydride (30 mg, 1.20 mmol) and methyl iodide (75 μ L, 1.20 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **V.75** as an orange oil.

V.75 was isolated as a mixture of two rotamers in a 1.1 : 1 ratio.

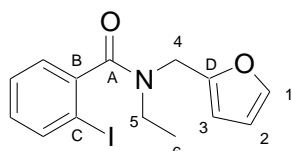
Yield 59 % (200 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.84 (dd, J = 8.0, 0.6 Hz, 1H, H-ar'), 7.81 (dd, J = 8.0, 0.7 Hz, 1.1H, H-ar), 7.43-7.30 (m, 5.2H, H-1, H-1', H-ar, H-ar'), 7.22 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1.1H, H-ar), 7.11-7.03 (m, 2.1H, H-ar, H-ar'), 6.41 (d, J = 3.1 Hz, 1.1H, H-3), 6.36 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1.1H, H-2), 6.31 (dd, J = 3.1, 1.9 Hz, 1H, H-2'), 6.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H-3'), 4.75 (s, 2.2H, H-4), 4.34 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H-4a'), 4.18 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H-4b'), 3.09 (s, 3H, H-5'), 2.80 (s, 3.3H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 170.7 (C_{A'}), 170.4 (C_A), 150.2 (C_D), 149.4 (C_{D'}), 143.2 (C_{1'}), 142.8 (C₁), 139.6 (C_{Ar}), 139.6 (C_{Ar'}), 130.7 (C_{Ar'}), 130.6 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar'}), 128.2 (C_{Ar'}), 127.5 (C_{Ar}), 110.4 (C₂), 110.3 (C_{2'}), 109.1 (C₃), 108.7 (C_{3'}), 92.8 (C_C), 92.1 (C_{C'}), 47.6 (C₄), 43.0 (C_{4'}), 36.0 (C₅), 32.3 (C_{5'}).

V.76 : *N*-ethyl-*N*-furan-2-ylmethyl-2-iodobenzamide



$C_{14}H_{14}INO_2$
MW = 355.17 g.mol⁻¹

General procedure using *o*-iodobenzoic acid (1.24 g, 5 mmol), oxalyl chloride (470 μ L, 5.5 mmol), triethylamine (770 μ L, 5.5 mmol) and furfurylamine (500 μ L, 5.5 mmol). The crude secondary amide was used in the following step without any further purification.

To a solution of the above secondary amide (517 mg, 1.58 mmol) in DMF (3 mL) were added sodium hydride (45 mg, 1.90 mmol) and ethyl iodide (130 μ L, 1.90 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **V.76** as an orange oil.

V.76 was isolated as a mixture of two rotamers in a 1.1 : 1 ratio.

Yield 63 % (360 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

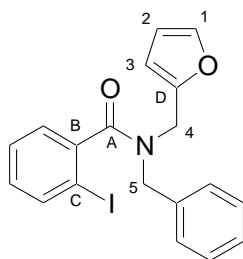
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.84-7.79 (m, 2.1H, H-ar, H-ar'), 7.42-7.30 (m, 5.2H, H-1, H-1', H-ar, H-ar'), 7.21 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, H-ar'), 7.09-7.03 (m, 2.2H, H-ar), 6.43 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-3'), 6.35 (dd, *J* = 3.1, 1.8 Hz, 1H, H-2'), 6.29 (dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 1.1H, H-2), 6.11 (d, *J* = 3.1 Hz, 1.1H, H-3), 4.93 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-4a'), 4.59 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-4b'), 4.28 (d, *J* = 15.9 Hz, 1.1H, H-4a), 4.22 (d, *J* = 15.9 Hz, 1.1H, H-4b), 3.99-3.87 (m, 1.1H, H-5a), 3.27-3.04 (m, 3.1H, H-5b, H-5'), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3.3H, H-6), 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-6').

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 170.3 (C_{A'}), 170.2 (C_A), 150.4 (C_{D'}), 149.7 (C_D), 142.6 (C₁), 142.3 (C_{B'}), 142.1 (C_B), 142.0 (C_{1'}), 139.2 (C_{Ar'}), 139.0 (C_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 130.0 (C_{Ar'}), 128.2 (C_{Ar'}), 128.1 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar'}), 110.5 (C_{2'}), 110.3 (C₂), 109.1 (C_{3'}), 108.6 (C₃), 92.8 (C_{C'}), 92.4 (C_C), 44.9 (C₄), 42.9 (C_{5'}), 39.9 (C_{4'}), 39.3 (C₅), 13.4 (C_{6'}), 11.8 (C₆).

I.R. (thin film) 1638, 1424 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₁₄H₁₄INO₂ 355.0069, found 355.0074.

V.77 : *N*-benzyl-*N*-furan-2-ylmethyl-2-iodobenzamide



General procedure using *N*-(furan-2-ylmethyl)-2-iodobenzamide (530 mg, 1.62 mmol) in DMF (3 mL), sodium hydride (50 mg, 1.94 mmol), benzyl bromide (240 μL, 1.94 mmol) and tetrabutylammonium iodide (120 mg, 0.32 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **V.77** as a white solid.

V.77 was isolated as a mixture of two rotamers in a 1.3 : 1 ratio.

C₁₉H₁₆INO₂
MW = 417.24 g.mol⁻¹ **MP** 106-107 °C.

Yield 65 % (440 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86-7.79 (m, 2.3H, H-ar, H-ar'), 7.50-7.45 (m, 2.6H, H-ar), 7.43-7.26 (m, 13.8H, H-1, H-1', H-ar, H-ar'), 7.20-7.15 (m, 2H, H-ar'), 7.11-7.02 (m, 2.3H, H-ar, H-ar'), 6.37 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-3'), 6.35 (dd, *J* = 3.0, 1.8 Hz, 1H, H-2'), 6.31 (dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 1.3H, H-2), 6.07 (d, *J* = 3.1 Hz, 1.3H, H-3), 5.39 (d, *J* = 14.6 Hz, 1.3H, H-5a), 5.12 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-4a'), 4.34 (s, 2H, H-5'), 4.25-4.17 (m, 2.3H, H-4b', H-4a), 4.15-4.04 (m, 2.6H, H-4b, H-5b).

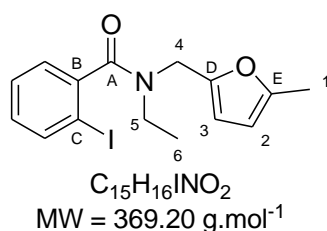
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 170.7 (C_A, C_{A'}), 150.1 (C_{D'}), 149.3 (C_D), 142.7 (C₁), 142.1 (C_{1'}), 141.8 (C_B), 141.7 (C_{B'}), 139.3 (C_{Ar'}), 139.2 (C_{Ar}), 136.1 (Q_{Ar}), 135.8 (Q_{Ar'}), 130.2 (C_{Ar}), 130.2 (C_{Ar'}),

129.3 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar'}), 128.5 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar'}), 127.6 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar'}), 127.4 (C_{Ar'}), 110.4 (C_{2'}), 110.3 (C₂), 109.6 (C_{3'}), 109.1 (C₃), 92.7 (C_C), 92.5 (C_{C'}), 51.6 (C_{5'}), 46.8 (C₅), 44.0 (C₄), 39.6 (C_{4'}).

I.R. (thin film) 1649, 1423 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₁₉H₁₆INO₂ 417.0226, found 417.0218.

V.78 : *N*-ethyl-2-iodo-*N*-(5-methylfuran-2-ylmethyl)-benzamide



General procedure using *o*-iodobenzoic acid (1.24 g, 5 mmol), oxalyl chloride (620 μL, 5.5 mmol), triethylamine (770 μL, 5.5 mmol) and furfurylamine (500 μL, 5.5 mmol). The crude secondary amide was used in the following step without any further purification.

General procedure using the above secondary amide (445 mg, 1.30 mmol) in DMF (2.5 mL), sodium hydride (40 mg, 1.56 mmol) and ethyl iodide (130 μL, 1.56 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **V.78** as a yellow oil.

V.78 was isolated as a mixture of two rotamers in a 1.4 : 1 ratio.

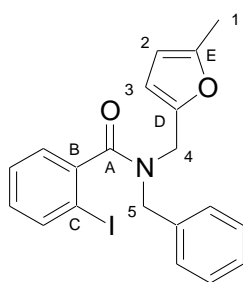
Yield 65 % (310 mg).

R_f 0.3 (40:60 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2.4H, H-ar, H-ar'), 7.41-7.31 (m, 3.8H, H-ar, H-ar'), 7.22 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, H-ar'), 7.10-7.03 (m, 2.4H, H-ar, H-ar'), 6.28 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-2'), 5.97 (d, *J* = 3.0 Hz, 1.4H, H-2), 5.92 (dd, *J* = 3.0, 0.8 Hz, 1H, H-3'), 5.86 (dd, *J* = 3.0, 0.8 Hz, 1.4H, H-3), 4.89 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-4a'), 4.53 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-4b'), 4.21 (d, *J* = 15.9 Hz, 1.4H, H-4a), 4.16 (d, *J* = 15.9 Hz, 1.4H, H-4b), 4.00-3.89 (m, 1.4H, H-5a), 3.26-3.03 (m, 3.4H, H-5b, H-5'), 2.28 (s, 3H, H-1'), 2.25 (s, 4.2H, H-1), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 4.2H, H-6), 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-6').

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 170.3 (C_{A'}), 170.2 (C_A), 152.4 (C_E), 151.7 (C_{E'}), 148.4 (C_{D'}), 147.7 (C_D), 142.4 (C_B), 142.2 (C_{B'}), 139.7 (C_{Ar'}), 139.5 (C_{Ar}), 130.5 (C_{Ar}), 130.5 (C_{Ar'}), 128.7 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar'}), 128.2 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar'}), 109.9 (C_{2'}), 109.4 (C₂), 106.3 (C_{3'}), 106.1 (C₃), 92.9 (C_C), 92.5 (C_{C'}), 45.0 (C₄), 42.6 (C_{5'}), 39.9 (C_{4'}), 39.2 (C₅), 13.7 (C_{1'}), 13.6 (C₁), 13.5 (C₆), 11.9 (C_{6'}).

I.R. (thin film) 1638, 1424 cm⁻¹.

V.79 : N-benzyl-2-iodo-N-(5-methylfuran-2-ylmethyl)-benzamide

$C_{20}H_{18}INO_2$
 MW = 431.27 g.mol⁻¹

General procedure using *N*-(5-methylfuran-2-ylmethyl)-2-iodobenzamide (525 mg, 1.53 mmol) in DMF (3 mL), sodium hydride (45 mg, 1.84 mmol), benzyl bromide (200 μ L, 1.84 mmol) and tetrabutylammonium iodide (110 mg, 0.31 mmol). The reaction mixture was then dissolved in ether and washed ten times with 1 mL of water. The volatile materials were removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **V.79** as a white solid.

V.79 was isolated as a mixture of two rotamers in a 1.6 : 1 ratio.

MP 95-96 °C.

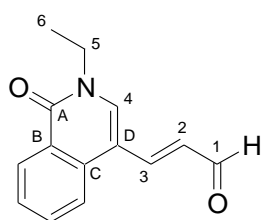
Yield 65 % (430 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1.6H, H-ar), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-ar'), 7.50-7.46 (m, 3.2H, H-ar), 7.43-7.39 (m, 3.2H, H-ar), 7.39-7.26 (m, 9.8H, H-ar, H-ar'), 7.18-7.14 (m, 2H, H-ar'), 7.11-7.01 (m, 2.6H, H-ar, H-ar'), 6.22 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H-2'), 5.94 (d, J = 3.0 Hz, 1.6H, H-2), 5.91 (dd, J = 3.0, 0.9 Hz, 1H, H-3'), 5.87 (dd, J = 3.0, 0.9 Hz, 1.6H, H-3), 5.36 (d, J = 14.5 Hz, 1.6H, H-5a), 5.09 (d, J = 15.2 Hz, 1H, H-4a'), 4.33 (s, 2H, H-5'), 4.21-4.12 (m, 4.2H, H-5b, H-4b', H-4a), 4.01 (d, J = 15.9 Hz, 1.6H, H-4b), 2.28 (s, 3H, H-1'), 2.26 (s, 4.8H, H-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 170.6 (C_A, C_{A'}), 152.5 (C_E), 151.8 (C_{E'}), 147.9 (C_{D'}), 147.2 (C_D), 141.9 (C_B), 141.8 (C_{B'}), 139.3 (C_{Ar}), 139.2 (C_{Ar'}), 136.3 (Q_{Ar}), 135.9 (Q_{Ar'}), 130.1 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar'}), 128.6 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar'}), 128.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar'}), 128.0 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar'}), 127.5 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar'}), 127.4 (C_{Ar}, C_{Ar'}), 110.4 (C_{2'}), 110.0 (C₂), 106.2 (C_{3'}), 106.0 (C₃), 92.7 (C_C), 92.5 (C_{C'}), 51.4 (C_{5'}), 46.7 (C₅), 44.1 (C₄), 39.8 (C_{4'}), 13.7 (C_{1'}), 13.6 (C₁).

I.R. (thin film) 1638, 1421 cm⁻¹.

V.80 : 3-(2-ethyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-4-yl)-propenal

$C_{14}H_{13}NO_2$
 MW = 227.26 g.mol⁻¹

General procedure using **V.76** (140 mg, 0.39 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (14 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (70 μ L, 0.39 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 20:80) gave **V.80** as a white solid.

MP 194-195 °C.

Yield 52 % (46 mg).

R_f 0.3 (20:80 petroleum ether / diethyl ether).

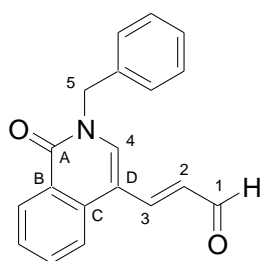
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1), 8.51 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H, H-ar), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-ar), 7.82 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H-3), 7.79-7.74 (m, 1H, H-ar), 7.62-7.56 (m, 1H, H-ar), 7.60 (s, 1H, H-4), 6.65 (dd, *J* = 15.8, 7.6 Hz, 1H, H-2), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-5), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 193.3 (C₁), 161.5 (C_A), 146.6 (C₃), 134.4 (C_C), 133.0 (C_{Ar}), 132.8 (C₄), 128.7 (C_{Ar}), 127.7 (C₂), 127.6 (C_{Ar}), 125.7 (C_B), 122.0 (C_{Ar}), 111.9 (C_D), 45.1 (C₅), 14.7 (C₆).

I.R. (thin film) 1680, 1647, 1604 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₁₄H₁₃NO₂ 227.0946, found 227.0948.

V.81 : 3-(2-benzyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-4-yl)-propenal



General procedure using **V.77** (180 mg, 0.43 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (16 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (80 μL, 0.43 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 20:80) gave **V.81** as a yellow solid.

MP 164-165 °C.

C₁₉H₁₅NO₂
MW = 289.33 g.mol⁻¹

Yield 56 % (70 mg).

R_f 0.3 (20:80 petroleum ether / diethyl ether).

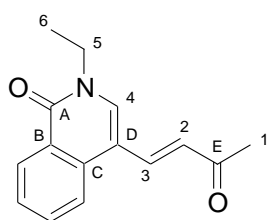
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1), 8.54 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H, H-ar), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-ar), 7.80-7.75 (m, 1H, H-ar), 7.76 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H-3), 7.63-7.58 (m, 1H, H-ar), 7.57 (s, 1H, H-4), 7.38-7.30 (m, 5H, H-ar), 6.56 (dd, *J* = 15.8, 7.6 Hz, 1H, H-2), 5.28 (s, 2H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 193.2 (C₁), 161.8 (C_A), 146.4 (C₃), 135.9 (C_{Ar}), 134.3 (C_C), 133.0 (C_{Ar}), 132.8 (C₄), 129.1 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.0 (C₂), 127.8 (C_{Ar}), 125.7 (C_B), 122.6 (C_{Ar}), 112.2 (C_D), 52.1 (C₅).

I.R. (thin film) 1653, 1627, 1604 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₁₉H₁₅NO₂ 289.1103, found 289.1106.

V.82 : 2-ethyl-4-(3-oxobut-1-enyl)-2H-isoquinolin-1-one



$C_{15}H_{15}NO_2$
MW = 241.29 g.mol⁻¹

General procedure using **V.78** (155 mg, 0.42 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (15 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (75 μL, 0.42 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 10:90) gave **V.82** as a white solid

MP 98-99 °C.

Yield 74 % (75 mg).

R_f 0.3 (10:90 petroleum ether / diethyl ether).

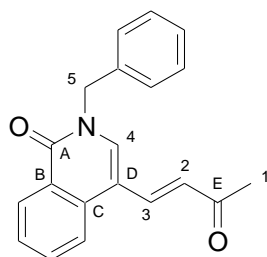
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.48 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H, H-ar), 7.86 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-3), 7.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-ar), 7.75-7.69 (m, 1H, H-ar), 7.56-7.52 (m, 1H, H-ar), 7.51 (s, 1H, H-4), 6.62 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-2), 4.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-5), 2.40 (s, 3H, H-1), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 197.7 (C_E), 161.5 (C_A), 137.3 (C₃), 134.8 (C_C), 132.6 (C_{Ar}), 131.8 (C₄), 128.5 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 126.4 (C₂), 125.6 (C_B), 122.3 (C_{Ar}), 112.3 (C_D), 44.8 (C₅), 27.9 (C₁), 14.7 (C₆).

I.R. (thin film) 1649, 1622, 1605 cm⁻¹.

HRMS Calculated for C₁₅H₁₅NO₂ 241.1103, found 241.1114.

V.83 : 2-benzyl-4-(3-oxobut-1-enyl)-2H-isoquinolin-1-one



$C_{20}H_{17}NO_2$
MW = 303.35 g.mol⁻¹

General procedure using **V.79** (150 mg, 0.35 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (12 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (60 μL, 0.35 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 20:80) gave **V.83** as a white solid.

MP 155-156 °C.

Yield 80 % (85 mg).

R_f 0.3 (20:80 petroleum ether / diethyl ether).

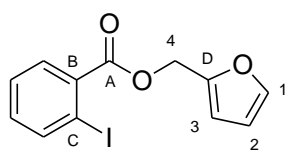
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.52 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-ar), 7.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-ar), 7.81 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-3), 7.77-7.71 (m, 1H, H-ar), 7.60-7.54 (m, 1H, H-ar), 7.50 (s, 1H, H-4), 7.36-7.28 (m, 5H, H-ar), 6.54 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-2), 5.26 (s, 2H, H-5), 2.38 (s, 3H, H-1).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 197.7 (C_E), 161.8 (C_A), 137.2 (C_3), 136.1 (Q_Ar), 134.8 (C_C), 132.8 (C_Ar), 131.7 (C_4), 129.0 (C_Ar), 128.8 (C_Ar), 128.1 (C_Ar), 128.0 (C_Ar), 127.6 (C_Ar), 125.6 (C_B), 122.4 (C_Ar), 112.6 (C_D), 52.0 (C_5), 27.8 (C_1).

I.R. (thin film) 1649, 1622, 1602 cm^{-1} .

HRMS Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ 303.1259, found 303.1271.

V.84 : furan-2-ylmethyl-2-iodobenzoate



$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{IO}_3$
MW = 328.10 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a 0.5 M solution of *o*-iodobenzoic acid (1.24 g, 5 mmol) in DCM (10 mL) were added 1.1 equiv of oxalyl chloride (470 μL , 5.5 mmol) and a few drops of DMF. The resulting mixture was stirred under argon for two hours at room temperature. A 5 mL solution containing 1.1 equiv of furfuryl alcohol (5.5 mmol) and 1.1 equiv of triethylamine (770 μL , 5.5 mmol) was then added dropwise to the former solution. The reaction mixture was then poured onto an aqueous solution of citric acid and the aqueous layer was extracted three times with dichloromethane. After removal of the volatile materials under reduced pressure, purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 95:5) gave **V.84** as a dark oil.

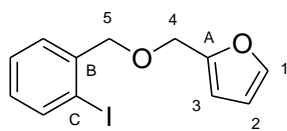
Yield 29 % (470 mg).

R_f 0.3 (30:70 petroleum ether / diethyl ether).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.97 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H, H-ar), 7.80 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H, H-ar), 7.45 (dd, $J = 1.8, 0.7$ Hz, 1H, H-1), 7.37 (td, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H, H-ar), 7.13 (td, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H, H-ar), 6.52 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-2), 6.38 (dd, $J = 3.1, 1.8$ Hz, 1H, H-3), 5.32 (s, 2H, H-4).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 166.1 (C_A), 149.1 (C_D), 143.5 (C_1), 141.4 (C_Ar), 134.6 (C_B), 132.9 (C_Ar), 131.2 (C_Ar), 128.0 (C_Ar), 111.3 (C_2), 110.7 (C_3), 94.3 (C_C), 59.1 (C_4).

HRMS Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{IO}_3$ 327.9596, found 327.9597.

V.85 : 2-(2-iodobenzylloxymethyl)-furan

$C_{12}H_{11}IO_2$
MW = 314.12 g.mol⁻¹

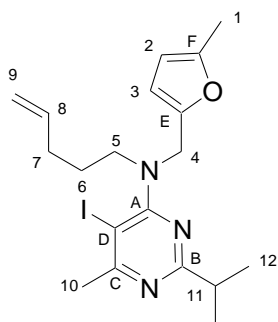
To a solution of 2-iodobenzylbromide (900 mg, 3 mmol) in DMF (6 mL) was successively added sodium hydride (86 mg, 3.6 mmol) and tetrabutylammonium iodide (222 mg, 0.6 mmol). The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The crude mixture was then dissolved in ether and washed ten times with 1 mL of water. Removal of the volatile materials under reduced pressure afforded the crude ether **V.85** in a quantitative yield without requiring any further purification.

Yield 100 % (940 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.83 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H, H-ar), 7.50-7.44 (m, 2H, H-1, H-ar), 7.38-7.33 (m, 1H, H-ar), 7.02-6.96 (m, 1H, H-ar), 6.42-6.37 (m, 2H, H-2, H-3), 4.59 (s, 2H, H-4), 4.56 (s, 2H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 151.4 (C_A), 142.8 (C₁), 140.1 (C_B), 139.0 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 110.1 (C₂), 109.6 (C₃), 97.8 (C_C), 75.5 (C₅), 64.4 (C₄).

HRMS Calculated for C₁₂H₁₁IO₂ 313.9804, found 313.9793.

V.86 : (5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)-(5-methylfuran-2-ylmethyl)-pent-4-enylamine

$C_{19}H_{26}IN_3O$
MW = 439.33 g.mol⁻¹

To a solution of **V.51** (400 mg, 1.12 mmol) in DMF (2 mL) were added sodium hydride (31 mg, 1.34 mmol), 5-bromopentene (160 μL, 1.34 mmol) and tetrabutylammonium iodide (80 mg, 0.22 mmol). After one night at room temperature, the reaction mixture was poured into a diethyl ether solution and washed ten times with 1 mL of water. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated to yield **V.86** as a brown oil. The crude product was used in the cyclization step without any further purification.

Yield 97 % (460 mg).

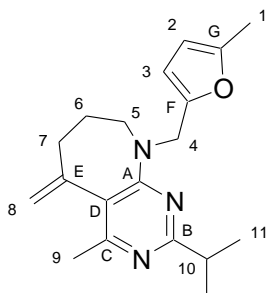
R_f 0.7 (90:10 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.09 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-3), 5.86 (dd, *J* = 2.9, 0.9 Hz, 1H, H-2), 5.78 (ddt, *J* = 16.9, 10.7, 6.7 Hz, 1H, H-8), 5.00-4.90 (m, 2H, H-9), 4.60 (s, 2H, H-4), 3.46-3.40 (m, 2H, H-5), 2.98 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-11), 2.65 (s, 3H, H-10), 2.23 (s, 3H, H-1), 2.07-1.99 (m, 2H, H-7), 1.74-1.63 (m, 2H, H-6), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H-12).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.2 (C_B), 169.7 (C_C), 166.3 (C_A), 151.3 (C_F), 150.1 (C_E), 138.1 (C₈), 114.8 (C₉), 108.9 (C₃), 106.0 (C₂), 81.5 (C_D), 49.6 (C₅), 47.8 (C₄), 36.6 (C₁₁), 31.1 (C₇), 30.6 (C₁₀), 26.7 (C₆), 21.7 (C₁₂), 13.5 (C₁).

HRMS Calculated for $C_{19}H_{26}IN_3O$, found.

V.87 : 2-isopropyl-4-methyl-5-methylene-9-(5-methylfuran-2-ylmethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b]azepine



General procedure using **V.86** (210 mg, 0.48 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (17 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (80 μ L, 0.48 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 40:60) gave **V.87** as an orange solid.

Yield 67 % (100 mg).

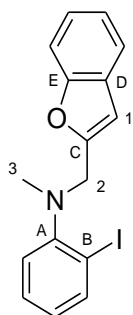
$C_{19}H_{25}N_3O$
MW = 311.42 $g \cdot mol^{-1}$

R_f 0.3 (40:60 petroleum ether / diethyl ether).

1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.10 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H-3), 5.87 (dd, J = 3.0, 0.9 Hz, 1H, H-2), 5.29-5.26 (m, 1H, H-8a), 5.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-8b), 4.76 (s, 2H, H-4), 3.59-3.55 (m, 2H, H-5), 2.93 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, H-10), 2.52-2.47 (m, 2H, H-7), 2.38 (s, 3H, H-9), 2.24 (s, 3H, H-1), 1.95-1.86 (m, 2H, H-6), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 6H, H-11).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 170.9 (C_B), 161.4 (C_C, C_A), 151.2 (C_F), 151.0 (C_G), 143.5 (C_D), 117.9 (C₈), 116.0 (C_E), 108.5 (C₃), 106.1 (C₂), 47.9 (C₅), 46.3 (C₄), 37.3 (C₁₀), 35.2 (C₇), 29.5 (C₆), 23.5 (C₉), 21.8 (C₁₁), 13.6 (C₁).

D. Extension aux benzofuranes

V.88 : *N*-(benzofuran-2-ylmethyl)-2-iodo-*N*-methylbenzenamine

$C_{16}H_{14}INO$
MW = 363.19 g.mol⁻¹

To a solution of benzofurane-2-carboxaldehyde (350 mg, 2.4 mmol) in dichloromethane were added 2-iodoaniline (440 mg, 2.0 mmol), acetic acid (340 μ L, 6.0 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (1.0 g, 4.8 mmol). After one night at room temperature, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous NaHCO₃ solution and extracted with dichloromethane. The organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude aniline.

To a solution of the above aniline (820 mg, 2.0 mmol) in DMF (4 mL) were added sodium hydride (58 mg, 2.4 mmol) and methyl iodide (150 μ L, 2.4 mmol). After one night at room temperature, the reaction mixture was poured into a diethyl ether solution and washed ten times with 1 mL of water. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated. Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 250:1) gave **V.88** as a colorless oil.

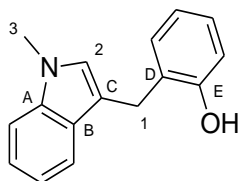
Yield (over two steps) 64 % (464 mg).

R_f 0.3 (250:1 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.89 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H, H-ar), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-ar), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-ar), 7.31-7.17 (m, 3H, H-ar), 7.07 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H, H-ar), 6.84-6.78 (m, 1H, H-ar), 6.61 (s, 1H, H-1), 4.31 (s, 2H, H-2), 2.81 (s, 3H, H-3).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 155.1 (C_C), 154.7 (C_E), 153.1 (C_A), 140.1 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.4 (C_D), 125.7 (C_{Ar}), 123.7 (C_{Ar}), 122.5 (C_{Ar}), 122.4 (C_{Ar}), 120.7 (C_{Ar}), 111.1 (C_{Ar}), 105.1 (C₁), 98.1 (C_B), 53.9 (C₂), 41.6 (C₃).

V.89 : 2-((1-methyl-1H-indol-3-yl)methyl)phenol



$C_{16}H_{15}NO$
MW = 237.30 g.mol⁻¹

General procedure using **V.88** (150 mg, 0.41 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (15 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (70 μ L, 0.41 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 80:20) gave **V.89** as a colorless oil.

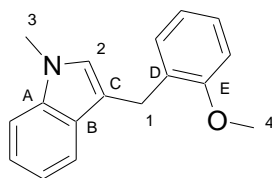
Yield 57 % (55 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-ar), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-ar), 7.29-7.24 (m, 2H, H-ar), 7.21-7.15 (m, 1H, H-ar), 7.14-7.09 (m, 1H, H-ar), 6.96-6.90 (m, 1H, H-ar), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-ar), 6.81 (s, 1H, H-2), 5.07 (s, 1H, OH), 4.13 (s, 2H, H-1), 3.73 (s, 3H, H-3).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 154.3 (C_E), 137.4 (C_A), 130.5 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 127.5 (C_B), 127.1 (C₂), 126.4 (C_D), 122.0 (C_{Ar}), 120.8 (C_{Ar}), 119.2 (C_{Ar}), 119.1 (C_{Ar}), 116.0 (C_{Ar}), 111.6 (C_C), 109.3 (C_{Ar}), 32.7 (C₃), 26.9 (C₁).

V.90 : 3-(2-methoxy-benzyl)-1-methyl-1H-indole



$C_{17}H_{17}NO$
MW = 251.32 g.mol⁻¹

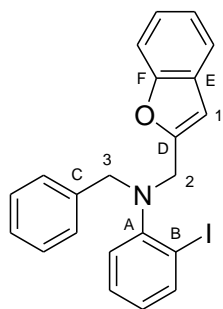
To a 0.3 M solution of **V.89** (40 mg, 0.17 mmol) in THF was added K₂CO₃ (30 mg, 0.20 mmol) and methyl iodide (15 μ L, 0.30 mmol). The resulting mixture was refluxed overnight and after removal of the volatile materials, purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 90:10) gave **V.90** as a colorless oil.

Yield 59 % (25 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-ar), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-ar), 7.24-7.16 (m, 2H, H-ar), 7.15-7.06 (m, 2H, H-ar), 6.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-ar), 6.87-6.82 (m, 1H, H-ar), 6.78 (s, 1H, H-2), 4.09 (s, 2H, H-1), 3.88 (s, 3H, H-4), 3.73 (s, 3H, H-3).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 157.2 (C_E), 137.0 (C_A), 129.9 (C_{Ar}), 129.8 (C_D), 128.0 (C_B), 127.2 (C₂), 127.0 (C_{Ar}), 121.3 (C_{Ar}), 120.4 (C_{Ar}), 119.3 (C_{Ar}), 118.6 (C_{Ar}), 113.6 (C_C), 110.1 (C_{Ar}), 109.0 (C_{Ar}), 55.3 (C₄), 32.6 (C₃), 25.0 (C₁).

V.92 : *N*-(benzofuran-2-ylmethyl)-*N*-benzyl-2-iodobenzenamine

$C_{22}H_{18}INO$
 MW = 439.29 g.mol⁻¹

To a solution of benzofurane-2-carboxaldehyde (350 mg, 2.4 mmol) in dichloromethane were added 2-iodoaniline (440 mg, 2.0 mmol), acetic acid (340 μ L, 6.0 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (1.0 g, 4.8 mmol). After one night at room temperature, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous NaHCO₃ solution and extracted with dichloromethane. The organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude aniline.

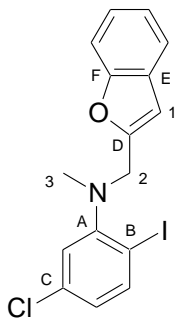
To a solution of the above aniline (820 mg, 2.0 mmol) in DMF (4 mL) were added sodium hydride (58 mg, 2.4 mmol), benzyl bromide (285 μ L, 2.4 mmol) and tetrabutylammonium iodide (74 mg, 0.2 mmol). After one night at room temperature, the reaction mixture was poured into a diethyl ether solution and washed ten times with 1 mL of water. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated. Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 250:1) gave **V.92** as a colorless oil.

Yield (over two steps) 62 % (545 mg).

R_f 0.3 (250:1 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.91 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H, H-ar), 7.52-7.45 (m, 3H, H-ar), 7.44-7.41 (m, 1H, H-ar), 7.37-7.31 (m, 2H, H-ar), 7.29-7.23 (m, 2H, H-ar), 7.23-7.17 (m, 2H, H-ar), 6.94 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H, H-ar), 6.84-6.78 (m, 1H, H-ar), 6.45 (s, 1H, H-1), 4.29 (s, 2H, H-2), 4.28 (s, 2H, H-3).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 155.0 (C_D), 154.7 (C_F), 151.3 (C_A), 139.9 (C_{Ar}), 137.7 (C_C), 128.9 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.3 (Q_{Ar}), 127.2 (C_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 124.6 (C_{Ar}), 123.7 (C_{Ar}), 122.5 (C_{Ar}), 120.7 (C_{Ar}), 111.0 (C_{Ar}), 105.4 (C₁), 99.6 (C_B), 57.1 (C₃), 49.8 (C₂).

V.93 : benzofuran-2-ylmethyl-(5-chlor (*o*-2-iodophenyl)-methylamine

$C_{16}H_{13}ClINO$
 MW = 397.64 g.mol⁻¹

To a solution of benzofurane-2-carboxaldehyde (350 mg, 2.4 mmol) in dichloromethane were added 5-chloro-2-iodoaniline (507 mg, 2.0 mmol), acetic acid (340 μ L, 6.0 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (1.0 g, 4.8 mmol). After one night at room temperature, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous NaHCO₃ solution and extracted with dichloromethane. The organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude aniline.

To a solution of the above aniline (900 mg, 2.0 mmol) in DMF (4 mL) were added sodium hydride (58 mg, 2.4 mmol), and methyl iodide (150 μ L, 2.4 mmol). After one night at room temperature, the reaction mixture was poured into a diethyl ether solution and washed ten times with 1 mL of water. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated. Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 250:1) gave **V.93** as a colorless oil.

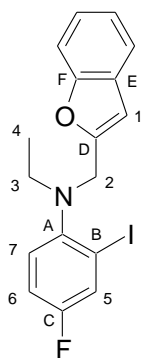
Yield (over two steps) 60 % (480 mg).

R_f 0.3 (250:1 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-ar), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-ar), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-ar), 7.29-7.19 (m, 2H, H-ar), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-ar), 6.82 (d, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H, H-ar), 6.64 (s, 1H, H-1), 4.31 (s, 2H, H-2), 2.80 (s, 3H, H-3).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 154.8 (C_D), 154.5 (C_F), 154.4 (C_A), 140.8 (C_{Ar}), 134.8 (C_C), 128.3 (C_E), 125.7 (C_{Ar}), 123.9 (C_{Ar}), 122.8 (C_{Ar}), 122.7 (C_{Ar}), 120.8 (C_{Ar}), 111.2 (C_{Ar}), 105.4 (C₁), 94.6 (C_B), 53.8 (C₂), 41.3 (C₃).

V.94 : benzofuran-2-ylmethylethyl-(4-fluoro-2-iodophenyl)-amine



C₁₇H₁₅FINO

MW = 395.21 g.mol⁻¹

To a solution of benzofurane-2-carboxaldehyde (350 mg, 2.4 mmol) in dichloromethane were added 4-fluoro-2-iodoaniline (474 mg, 2.0 mmol), acetic acid (340 μ L, 6.0 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (1.0 g, 4.8 mmol). After one night at room temperature, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous $NaHCO_3$ solution and extracted with dichloromethane. The organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure to afford the crude aniline.

To a solution of the above aniline (840 mg, 2.0 mmol) in DMF (4 mL) were added sodium hydride (58 mg, 2.4 mmol), and ethyl iodide (190 μ L, 2.4 mmol). After one night at room temperature, the reaction mixture was poured into a diethyl ether solution and washed ten times with 1 mL of water. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated. Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 250:1) gave **V.94** as a colorless oil.

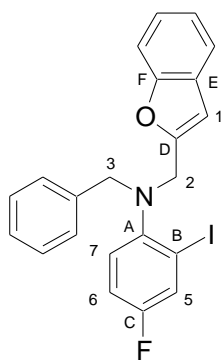
Yield (over two steps) 57 % (450 mg).

R_f 0.3 (250:1 petroleum ether / diethyl ether).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.60 (dd, $J = 8.0, 2.7$ Hz, 1H, H-ar), 7.50 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-ar), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-ar), 7.27-7.16 (m, 2H, H-ar), 7.02-6.91 (m, 2H, H-ar), 6.49 (s, 1H, H-1), 4.25 (s, 2H, H-2), 3.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-3), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-4).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 159.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 248.3$ Hz, C_C), 155.1 (C_D), 154.7 (C_F), 147.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz, C_A), 128.3 (C_E), 126.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.1$ Hz, C_5), 124.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.6$ Hz, C_7), 123.7 (C_Ar), 122.6 (C_Ar), 120.7 (C_Ar), 115.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.8$ Hz, C_6), 111.0 (C_Ar), 105.2 (C_1), 101.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.2$ Hz, C_B), 51.7 (C_2), 47.9 (C_3), 12.6 (C_4).

V.95 : benzofuran-2-ylmethylbenzyl-(4-fluoro-2-iodophenyl)-amine



$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FINO}$

MW = 457.28 g.mol⁻¹

To a solution of benzofurane-2-carboxaldehyde (350 mg, 2.4 mmol) in dichloromethane were added 4-fluoro-2-iodoaniline (474 mg, 2.0 mmol), acetic acid (340 μL , 6.0 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (1.0 g, 4.8 mmol). After one night at room temperature, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous NaHCO_3 solution and extracted with dichloromethane. The organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to afford the crude aniline.

To a solution of the above aniline (840 mg, 2.0 mmol) in DMF (4 mL) were added sodium hydride (58 mg, 2.4 mmol), benzyl bromide (285 μL , 2.4 mmol) and tetrabutylammonium iodide (74 mg, 0.2 mmol). After one night at room temperature, the reaction mixture was poured into a diethyl ether solution and washed ten times with 1 mL of water. The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated. Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 250:1) gave **V.95** as a colorless oil.

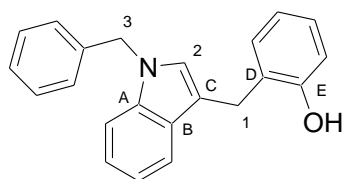
Yield (over two steps) 54 % (495 mg).

R_f 0.3 (250:1 petroleum ether / diethyl ether).

H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.61 (dd, $J = 7.9, 2.8$ Hz, 1H, H-ar), 7.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-ar), 7.48-7.41 (m, 3H, H-ar), 7.38-7.32 (m, 2H, H-ar), 7.30-7.18 (m, 3H, H-ar), 6.95-6.89 (m, 1H, H-ar), 6.85 (dd, $J_{\text{H-H}}, J_{\text{H-F}} = 8.8, 5.4$ Hz, 1H, H-ar), 6.45 (s, 1H, H-1), 4.24 (s, 4H, H-2, H-3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 159.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 248.3$ Hz, C_C), 154.7 (C_D), 154.6 (C_F), 147.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz, C_A), 137.5 (C_Ar), 128.9 (C_Ar), 128.3 (C_Ar), 128.2 (C_E), 127.3 (C_Ar), 126.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.1$ Hz, C_5), 124.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.4$ Hz, C_7), 123.8 (C_Ar), 122.6 (C_Ar), 120.8 (C_Ar), 115.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.8$ Hz, C_6), 111.1 (C_Ar), 105.6 (C_1), 99.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.4$ Hz, C_B), 57.5 (C_3), 50.0 (C_2).

V.96 : 2-(1-benzyl-1H-indol-3-ylmethyl)-phenol



$C_{22}H_{19}NO$
MW = 313.39 g.mol⁻¹

General procedure using **V.92** (200 mg, 0.46 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (16 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (80 μL, 0.46 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 80:20) gave **V.96** as a colorless oil.

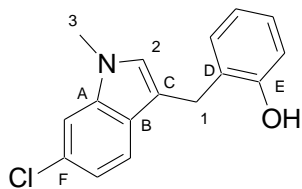
Yield 66 % (95 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-ar), 7.32-7.22 (m, 5H, H-ar), 7.21-7.13 (m, 2H, H-ar), 7.12-7.07 (m, 3H, H-ar), 6.92 (s, 1H, H-2), 6.93-6.88 (m, 1H, H-ar), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-ar), 5.27 (s, 2H, H-3), 5.07 (br s, 1H, OH), 4.14 (s, 2H, H-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 154.4 (C_E), 137.4 (Q_{Ar}), 137.1 (C_A), 130.5 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 127.8 (C_B), 127.6 (C_{Ar}), 126.6 (C₂), 126.5 (C_{Ar}), 126.3 (C_D), 122.2 (C_{Ar}), 120.8 (C_{Ar}), 119.4 (C_{Ar}), 119.4 (C_{Ar}), 115.9 (C_{Ar}), 112.4 (C_C), 109.8 (C_{Ar}), 50.0 (C₃), 27.0 (C₁).

V.97 : 2-(6-chloro-1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-phenol



$C_{16}H_{14}ClNO$
MW = 271.74 g.mol⁻¹

General procedure using **V.93** (210 mg, 0.53 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (19 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (90 μL, 0.53 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 10:90) gave **V.97** as a colorless oil.

Yield 61 % (88 mg).

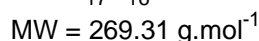
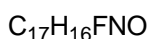
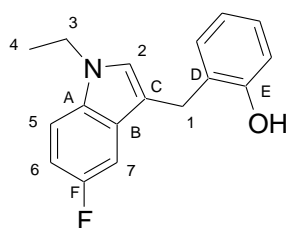
R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-ar), 7.28 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-ar), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-ar), 7.18-7.13 (m, 1H, H-ar), 7.04 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H, H-ar), 6.93-6.88 (m, 1H, H-ar), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-ar), 6.79 (s, 1H, H-2), 5.00 (s, 1H, OH), 4.07 (s, 2H, H-1), 3.68 (s, 3H, H-3).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 154.1 (C_E), 137.7 (C_A), 130.5 (C_{Ar}), 128.0 (C_F), 127.9 (C_{Ar}), 127.7 (C₂), 126.3 (C_D), 126.1 (C_B), 120.8 (C_{Ar}), 120.1 (C_{Ar}), 119.7 (C_{Ar}), 115.9 (C_{Ar}), 112.3 (C_C), 109.3 (C_{Ar}), 32.8 (C₃), 26.5 (C₁).

HRMS Calcd., found .

V.98 : 2-(1-ethyl-5-fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-phenol



General procedure using **V.94** (180 mg, 0.46 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (16 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (80 μL, 0.46 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 10:90) gave **V.98** as a colorless oil.

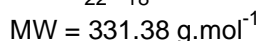
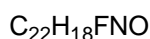
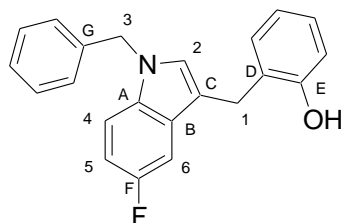
Yield 49 % (60 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.25- (s, 1H, OH), 4.09 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-3), 4.06 (s, 2H, H-1), 1.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-4).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 157.5 (d, *J*_{C-F} = 233.5 Hz, C_F), 154.2 (C_E), 133.0 (C_A), 130.5 (C_{Ar}), 127.9 (d, *J*_{C-F} = 8.8 Hz, C_B), 127.8 (C_{Ar}), 126.2 (C_D), 1207.20 (m, 2H, H-ar), 7.20-7.14 (m, 2H, H-ar), 7.00-6.99 (m, 3H, H-2, H-ar), 6.83 (m, 1H, H-ar), 5.07.8 (C_{Ar}), 115.9 (C_{Ar}), 111.8 (d, *J*_{C-F} = 4.7 Hz, C_C), 110.7 (d, *J*_{C-F} = 26.7 Hz, C₇), 110.5 (d, *J*_{C-F} = 10.0 Hz, C₅), 104.7 (d, *J*_{C-F} = 23.4 Hz, C₆), 41.1 (C₃), 26.7 (C₁), 15.4 (C₄).

V.99 : 2-(1-benzyl-5-fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-phenol



General procedure using **V.95** (220 mg, 0.48 mmol), *bis*(triphenylphosphine)palladium chloride (17 mg, 5 mol %) and diisopropylethylamine (83 μL, 0.48 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 10:90) gave **V.99** as a colorless oil.

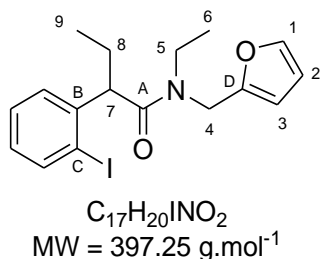
Yield 53 % (85 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.32-7.09 (m, 7H, H-ar), 7.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-ar), 6.95 (s, 1H, H-2), 6.92-6.86 (m, 2H, H-ar), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-ar), 5.22 (s, 2H, H-3), 5.04 (s, 1H, OH), 4.06 (s, 2H, H-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 157.7 (d, *J*_{C-F} = 238.6 Hz, C_F), 154.1 (C_E), 137.2 (C_G), 133.6 (C_A), 130.5 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.2 (C₂), 128.1 (d, *J*_{C-F} = 9.3 Hz, C_B), 127.8 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 126.1 (C_D), 120.9 (C_{Ar}), 115.8 (C_{Ar}), 112.6 (d, *J*_{C-F} = 4.9 Hz, C_C), 110.5 (d, *J*_{C-F} = 26.4 Hz, C₆), 110.5 (d, *J*_{C-F} = 9.8 Hz, C₄), 104.3 (d, *J*_{C-F} = 23.4 Hz, C₅), 50.3 (C₃), 26.6 (C₁).

V.100 : *N*-ethyl-*N*-(furan-2-ylmethyl)-2-(2-iodophenyl)butanamide



General procedure using (*o*-iodophenyl)acetic acid (1.31 g, 5 mmol), oxalyl chloride (470 μ L, 5.5 mmol), triethylamine (770 μ L, 5.5 mmol) and furfurylamine (500 μ L, 5.5 mmol). The crude secondary amide was used in the following step without any further purification.

To a solution of the above secondary amide (370 mg, 1.09 mmol) in DMF (2 mL) were added sodium hydride (32 mg, 1.22 mmol) and ethyl iodide (190 μ L, 2.40 mmol). Purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 70:30) gave **V.100** as an orange oil.

V.100 was isolated as a mixture of two rotamers in a 1.1 : 1 ratio.

Yield 95 % (410 mg).

R_f 0.3 (70:30 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.77-7.73 (m, 2.6H, H-ar, H-ar'), 7.37-7.30 (m, 2.6H, H-ar, H-ar'), 7.27 (d, J = 1.1 Hz, 1H, H-1'), 7.25-7.16 (m, 4.2H, H-1, H-ar, H-ar'), 6.88-6.80 (m, 2.6H, H-ar, H-ar'), 6.24-6.18 (m, 2.6H, H-2, H-2'), 6.09 (d, J = 3.0 Hz, 1.6H, H-3), 6.01 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H-3'), 4.55 (d, J = 15.4 Hz, 1.6H, H-4a), 4.43 (d, J = 15.4 Hz, 1.6H, H-4b), 4.36 (d, J = 16.8 Hz, 1H, 4a'), 4.02-3.95 (m, 2H, H-4b', H-7'), 3.82 (dd, J = 9.1, 5.0 Hz, 1.6H, H-7), 3.63-3.53 (m, 1H, H-5a'), 3.22-3.10 (m, 2.6H, H-5a, H-5b'), 3.10-3.00 (m, 1.6H, H-5b), 2.04-1.90 (m, 2.6H, H-8a, H-8a'), 1.62-1.50 (m, 2.6H, H-8b, H-8b'), 0.97-0.85 (m, 15.6H, H-6, H-6', H-9, H-9').

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.1 (C_A), 171.9 (C_{A'}), 151.3 (C_D), 150.8 (C_{D'}), 143.3 (C_{B'}), 143.2 (C_B), 142.3 (C_{1'}), 141.7 (C₁), 139.6 (C_{Ar'}), 139.5 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar'}), 128.8 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar'}), 128.5 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar'}), 110.3 (C₂, C_{2'}), 107.9 (C₃), 107.5 (C_{3'}), 101.3 (C_C), 101.2 (C_{C'}), 54.0 (C₇), 53.9 (C_{7'}), 44.1 (C_{4'}), 41.8 (C₅), 41.5 (C₄), 41.1 (C_{5'}), 28.1 (C₈, C_{8'}), 13.9 (C₆), 12.8 (C₉), 12.7 (C_{6'}), 12.3 (C_{9'}).