



Synthèse de nouveaux dérivés pyrazolo[1,5-a]pyrimidiniques à visée biologique

Ibtissam Bassoude

► To cite this version:

Ibtissam Bassoude. Synthèse de nouveaux dérivés pyrazolo[1,5-a]pyrimidiniques à visée biologique. Autre. Université d'Orléans; Université Mohammed V-Agdal (Rabat, Maroc; 1993-2014), 2012. Français. NNT : 2012ORLE2025 . tel-00789954

HAL Id: tel-00789954

<https://theses.hal.science/tel-00789954>

Submitted on 19 Feb 2013

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

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



**UNIVERSITE D'ORLEANS
ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES ET TECHNOLOGIE
INSTITUT DE CHIMIE ORGANIQUE ET ANALYTIQUE
UNIVERSITE MOHAMMED V-AGDAL DE RABAT**

THÈSE EN COTUTELLE INTERNATIONALE présentée par :

Ibtissam Bassoude

Soutenue le : 09 juillet 2012

Pour obtenir le grade de :

Docteur de l'Université d'Orléans
Discipline: **Chimie Organique**

et Docteur National de l'Université Mohammed V-Agdal, Rabat
Discipline: **Chimie Organique, Pharmacochimie**

Synthèse de nouveaux dérivés pyrazolo[1,5-a]pyrimidiniques à visée biologique

THÈSE dirigée par :

G.Guillaumet

Professeur, Université d'Orléans

E.M. Essassi

Professeur, Université Mohammed V-Agdal, Rabat

S. Berteina-Raboin

Professeur, Université d'Orléans

RAPPORTEURS :

O. Baudoin

Professeur, Université Claude Bernard Lyon 1

Y.Kandri Rodi

Professeur, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès

JURY :

PRESIDENT :

M. Akssira

Professeur, Université Hassan II, Mohammedia-Casablanca

RAPPORTEURS :

Y. Kandri Rodi

Professeur, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès

O. Baudoin

Professeur, Université Claude Bernard Lyon 1

EXAMINATEURS :

G.Guillaumet

Professeur, Université d'Orléans

E.M. Essassi

Professeur, Université Mohammed V-Agdal, Rabat

S. Berteina-Raboin

Professeur, Université d'Orléans

D. Prim

Professeur, Université de Versailles, St Quentin-En Yvelines

M. L. Taha

Professeur, Université Ibno Zohr, Agadir

*« Qui n'aime pas gravir la montagne, vivra
éternellement au fond des vallées »*

Abou Hacem Chelbi (La volonté de vivre)

*Aux sacrifices de mes chers Parents,
A ma famille, et à tous ceux qui me sont chers*

Avant-propos

Ce travail a été réalisé au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA), à l'Université d'Orléans, sous la direction des Professeurs G. Guillaumet, E. M. Essassi et S. Berteina-Raboin. Il s'inscrit dans le cadre de l'accord de cotutelle signé entre l'Université d'Orléans et l'Université Mohammed V-Agdal de Rabat-Maroc.

En premier lieu, Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance au Professeur G. Guillaumet pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire et pour m'avoir permis de mener ce travail dans d'excellentes conditions. Je lui adresse également mes sincères remerciements pour son permanent soutien, sa grande disponibilité et pour les conseils qu'il m'a prodigués pendant ces trois années. Je tiens à lui témoigner mon plus grand respect.

Mes plus vifs remerciements s'adressent au Professeur E. M. Essassi à qui je suis particulièrement reconnaissante pour m'avoir donné cette opportunité et m'avoir ouvert le chemin sur lequel je suis aujourd'hui. Un grand merci du fond du coeur pour ses conseils qui m'ont été d'une aide précieuse, son important soutien moral, ses permanents encouragements.

Je tiens à exprimer ma grande gratitude au Professeur S. Berteina-Raboin pour les conseils qu'elle m'a prodigués, ainsi que la gentillesse, la confiance et le soutien qu'elle m'a toujours accordé, qu'elle trouve ici l'expression de mon plus grand respect.

Je tiens à exprimer ma respectueuse gratitude au Professeur O. Baudoin et au Professeur Y. Kandri Rodi pour avoir aimablement accepté de juger ce travail et d'honorer de leurs présences le jury de ma thèse.

Mes remerciements s'adressent également aux Professeurs D. Prim, M. Akssira et M. L. Taha qui me font l'honneur de siéger parmi les membres de mon jury.

Mes remerciements vont également aux Professeurs Christian Jarry et Jean-Michel Léger qui m'ont permis de confirmer certaines structures par radiocristallographie.

Mes remerciements les plus chaleureux à toutes les personnes de l'ICOA, qui au cours de ces années, m'ont encouragé, aidé et permis de réaliser ce travail dans une ambiance sympathique et tout particulièrement : Aziz, Aurélien, Rabia, Amael, Zahira, Emmanuelle, Rajaa, Sara, Nicolas I., Ahmed, Oussama, Marie-Aude, Nicolas G, Yassine, Zaki, Matthieu, Monika, Jabrane, Sandrine, Mohammed, Mouna, Katia, Marie-madeleine, Yann, Jean-Marie, Stéphane, Jean-Marie, Nathalie, Laétitia, Cyril, Pascal,...

Je ne saurais oublier : Sylvain Routier, Frank Suzenet, Mostafa Khouili et said Lazar pour leur aimable symphonie.

Je souhaite également remercier les personnes avec qui j'ai travaillé dans le laboratoire « Chimie Organique Hétérocyclique » de l'université Mohammed V-Agdal et qui au long de ces années m'ont beaucoup encouragé: Ba Manssouri, Rachid, Hanane, Bacha, Ibtissam, Imane, Abdallah, Abdillah, Hamid, Nabil, Mohammed-Ali, Abdesalam, Calébe et Ballou.

Je ne pourrais terminer mes remerciements sans y associer mes chers Parents, ma sœur Fatima-Zahra et mes frères Hamid, Youssef et Taoufik qui m'ont apporté tout leur soutien dans les bons comme les mauvais moments..... je vous aime fort !!

Table des matières

PRINCIPALES ABREVIATIONS	05
INTRODUCTION GENERALE	07
CHAPITRE I : LES PYRAZOLO[1,5-<i>a</i>]PYRIMIDINES	11
I-Rappel bibliographique sur les pyrazolo[1,5-<i>a</i>]pyrimidines	12
I.1- Intérêt biologique du noyau pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidine.....	12
I.2-Principales méthodes de synthèse.....	23
I.3-Réactivité des pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidines vis-à-vis des couplages catalysés par le palladium.....	26
I.4-Généralités sur la réaction de l'arylation ou hétéroarylation directe.....	29
I.4.1-Mécanismes de l'arylation directe pallado-catalysée.....	33
CHAPITRE II	37
ETUDE DE LA CONDENSATION DU 3(5)-AMINO-5(3)-ARYLPYR-AZOLE SUR LA 4-HYDROXY-6-METHYLPYRAN-2-ONE DANS DES ALCOOLS ALIPHATIQUES	
I- Condensation du 5(3)-amino-3(5)-arylpyrazole sur la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one dans des alcools aliphatiques.....	38
I.1- Etat de la littérature concernant la condensation de la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one sur des composés hétérocycliques	38
I.2- Optimisation de la condensation du 5-amino-3-phénylpyrazole sur la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one	42
I.2.1-En chauffage classique	42

I.2.2- <i>Chauffage sous irradiation micro-onde</i>	45
I.3- Condensation de diverses 5(3)-amino-3(5)-arylpurazoles sur la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one sous irradiation micro-onde	47
I.4- Etude par rayons X des composés 3b et 4a	49
I.5- Mécanisme réactionnel	52
II-Conclusion	54
CHAPITRE III	55
DEVELEPPOMENT ET APLLICATION DE L'ARYLATION INTRAMOLECULAIRE PALLADO-CATALYSEE A LA SYNTHESE DE NOUVELLES ENTITES A STRUCTURE 5,7-DIHYDRO-PYRAZOLO-[5',1' :2,3]PYRIMIDO[5,4-D]BENZAZEPIN-6-ONES	
I- Introduction	56
II- Synthèse des 5,7-dihydro-13-méthyl-pyrazolo[5',1' :2,3]pyrimido[5,4-d]benzazépin-6-ones	60
II.1- Objectif.....	60
II.2- Synthèse des 5,7-dihydro-13-méthyl-10-phénylpyrazolo[5',1' :2,3]pyrimido[5,4-d]benzazépin-6-ones	62
III- Conclusion	71
CHAPITRE IV	72
ARYLATION OU HETEROARYLATION DIRECTE PALLADO-CATALYSEE DE LA 5,7-DIMETHYL-2-PHENYLPYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDINE	

I- Arylation ou hétéroarylation directe catalysée par le palladium de la 5,7-diméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine73

I.1- Synthèse de la 5,7-diméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine.....74

I.2- Optimisation de la réaction d'arylation ou d'hétéroarylation directe catalysée par le palladium sur la 5,7-diméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine.....74

I.3- Réactivité de la 5,7-diméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine vis-à-vis de dérivés aryliques bromés.....77

I.4- Etude par rayons X des composés **34**, **44** et **45**82

I.5- Mécanisme réactionnel87

I.6- Etude de l'incorporation de deutérium dans le composé **5** au moyen d'hydroxyde de potassium dans un mélange dioxane/D₂O90

II-Conclusion.....93

CHAPITRE V94

SYNTHÈSE DE PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDINES SUBSTITUÉES EN POSITION 7 PAR DES MOTIFS BENZyliques VIA UNE PROCÉDURE « ONE-POT » SOUS IRRADIATION MICRO-ONDE

I- Introduction95

II- Objectif96

III- Synthèse *via* une procédure «one-pot » sous irradiation micro-onde.....97

III.1-Optimisation de l'arylation directe de la 7-éthoxycarbonylméthyl-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine **4b**97

III.2-Mécanisme réactionnel.....98

III.3-Optimisation de la réaction de saponification-décarboxylation.....	101
III.4-Synthèse «one-pot » au départ de la 7-éthoxycarbonylméthyl-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidine sous irradiation micro-onde	103
IV-Conclusion.....	109
<u>CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES</u>	<u>110</u>
<u>TABLEAUX RECAPITULATIFS DES PRODUITS SYNTHETISES</u>	<u>117</u>
<u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>	<u>124</u>
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	<u>205</u>

Principales abréviations

AlMe₃	Triméthylaluminium
AcOEt	Acétate d'éthyle
Bn	Benzyle
coll.	Collaborateurs
CMD	Concerted-Metalation-deprotonation
DCM	Dichlorométhane
DME	Diméthoxyéthane
DMA	N,N-diméthylacétamide
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
Et	Ethyle
EP	Ether de pétrole
Et₃N	Triéthylamine
équiv.	Equivalent
F	Point de fusion
<i>h</i>	Heure
HRMS	Spectre de masse haute résolution
IR	Infra-rouge
<i>J</i>	Constante de couplage
KOAc	Acétate de potassium
Me	Méthyle
MeCN	Acétonitrile
MO	Micro-onde
min	Minute
Pd	Palladium

Pd(PPh₃)₄	Tétrakis(triphenylphospine)palladium(0)
Pd(PPh₃)₂Cl₂	Chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium(II)
Pd(OAc)₂	Acétate de palladium
Ph	Phényle
PMB	<i>Para</i> -méthoxybenzyle
ppm	Partie par millions
PPh₃	Triphénylphosphine
PTSA	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique
RMN	Résonance magnétique nucléaire
Rdts	Rendements
Rdts. G	Rendements globaux
SM	Spectre de masse
T	Température
T.A	Température ambiante
<i>t</i>	Temps
THF	Tétrahydrofurane
δ	Déplacement chimique d'un atome

INTRODUCTION GENERALE

La chimie hétérocyclique a connu un essor considérable grâce à l'importance pharmacologique que présente la majorité des composés hétérocycliques, notamment les hétérocycles azotés qui constituent la source privilégiée de nombreux sujets de recherche au laboratoire. En effet, une partie de notre activité est orientée vers la préparation de nouvelles structures hétérocycliques et vers l'étude de leur réactivité vis-à-vis des couplages pallado-catalysés en vue d'applications potentielles au niveau biologique et/ou thérapeutique. C'est dans ce cadre global que s'inscrit l'essentiel de mon travail de thèse, avec comme cible principale le développement de nouvelles méthodes de synthèse de dérivés pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidiniques, basées sur l'utilisation des réactions de couplage métallo-catalysées régiosélectives.

Le manuscrit se divise en cinq chapitres distincts:

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

Dans le second chapitre qui s'inscrit dans la continuité des travaux initiés par l'équipe d'Essassi,¹ nous développerons une nouvelle voie de synthèse des pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines fonctionnalisées en position 5 et 7 et ce, *via* l'ouverture du cycle pyranique de la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one par des réactifs binucléophiles tels que les 3(5)-amino-5(3)-arylpzazoles (schéma 1).

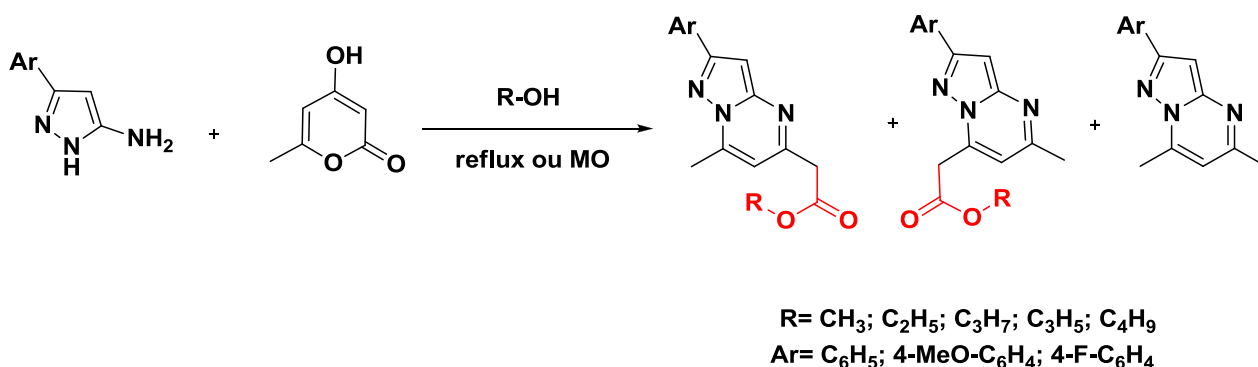


Schéma 1

¹Elotmani, B.; El Hakmoui, A.; Essassi, E.; Fifani, J.; Gueiffier, A. *C. R. Acad. Sci. Paris, Chemistry*. **2001**, 4, 285.

Au cours du troisième chapitre, nous exposerons nos efforts pour synthétiser de nouvelles pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines polyhétérocycliques et ce, *via* une réaction d'arylation ou d'hétéroarylation intramoléculaire catalysée par le palladium (schéma 2).

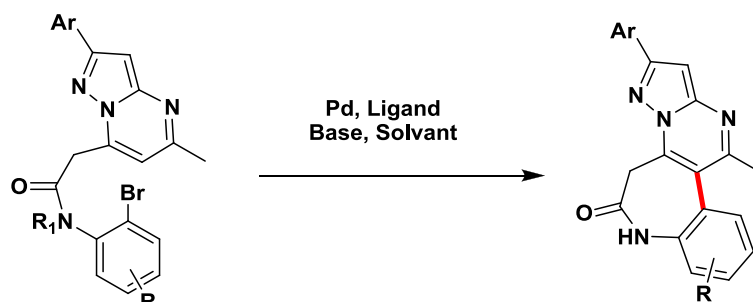


Schéma 2

Dans le quatrième chapitre, nous décrivons une méthode que nous avons mise au point concernant les réactions d'arylations et d'hétéroarylations directes et ce, *via* une catalyse mettant en œuvre le palladium menées sur la 5,7-diméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine au moyen de réactifs (hétéro)aryliques bromés (schéma 3).

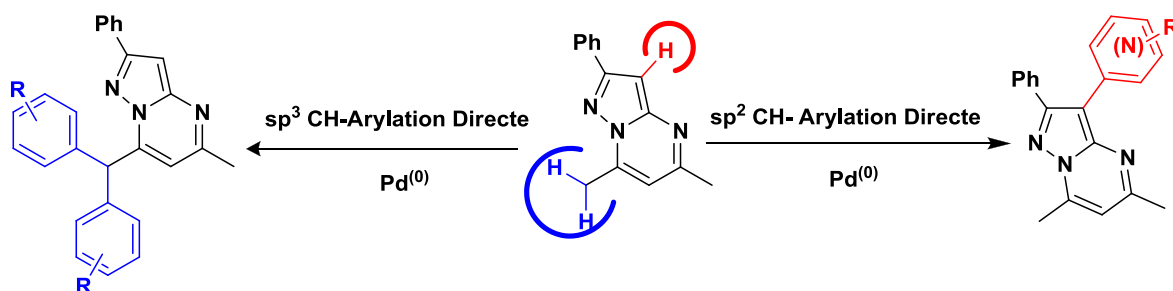
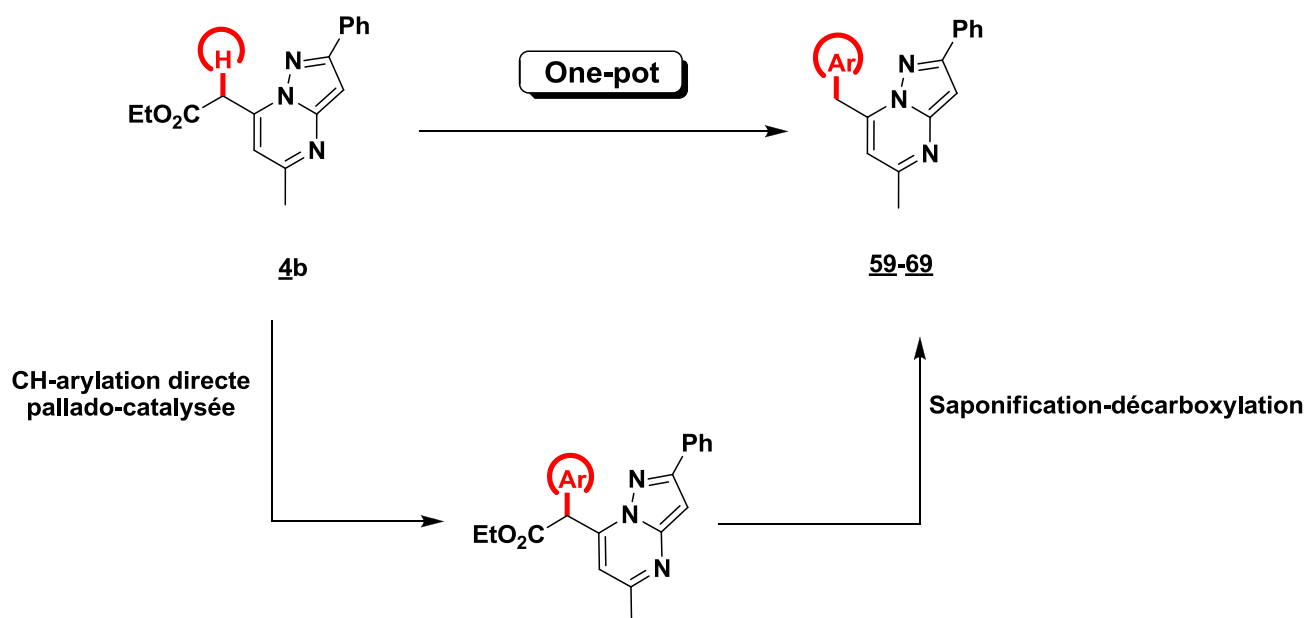


Schéma 3

Nous terminerons ce manuscrit par le chapitre V, qui développera une méthode pour synthétiser des pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines substituées en position 7 *via* une approche "one-pot" en

deux étapes: réaction d'(hétéro)arylation directe pallado-catalysée en α de la fonction ester suivie par une séquence de saponification-décarboxylation (schéma 4).



Ar= aryle, hétéroaryle

Schéma 4

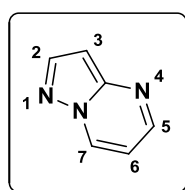
CHAPITRE I :
LES PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDINES

Les hétérocycles à structure pyrazolo[1,5-a]pyrimidinique ont attiré l'attention des chimistes depuis longtemps, l'intérêt de ce genre de composés s'expliquant par leurs nombreuses applications dans le domaine pharmacologique. Dans ce chapitre, nous résumerons les propriétés biologiques et/ou thérapeutiques de ces hétérocycles, puis nous rappellerons leurs différentes voies de synthèse ainsi que leur réactivité vis-à-vis des réactions de couplage métallo-catalysées.

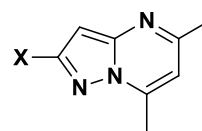
I- Rappels bibliographiques sur les pyrazolo[1,5-a]pyrimidines.

I.1- Intérêt biologique du noyau pyrazolo[1,5-a]pyrimidine.

Les pyrazolo[1,5-a]pyrimidines (molécule **I**, figure 1) ont une grande importance dans le domaine pharmacologique. Elles sont décrites comme analogues de purine,² inhibiteurs de la 3',5'-cAMP-Phosphodiesterase³ (molécules **II**, figure 1), antagonistes des récepteurs d'Angiotensine II⁴ (molécule **III**, figure 1), ainsi qu'inhibiteurs sélectifs de la COX-²⁵ (molécule **IV**, figure 1).

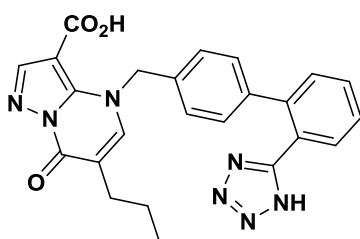


I

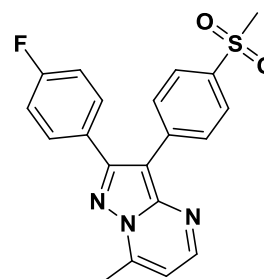


X= I, Br, Cl, COCH₃

II



III



IV

Figure 1

² Bendich, A.; Russell, P.J. Jr.; Fox, J.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 6073.

³ Novinson, T.; Hanson, R.; Dimmitt, M. K.; Simon, L. N.; Robins, R. K.; O'Brien, D. E. *J. Med. Chem.*, **1974**, 17, 645.

⁴ Shiota, T.; Yamamori, T.; Sakai, K.; Kiyokawa, M.; Honma, T.; Ogawa, M.; Hayashi, K.; Ishizuka, N.; Matsumura, K.; Hara, M.; Fujimoto, M.; Kawabata, T.; Nakajima, S. *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, 47, 928.

⁵ Al-mansa, C.; Arriba, A.F.; Cavalcanti, F.L.; Gomez, L.A.; Miralles, A.; Forn J. *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 350.

Les travaux cités dans la littérature de Gilligan et coll.⁶ (molécule **I**, figure 2), Chen et coll.⁷ (molécule **II**, figure 2) et Wustrow et coll.⁸ (molécule **III**, figure 2) ont également révélé l'importance des 7-alkylamino-3-arylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines comme antagoniste des récepteurs CRF₁ (facteur de libération de corticotropine 1) avec pour application le traitement des troubles psychiques et des maladies neurologiques.

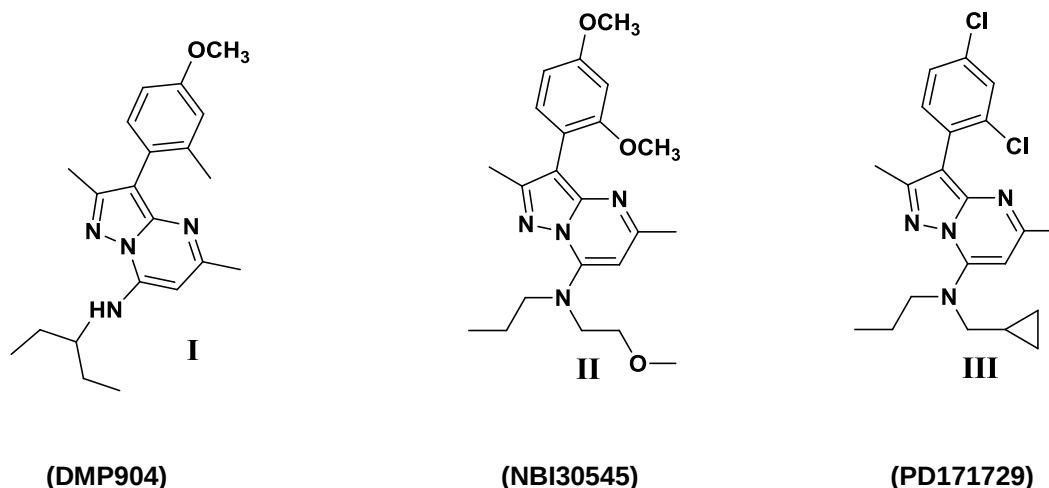


Figure 2

Par ailleurs, l'équipe de Martini⁹ ont rapporté que les 2-arylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl-acétamides (figure 3) présentaient une bonne affinité comme ligands pour le récepteur périphérique aux benzodiazépines (PBR).

⁶ Gilligan, P.J.; Baldauf, C.; Cocuzza, A.; Chidester, D.; Zaczek, R.; Fitzgerald, L.W.; McElroy, J.; Smith, M.A.; Shen, H.-S. L.; Saye, J. A.; Christ, D.; Trainor, G.; Robertson, D. W.; Hartig, P. *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, 8, 181.

⁷ Chen, C.; Wilcoxon, K.M.; Huang, C. Q.; McCarthy, J. R.; Chen, T.; Grigoriadis, D.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 3669.

⁸ Wustrow, D. J.; Capiris, T.; Rubin, R.; Knobelsdorf, J. A.; Akunne, H.; Davis, M. D.; MacKenzie, R.; Pugsley, T. A.; Zoski, K. T.; Heffner, T. G.; Wise, L. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2067

⁹ (a) Selleri, S.; Bruni, F.; Costagli, C.; Costanzo, A.; Guerrini, G.; Ciciani, G.; Costa, B.; Martini, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 2661. (b) Selleri, S.; Gratterer, P.; Costagli, C.; Bonaccini, C.; Costanzo, A.; Melani, F.; Guerrini, G.; Ciciani, G.; Costa, B.; Spinetti, F.; Martini, C.; Bruni, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4821.

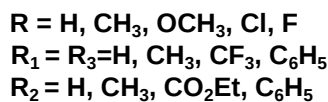
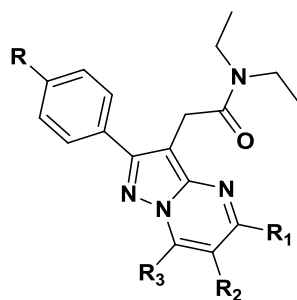


Figure 3

Larsen et ses collaborateurs¹⁰ ont montré le caractère inhibiteur de l'acétyl-CoA (Cholestérol O-acyltransférase) de ces hétérocycles (figure 4).

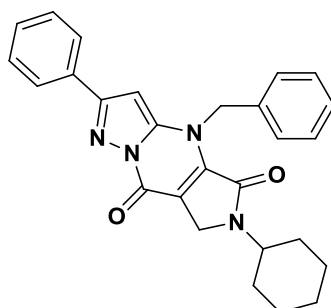


Figure 4

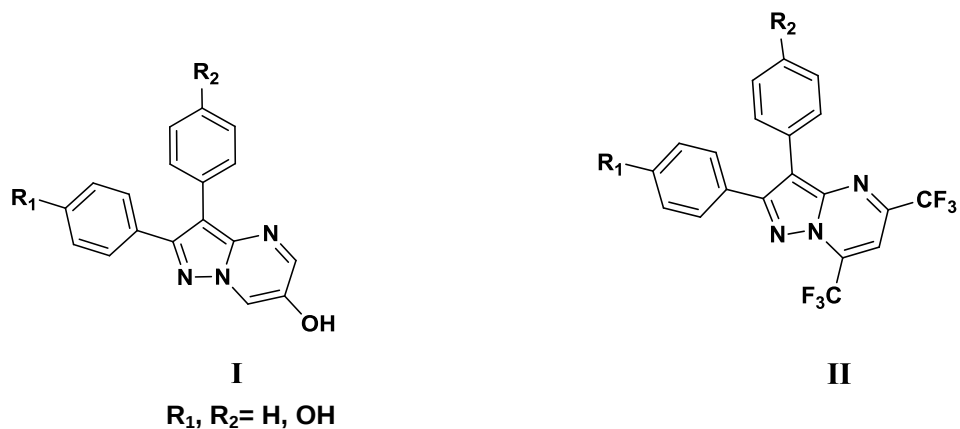
Les travaux menés par l'équipe de Katzenellenbogen^{11,12,13} (composés **I** et **II (a-g)**, figure 5) ont montré l'intérêt des 2,3-diarylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines comme antagonistes des récepteurs des oestrogènes.

¹⁰ Larsen, S. D.; Spilman, C. H.; Bell, F. P.; Dinh, D. M.; Martinborough, E.; Wilson, G. J., *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 1721.

¹¹ Compton, D. R.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5681.

¹² Compton, D. R.; Sheng, S.; Carlson, K. E.; Rebacz, N. A.; Lee, I. Y.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5872.

¹³ Zhou, H. B.; Sheng, S.; Compton, D. R.; Kim, Y.; Joachimiak, A.; Sharma, S.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, B. S.; Nettles, K. W.; Greene, G. L.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 399.



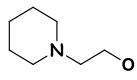
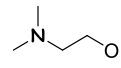
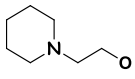
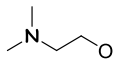
II	R ₁	R ₂
a	OH	H
b	H	OH
c	OH	OH
d		OH
e		OH
f	OH	
g	OH	

Figure 5

Parallèlement, Schmidtkec et coll.¹⁴ ont développé une nouvelle classe d'inhibiteurs de la réplication du virus Coxsackie B3 (CVB3) à structure 2-amino-3-nitropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinique (composés **I-V**, figure 6).

¹⁴ Makarov, V. A.; Riabova, O. B.; Granik, V. G.; Dahse, H. M.; Stelzner, A.; Wutzler, P.; Schmidtke, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 37.

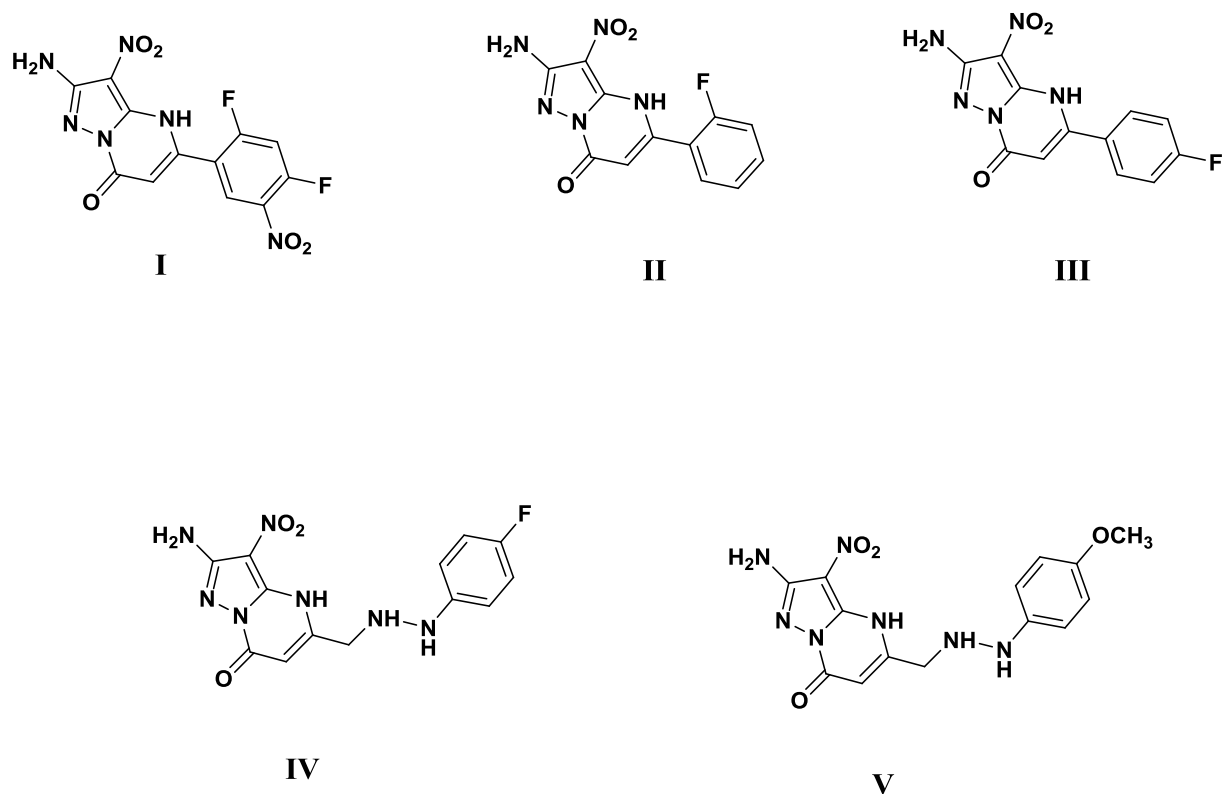


Figure 6

D'autres travaux réalisés tant par Fraley et coll¹⁵ (composés **I-II**, figure 7) que par l'équipe de Frey¹⁶ (composés **III**, figure 7) ont mis l'accent sur l'intérêt de ces hétérocycles comme inhibiteurs des récepteurs de la tyrosine kinase (KDR).

¹⁵ Fraley, M. E.; Hoffman, W. F.; Rubino, R. S.; Hungate, R. W.; Tebben, A. J.; Rutledge, R. Z.; McFall, R. C.; Huckle, W. R.; Kendall, R. L.; Coll, K. E.; Thomas, K. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2767.

¹⁶ Frey, R. R.; Curtin, M. L.; Albert, D. H.; Glaser, K. B.; Pease, L. J.; Soni, N. B.; Bouska, J. J.; Reuter, D.; Stewart, K. D.; Marcotte, P.; Bukofzer, G.; Li, J.; Davidson, S. K.; Michaelides, M. R. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 3777.

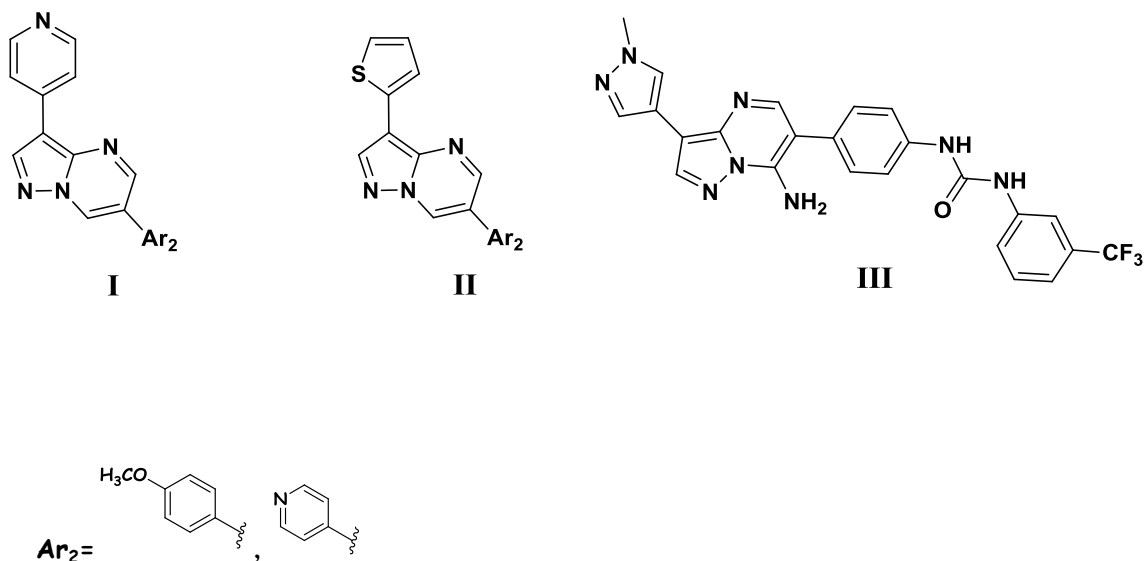
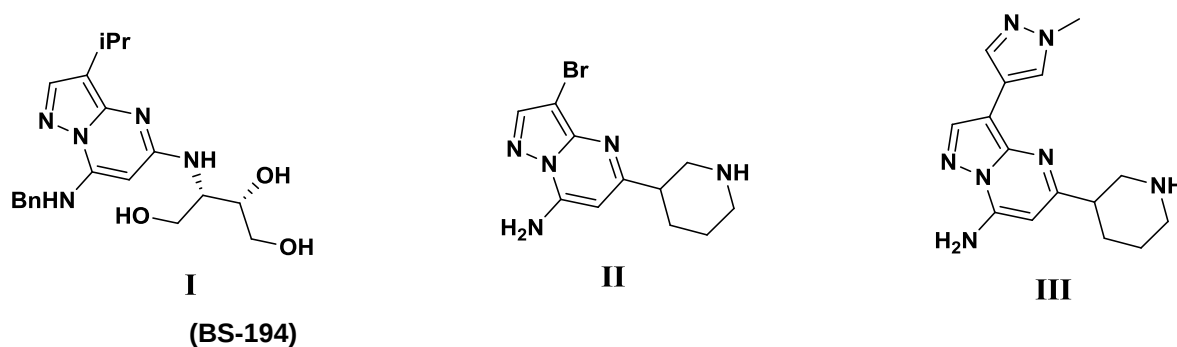


Figure 7

De leur côté, Ali et ses collaborateurs¹⁷ ont développé un nouvel inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines CDK₁, CDK₂, CDK₅ et CDK₉ (molécule **I**, figure 8). Quant à l'équipe de Guzi^{18,19}, elle a confirmé la bonne affinité de ces hétérocycles comme inhibiteurs de la protéine CHK₁ (checkpoint kinase 1) (molécules **II-V**, figure 8).



¹⁷ Heathcote, D. A.; Patel, H.; Kroll, S. H. B.; Hazel, P.; Periyasamy, M.; Alikian, M.; Kanneganti, S. K.; Jogalekar, A. S.; Scheiper, B.; Barbazanges, M.; Blum, A.; Brackow, M.; Siwicka, A.; Pace, R. D. M.; Fuchter, M. J.; Snyder, J. P.; Liotta, D. C.; Freemont, P. S.; Aboagye, E. O.; Coombes, C.; Barrett, A. G. M.; Ali, S. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 8508.

¹⁸ Dwyer, M.P.; Paruch, K.; Labroli, M.; Alvarez, C.; Keertikar, K.; Poker, C.; Rossman, R.; Duca, J.S.; Fischmann, T. O.; Madison, V.; Parry, D.; Davis, N.; Seghezzi, W.; Wiswell, D.; Guzi, T.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 21, 467.

¹⁹ Labroli, M.; Paruch, K.; Dwyer, M.P.; Alvarez, C.; Keertikar, K.; Poker, C.; Rossman, R.; Duca, J.S.; Fischmann, T. O.; Madison, V.; Parry, D.; Davis, N.; Seghezzi, W.; Wiswell, D.; Guzi, T.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 21, 471.

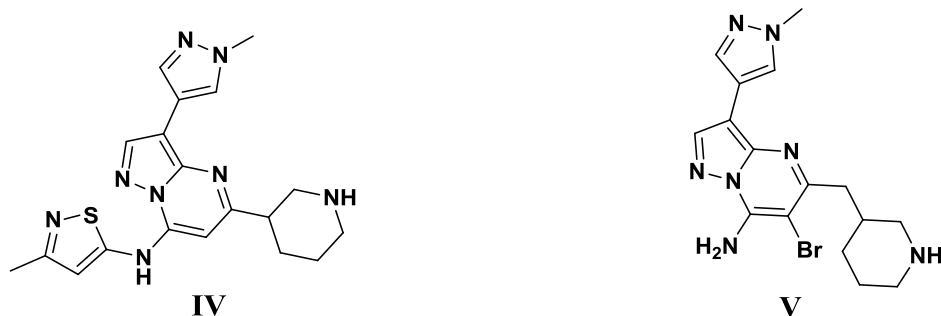


Figure 8

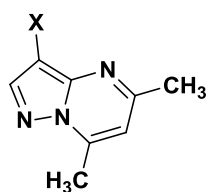
Outre les applications précédemment citées, il s'est avéré que ces hétérocycles possédaient aussi des activités hypnotiques²⁰ (composés **I**, **II**, figure 9), anti-anxiolytiques²¹ (composés **III**, figure 9) et antimicrobiennes²² (composé **IV**, figure 9).



²⁰ (a) Wang, S. Q.; Fang, L.; Liu, X. J.; Zhao, K. *Chin. Chem. Lett.*, **2004**, 15, 885-888. (b) PCP George. *The Lancet*, **2001**, 358, 1623-1626. (c) B. Joachim. *TIOS*, **2000**, 21, 16. (d) T A D Smith. *British. J. of Biomedical Science*, **2001**, 58, 111.

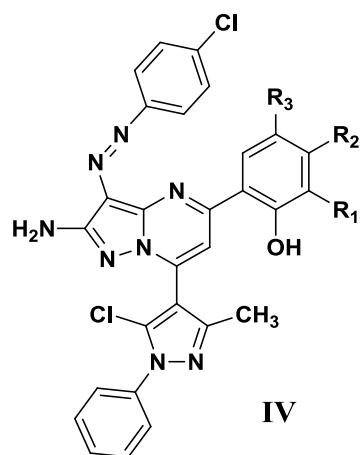
²¹ Kirkpatrick, W. E.; Okabe, T.; Hillyard, I. W.; Robins, R. K.; Dren, A. T.; Novinson, T. *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 386.

²² Shaikh, B. M.; Konda, S. G.; Chobe, S. S.; Mandawad, G. G.; Yemul, O. S.; Dawane, B. S. *J. Chem. Pharm. Res.*, **2011**, 3, 435.



III

X = H, Br, I, Cl, F

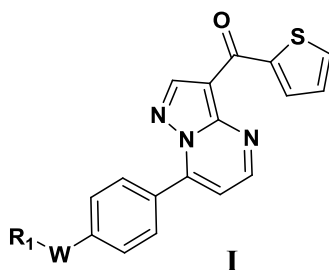


IV

R₁ = R₂ = H; R₃ = Cl, CH₃
 R₁ = I, Br, Cl; R₂ = H; R₃ = Cl
 R₁ = H, Br, I; R₂ = CH₃; R₃ = Cl

Figure 9

Les travaux menés par Gopalsamy et ses collaborateurs²³ ont révélé l'intérêt des pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl-phényl-amides comme agents antiprolifératifs (composés I, figure 10).



I

R₁ = *i*-Propyle; W = NHCOO, NHCONH
 R₁ = *i*-Butyle; W = NHCO

Figure 10

²³ Gopalsamy, A.; Yang, H.; Ellingboe, J. W.; Tsou, H. R.; Zhang, N.; Honores, E.; Powell, D.; Miranda, M.; McGinnis, J. P.; Rabindran, S. K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1591.

D'autre part, l'équipe de Novinson²⁴ a mis en évidence pour les 7-alkylaminopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines (composés **I**, figure 11) et les 7-alkylthiopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines (composés **II**, figure 11) un caractère antifongique, ces entités se sont révélées inhibitrices, *in vitro*, de la *Trichophyton mentagrophyte*.

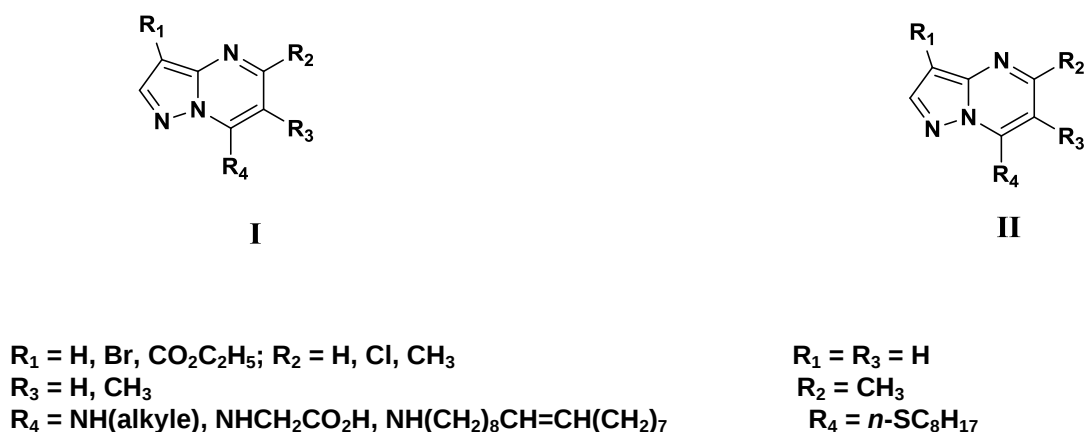


Figure 11

Par ailleurs, Drizin et coll²⁵ ont montré que ces hétérocycles agissaient au niveau de l'ouverture des canaux potassiques K_{ATP} (KCOs) (molécule **I**, figure 12).

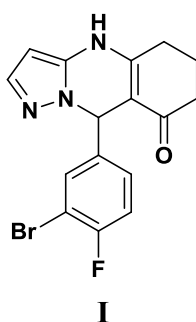
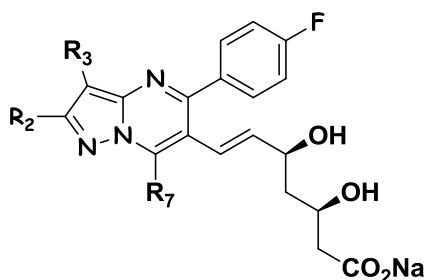


Figure 12

²⁴ Novinson, T.; Robins, R. K.; Matthews, T. R. *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 296.

²⁵ Drizin, I.; Holladay, M. W.; Yi, L.; Zhang, H. Q.; Gopalakrishnan, S.; Gopalakrishnan, M.; Whiteaker, K. L.; Buckner, S. A.; Sullivan, J. P.; Carroll, W. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1481.

De leur côté, Suzuki et coll.²⁶ ont développé une nouvelle classe d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase utilisée pour abaisser le taux de cholestérol (composés **I**, figure 13).



I

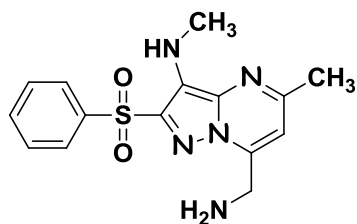
$R_2 = \text{H, CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$
 $R_3 = \text{CH}_3, i\text{-Propyle, } i\text{-Butyle, Ph, 2-Furyle}$
 $R_1 = i\text{-Propyle, } c\text{-Propyle}$

Figure 13

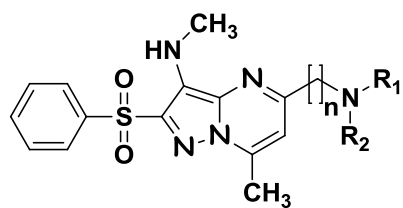
Enfin, un travail récemment publié par l'équipe d'Okun²⁷ a révélé l'intérêt des 2-méthylamino-3-phénylsulfonyl-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines (molécules **I-V**, figure 14) comme antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₆ susceptibles d'intervenir dans l'obésité, l'épilepsie, l'anxiété, la dépression et les déficits cognitifs (Alzheimer).

²⁶ Suzuki, M.; Iwasaki, H.; Fujikawa, Y.; Sakashita, M.; Kitahara, M.; Sakoda, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 1285.

²⁷ Ivachtchenko, A. V.; Golovina, E. S.; Kadieva, M. G.; Kysil, V. M.; Mitkin, O. D.; Tkachenko, S. E.; Okun, I. M. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 8161.

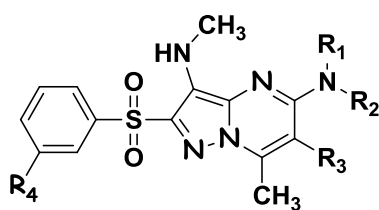


I

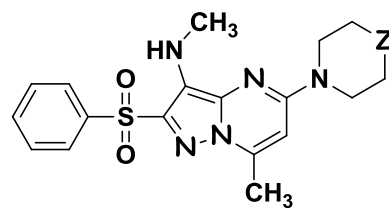


II

$R_1=R_2= \text{H, CH}_3$
 $n= 1, 2$



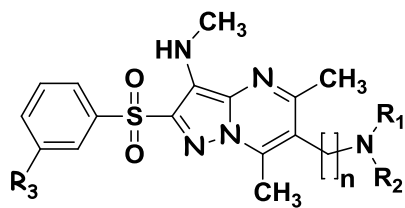
III



IV

$R_1= \text{H, CH}_3$
 $R_2= \text{H, CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2, \text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N(CH}_3)_2$
 $R_3=R_4= \text{H, Cl}$

$Z= \text{O, N(CH}_3)$



V

$R_1= \text{H, CH}_3$
 $R_2= \text{H, CH}_3, \text{CH}_3\text{CO}$
 $R_3= \text{H, Cl, F}$

Figure 14

I.2-Principales méthodes de synthèse.

Les dérivés pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidiniques ont fait l'objet d'un grand nombre de travaux, d'où la grande diversité de méthodes de préparation décrites dans la littérature. Parmi ces séquences, une procédure rapportée par plusieurs équipes,²⁸ consiste à construire le cycle pyrimidinique des pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines par condensation des 3(5)-aminopyrazoles avec des composés 1,3-bifonctionnalisés aliphatiques (schéma 5).

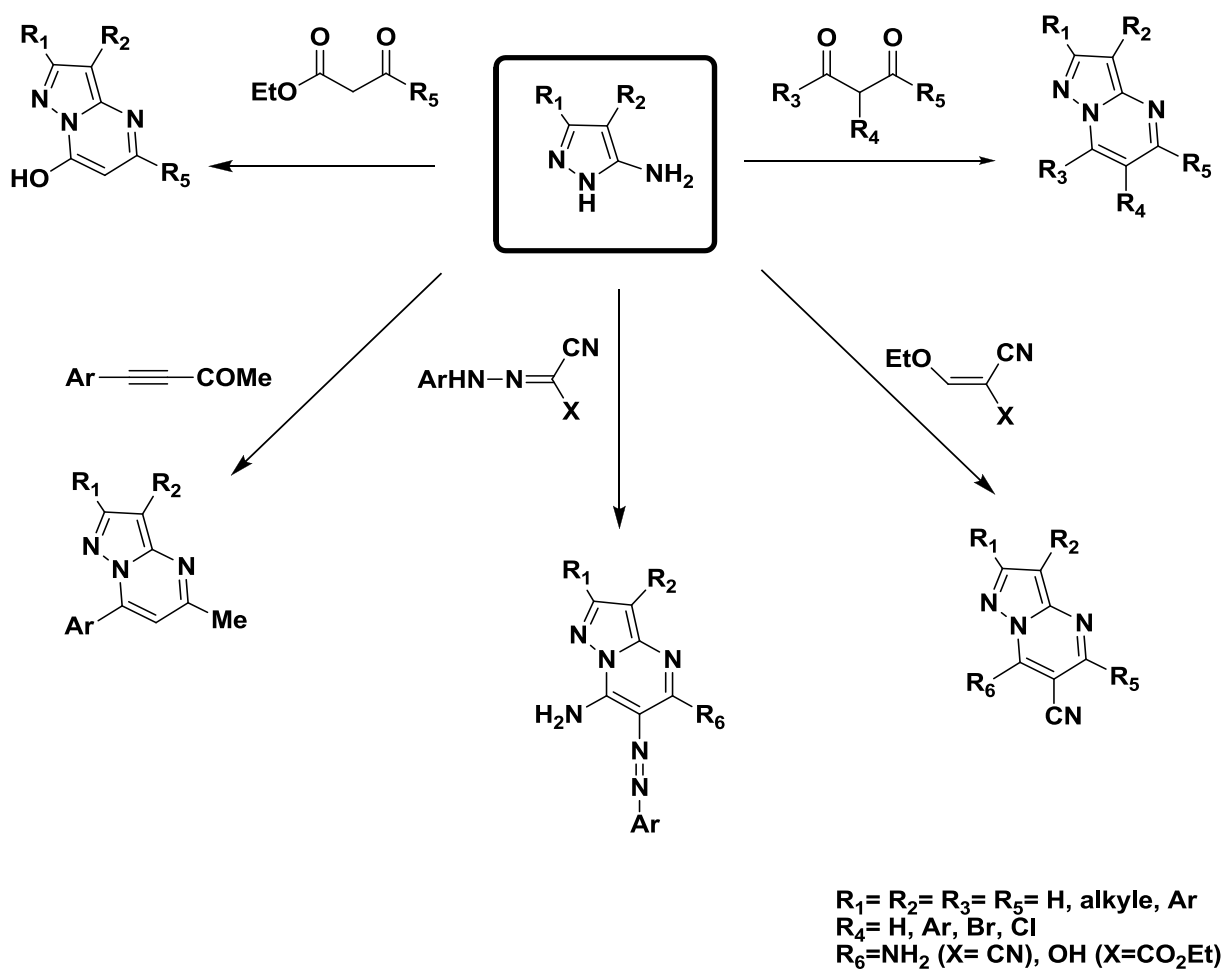


Schéma 5

²⁸ Quelques exemples à voir: (a) Makarov, V. A.; Solov'eva, N. P.; Chernyshev, V. V.; Sonneveld, E. J.; Granik, V. G. *J. Heterocycl. Chem.*, **2000**, 36, 70. (b) Danagulyan, G. G.; Boyakhchyan, P. A.; Kirakosyan, V. G., *J. Chem. Heterocycl. Comp.*, **2010**, 46, 768. (c) Aly, A. A., *J. Heterocycl. Chem.*, **2009**, 46, 895. (d) Wu, Y. C.; Li, H. J.; Liu, L.; Wang, D.; Yang, H. Z.; Chen, Y. J., *J. Fluoresc.*, **2008**, 18, 357. (e) Tsai, P. C.; Wang, I. J., *Dyes Pigments*, **2007**, 74, 578. (f) Emelina, E. E.; Petrov, A. A.; Firsov, A. V., *Russ. J. Org. Chem.*, **2007**, 43, 471. (g) Bellec, C.; Lhommet, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 1793. (h) Senga, K.; Navinson, T.; Wilson, H. R. *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 610.

Au sein de notre laboratoire, El mokhtar Essassi¹ a rapporté une approche pour élaborer des dérivés pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidiniques en utilisant la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one comme synthon 1,3-bifonctionnel (schéma 6).

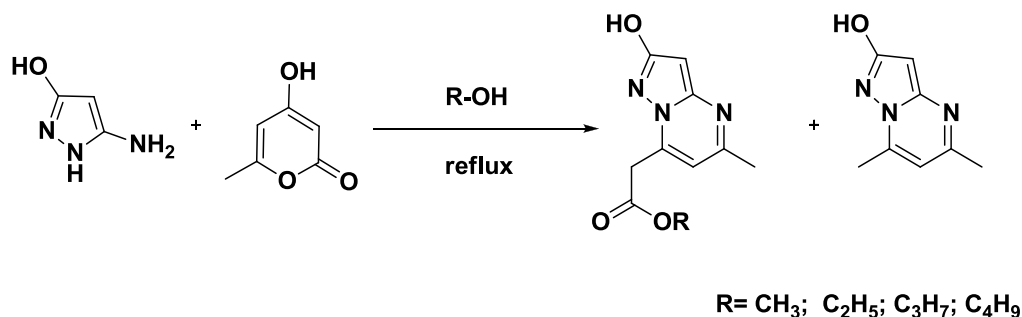


Schéma 6

Toche et ses collaborateurs²⁹ ont développé, pour leur part, une procédure permettant d'accéder à ces hétérocycles par une condensation multicomposants faisant intervenir un 5-aminopyrazole, divers benzoylacétonitriles et triéthylorthoesters (schéma 7).

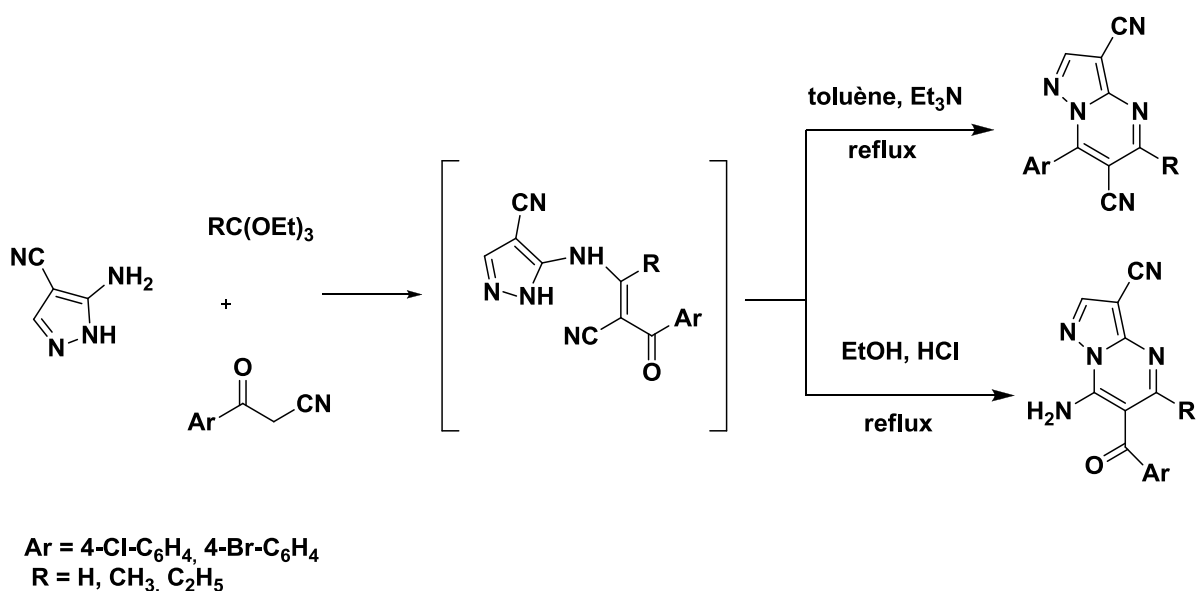


Schéma 7

²⁹ Ghotekar, B. K.; Jachak, M. N.; Toche, R. B., *J. Heterocycl. Chem.*, **2009**, 46, 708.

Barsy et El-Rady³⁰ ont décrit la synthèse des pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines à partir du 5-(triphénylphosphoranylidène-amino)-3-phénylpyrazole et ce, *via* la réaction d'Aza-Wittig selon le schéma 8 ci-dessous.

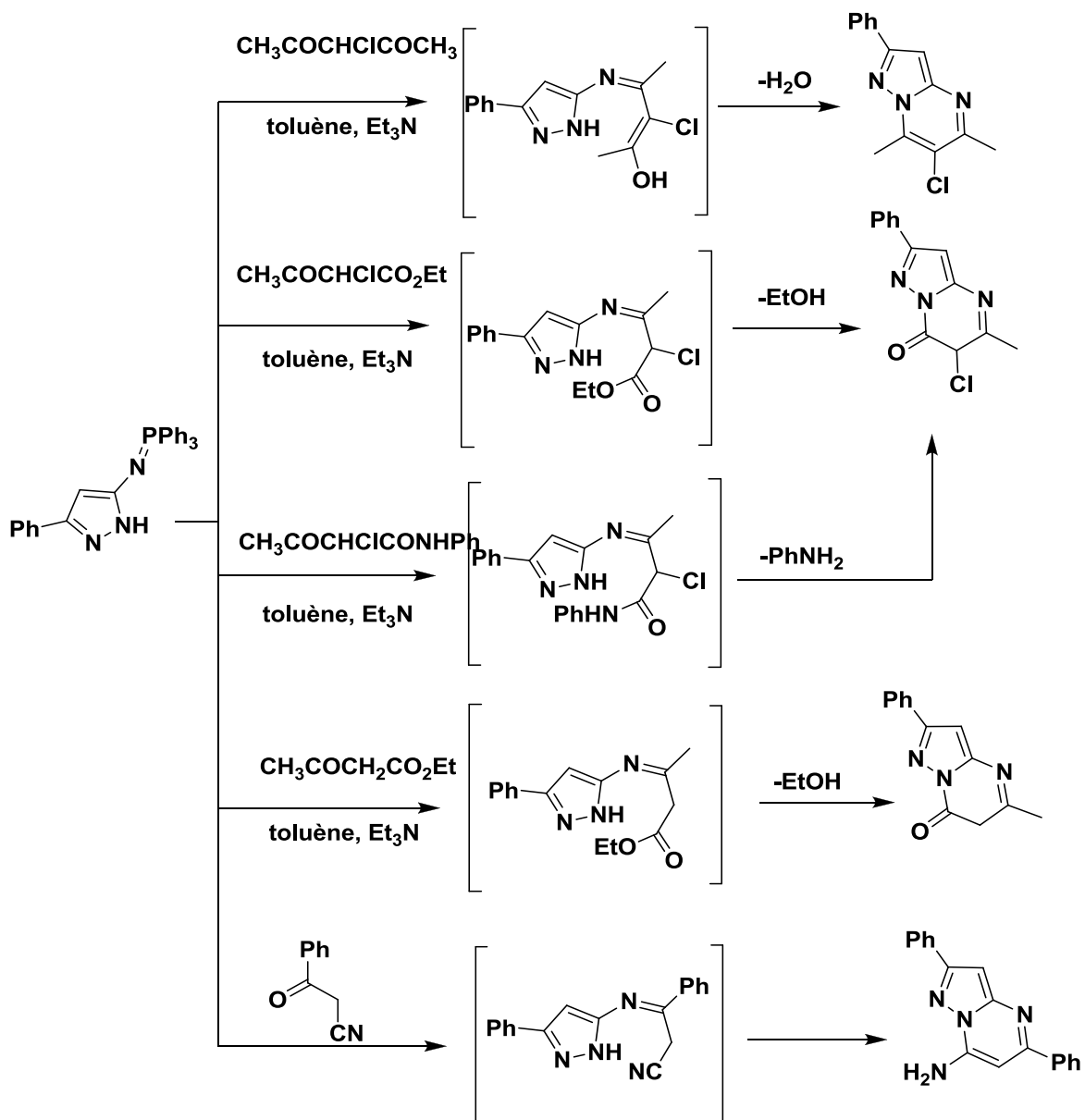


Schéma 8

³⁰ Barsy, M. A.; El-Rady, E. A., *J. Heterocycl. Chem.*, **2006**, 43, 523.

I.3-Réactivité des pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines vis-à-vis des couplages catalysés par le palladium ou par d'autres métaux.

Bien que les dérivés pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidiniques aient des propriétés pharmacologiques intéressantes, peu de travaux concernant leur réactivité dans des couplages catalysés par le palladium ont été publiés.

Parmi les premières réactions de ce type décrites sur ces hétérocycles, Shioto et Yamamori³¹ ont développé des conditions qui, par couplage de Negishi, permettent de fonctionnaliser sélectivement les positions 5 et 7 des 5,7-dichloropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines (schéma 9).

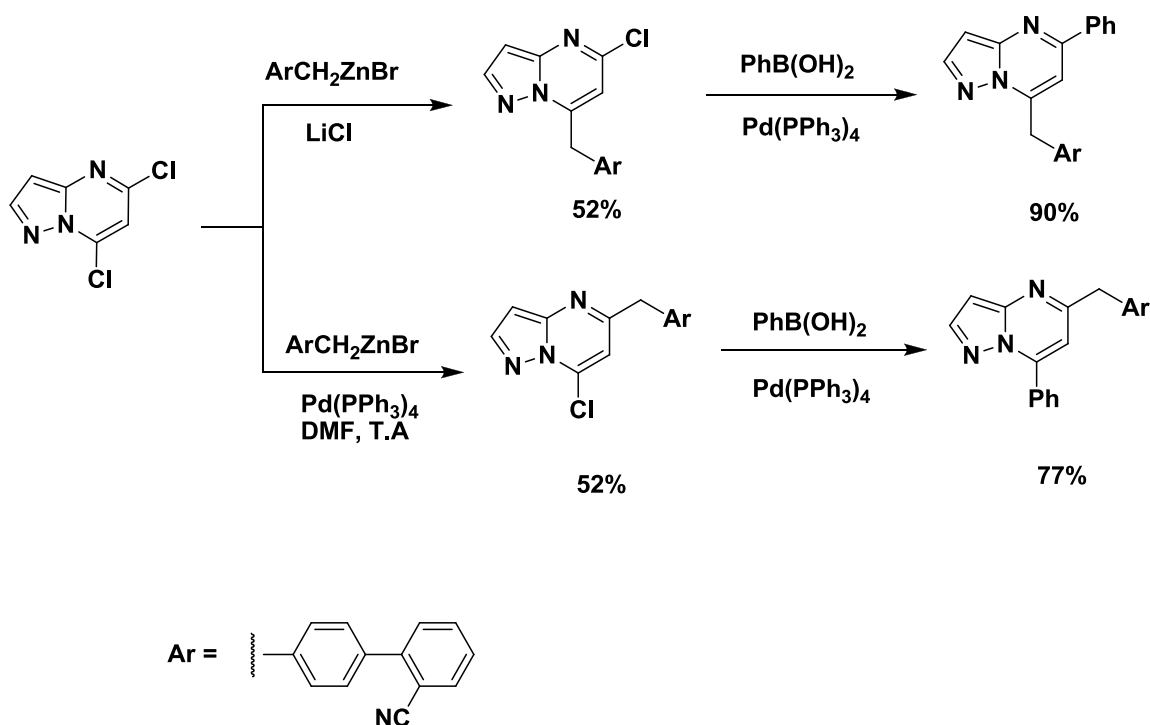


Schéma 9

³¹ Shioto, T.; Yamamori, T., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 453.

En 2002, Fraley et coll^{15,32} ont publié des travaux concernant le couplage de Suzuki sur des 3- ou 6-bromo-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines (schéma 10).

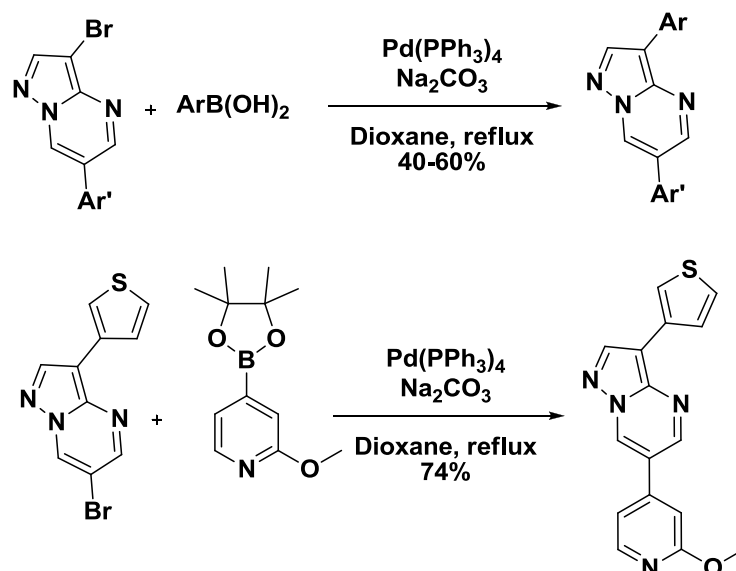


Schéma 10

A la même époque, l'équipe de Kumar³³ a rapporté la synthèse de la 3-aryl-7-diéthylamino-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine *via* le couplage de Suzuki au départ de la 3-bromo-7-diéthylamino-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine (schéma 11).

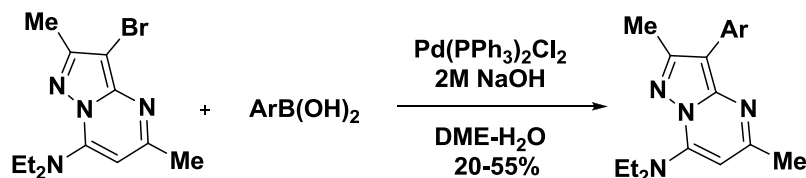


Schéma 11

³² Fraley, M. E.; Rubino R. S.; Hoffman, W. F.; Hambaugh S. R.; Thomas, K. A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 3537.

³³ Majo, V. J.; Prabhakaran, J. ; Mann, J. J.; Kumar, J. S. D., *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 345, 620.

Par ailleurs, l'équipe de Liebscher^{34,35} a décrit les couplages de Sonogashira et de Heck au départ de la 3-iodopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine (schéma 12).

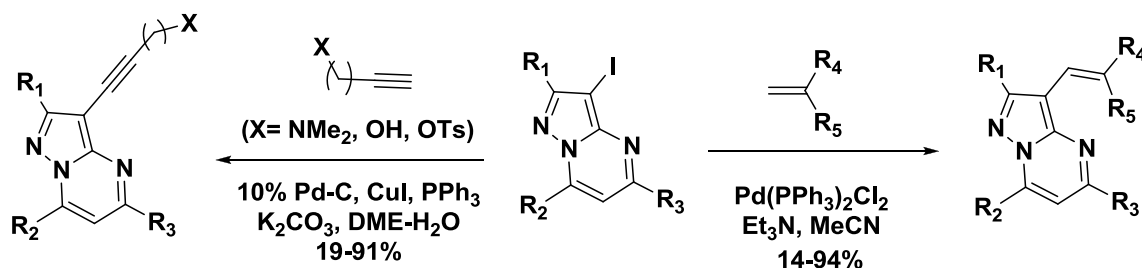


Schéma 12

Plus récemment, Luo et al.³⁶ ont mis au point des conditions pour accéder à la 7-(4-fluorobenzyl)-2,5-diméthylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, le produit désiré étant isolé avec un rendement de 71% (schéma 13).

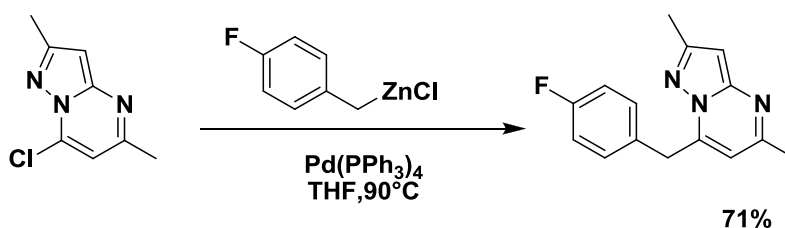


Schéma 13

Il est important de mentionner que, malgré les nombreuses applications de la réaction d'arylation ou d'hétéroarylation directe catalysée par le palladium afin de générer des composés polyfonctionnalisés, cette méthodologie, à notre connaissance, n'a jamais été décrite sur les pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines. C'est pourquoi il nous est apparu intéressant de dédier une grande partie de ce mémoire à l'étude de cette méthode conduite sur ce système hétérocyclique. Afin de mieux cerner le périmètre de ces recherches, un aperçu bibliographique sur la réaction d'(hétéro)arylation directe pallado-catalysée s'avère nécessaire.

³⁴ Yin, L. X.; Liebscher, J., *Synthesis*, **2004**, 2329.

³⁵ Yin, L. X.; Liebscher, J., *Synthesis*, **2005**, 131.

³⁶ Luo, Z., Slee, D., Tellew, J. E., Williams, J., Zhang, X. PCT Int. Appl. 2005, WO 063755; *Chem Abstr.* **2005**, 86, 612293.

I.4- Généralité sur la réaction d’(hétéro)arylation directe.

Depuis les années 2000, la réaction d’arylation où d’hétéroarylation directe catalysée par le palladium est devenue une des réactions les plus importantes en synthèse organique, en raison des avantages qu’elle présente : elle permet, en effet, la formation de la liaison Csp^2-Csp^2 à partir de la liaison $C-H$ ^{37,38} en une seule étape contrairement aux méthodes classiques de couplages qui requièrent un dérivé préalablement halogéné (schéma 14).

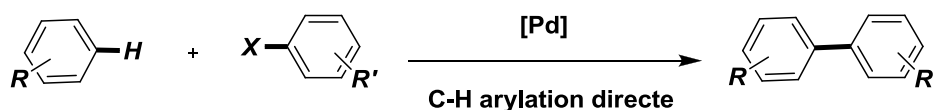


Schéma 14

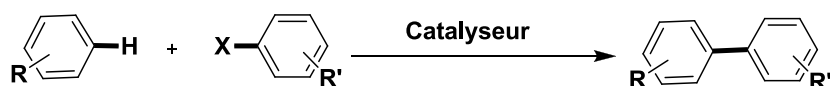
Cependant, à cette séquence, est jumelé un souci de contrôler la régiosélectivité de la réaction, venant plus particulièrement, sur certaines structures, de la présence de plusieurs liens C-H. Ces

³⁷ Revue récente, consulter : (a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174. (b) Campeau, L.-C.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Aldrichimica Acta* **2007**, 40, 35. (c) Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2006**, 1253. (d) Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 200. (e) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1173. (f) Li, B.-J.; Yang, S.-D.; Shi, Z.-J. *Synlett* **2008**, 949. (g) Pascual, S.; de Mendoza, P.; Echavarren, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2727. (h) Catellani, M.; Motti, E.; Della Ca', N.; Ferraccioli, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4153. (i) O. Daugulis, V. G. Zaitsev, D. Shabashov, Q. N. Pham, A. Lazareva, *Synlett* **2006**, 3382.

³⁸ Exemples récents d'arylation catalysée par $Pd^{(0)}$: (a) Koubachi, J., El Kazzouli, S., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G., *Synlett* **2006**, 3237. (b) Koubachi, J., El Kazzouli, S., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G., *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7650. (c) El Akkaoui, A.; Koubachi, J., El Kazzouli, S., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G., *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2472. (d) Koubachi, J., El Kazzouli, S., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G., *Synlett* **2008**, 2537. (e) Lewis, J. C.; Berman, A. M.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2493. (f) Phipps, R. J.; Grimster, N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8172. (g) Yanagisawa, S.; Sudo, T.; Noyori, R.; Itami, K. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6073. (h) Hwang, S. H.; Cho, S. H.; Chang, S. J. *Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16158. (i) Bellina, F.; Benelli, F.; Rossi, R. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5529. (j) Flegeau, E. F.; Popkin, M. E.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2717. (k) Martin, T.; Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2909. (l) Ban, I.; Sudo, T.; Taniguchi, T.; Itami, K. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3607. (m) Wang, D.-H.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17676. (n) Wang, J. X.; McCubbin, J. A.; Jin, M.; Laufer, R. S.; Mao, Y.; Crew, A. P.; Mulvihilland, M. J.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2923. (o) Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Audic, N.; Hitce, J.; Peglion, J.-L.; Clot, E.; Baudoin, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15157. (p) Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Baudoin, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 179. (r) Ackermann, L.; Althammer, A.; Fenner, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 201. (p) Kim, J.; Jo, M.; So, W.; No, Z. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1229. (s) Li, P.; Chai, Z.; Zhao, G.; Zhu, S. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1673. (t) Koubachi, J., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G., *Synthesis* **2009**, 271. (u) Koubachi, J., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G., *Tetrahedron* **2010**, 66, 1937. (v) El Akkaoui, A.; Koubachi, J., El Kazzouli, S., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G., *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 862. (w) Pierre, C.; Baudoin, O. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1819. (x) Baudoin, O. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 4902. (y) Guyonnet, M.; Baudoin, O. *Org. Lett.* **2012**, 14, 398.

réactions d'arylations directes peuvent, de plus, avoir lieu de façon intermoléculaire ou intramoléculaire (schéma 15).

Arylation directe intermoléculaire



Arylation directe intramoléculaire

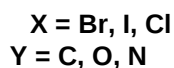
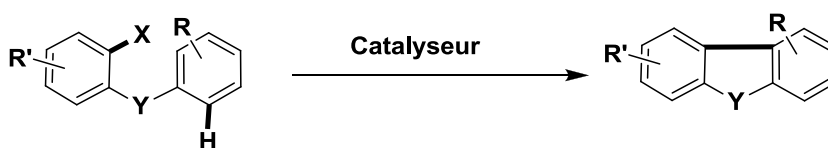


Schéma 15

La séquence intramoléculaire a l'avantage de permettre une surveillance de la régiosélectivité, ce qui n'est pas le cas de l'arylation directe intermoléculaire qui est influencée généralement par la structure du précurseur de départ (schéma 16) et de la présence ou non d'un groupement directeur^{37a,39} possédant une paire électronique libre pouvant diriger l'arylation par une coordination au métal de transition (schéma 17).

³⁹ A voir par exemple: (a) Kleinman, J. P.; Dubeck, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1544. (b) Herrmann, W. A.; Bolhm, V. P. W.; Reisinger, C.-P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 23. (c) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4055.

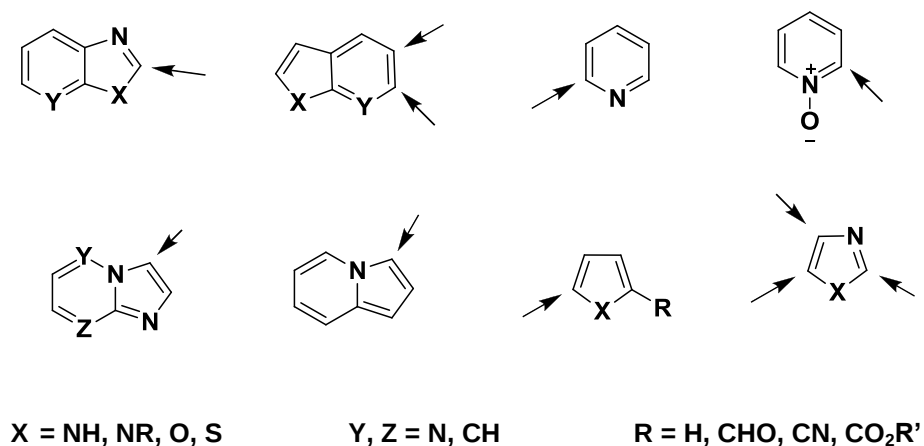
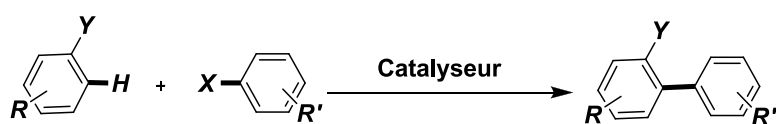


Schéma 16



Groupe donneur Y :

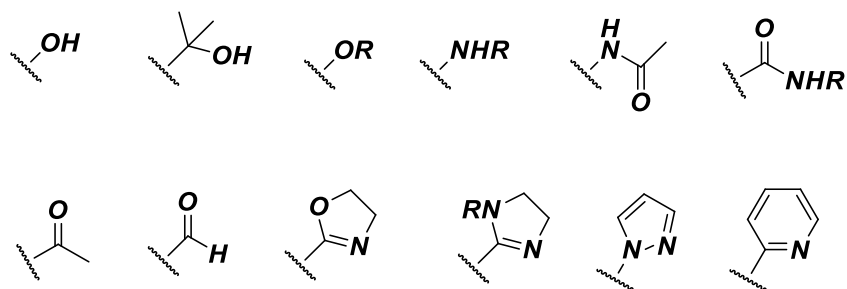


Schéma 17

De surcroît, l'arylation directe est toujours dépendante du catalyseur métallique employé. Dans bien des cas les métaux de la deuxième rangée du tableau périodique (Rh, Ru, Pd) sont considérés comme des catalyseurs de choix dans ces réactions.

Plus récemment, plusieurs études ont révélé l'importance d'autres facteurs dans cette séquence tels que les solvants, les bases et les ligands employés. Dans bien des cas, les solvants polaires (DMF, DMA, CH₃CN et DMSO) se sont révélés être des solvants de choix, bien que les solvants non polaires comme le toluène et le xylène soient également utilisés avec succès.

Les ligands usités dans cette réaction dépendent souvent de la nature des composés halogénoarylés mis en œuvre. Par exemple, pour les dérivés iodoarylés, les phosphines monodentates moyennement riches en électrons telle que la triphénylphosphine sont souvent utilisées. Ces mêmes phosphines ont été également exploités avec réussite au départ de dérivés bromés. A noter que, dans certains cas, l'utilisation d'une phosphine plus encombrante et riche en électrons a permis d'obtenir des rendements plus élevés.⁴⁰

Récemment, l'usage des analogues chlorés a également été rapporté.⁴¹ Pourtant, de façon analogue aux couplages classiques catalysés par le palladium, la faible réactivité de la liaison C-Cl nécessite souvent l'emploi de ligands riches en électrons et stériquement encombrés de type trialkylphosphines PR₃.

Bien que la présence d'une base soit généralement nécessaire pour les réactions d'arylations directes,⁴² dans la plupart des cas son rôle demeure obscur. Pourtant, quelques résultats récents nous amènent à penser que, dans certains systèmes, la base est impliquée, certes dans la régénération du système catalytique actif^{37c,43} mais également dans la formation de l'espèce palladium (II) bis-arylée. En général, les bases telles que K₂CO₃, Cs₂CO₃, KOAc, KO-*t*Bu, et CsOPiv sont les plus fréquemment utilisées. A noter aussi que les sels de césium se sont révélés d'une haute efficacité dans plusieurs systèmes grâce à leur plus grande solubilité dans les solvants organiques.

⁴⁰ (a) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 2413. (b) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 3415. (c) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550.

⁴¹ Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 4176.

⁴² Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1379.

⁴³ (a) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 581. (b) García-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1066.

I.4.1-Mécanismes de l'arylation directe pallado-catalysée

La fonctionnalisation directe catalysée par le palladium en présence d'un dérivé halogéné et d'une base est actuellement la méthode la plus utilisée pour accéder à des hétérocycles polyfonctionnalisés. Cette séquence implique que, dans la première étape, se produise une addition oxydante du palladium(0) sur le dérivé halogéné, suivie d'une étape d'activation de l'hétérocycle. Le cycle catalytique se termine par une étape d'élimination réductrice qui régénère $\text{Pd}^{(0)}$ (schéma 18).

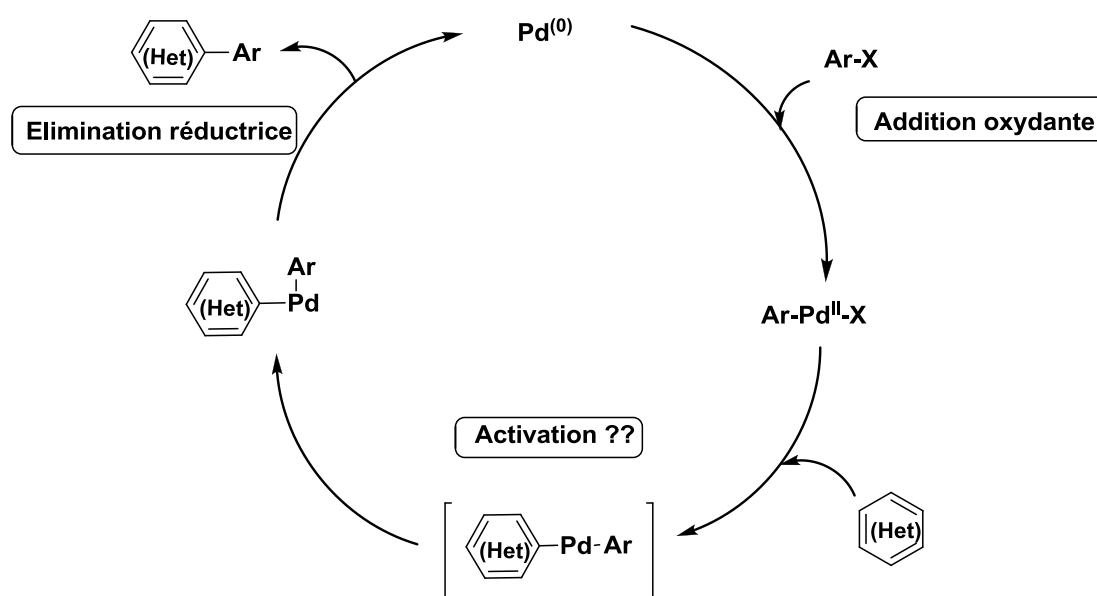


Schéma 18

A ce jour, quatre modes d'activation ont été identifiés :

❖ La substitution aromatique électrophile $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$

Cette voie mécanistique a été fréquemment évoqué dans les travaux de Miura lors de l'arylation directe d'hétérocycles π -excédentaires.⁴⁴ Elle implique directement le caractère nucléophile du dérivé hétérocyclique dont le site d'arylation privilégié est le site le plus nucléophile^{44,45} (schéma 19).

⁴⁴ Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 467

⁴⁵ (a) Li, W.; Nelson, D. P.; Jensen, M. S.; Hoerner, R. S.; Javadi, G. J.; Cai, D.; Larsen, R. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4835; (b) Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1159.

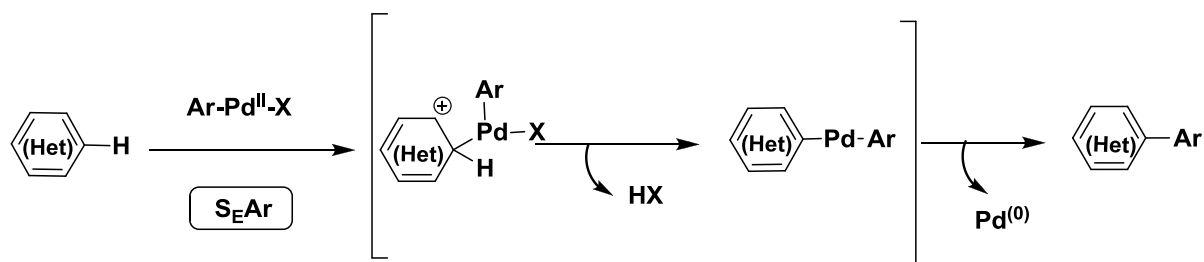


Schéma 19

❖ La carbopalladation de type Heck

Ce processus d'activation a souvent été proposé pour des réactions mettant en jeu des systèmes hétérocycliques π -excédentaires ayant un caractère alcénique, en particulier, pour la synthèse de dérivés indoliques, pyrroliques et furaniques.⁴⁶ A mentionner qu'un des critères principaux du succès de cette voie mécanistique demeure la possibilité d'inversion de configuration de l'hydrogène et du palladium permettant l'étape de β -élimination syn après une première étape de carbopalladation, elle même syn⁴⁷ (schéma 20).

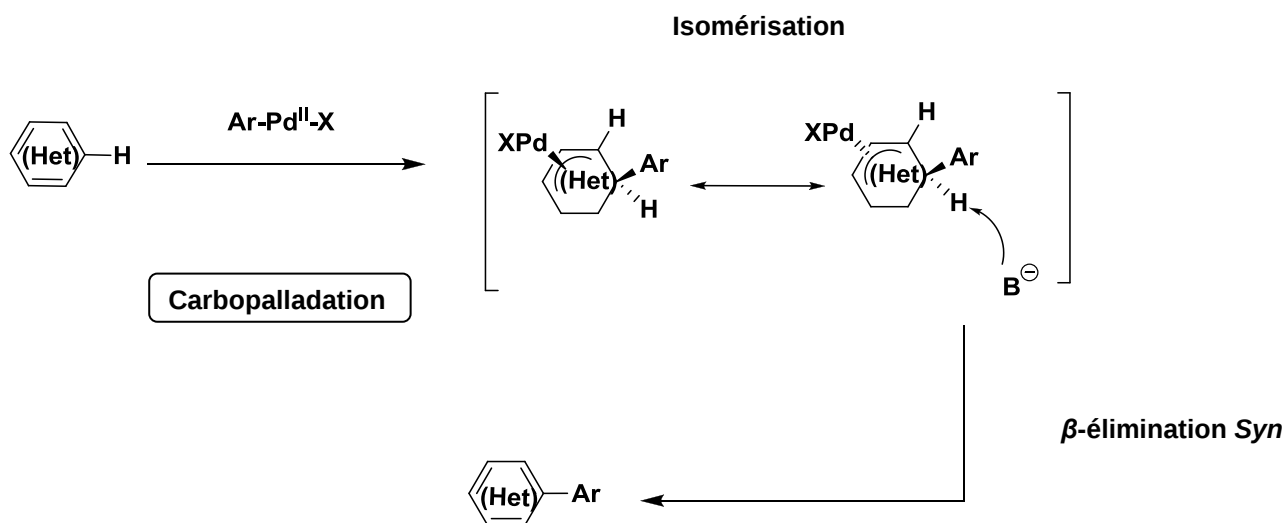


Schéma 20

⁴⁶ (a) Dangel, B. D.; Godula, K.; Youn, S. W.; Sezen, B.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11856; (b) Hughes, C. C.; Trauner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1569; (c) Bowie, A. L.; Hughes, C. C.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5207.

⁴⁷ (a) Lu, J.; Tan, X.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7768.

❖ La séquence déprotonation-transmétallation

Ce mécanisme est principalement lié à l'acidité des protons impliqués, il repose sur une réaction en cascade de déprotonation-transmétallation avec le complexe δ -palladié (schéma 21, voie a) ou l'iodure de cuivre (I)^{42,48} qui agit comme un additif aidant à orienter la régiosélectivité sur le site le plus acide en assistant, d'une part, la déprotonation et, d'autre part, la stabilité du carbanion formé (schéma 21, voie b). En revanche, une étude récente a signalé que l'arylation directe selon cette voie mécanistique pouvait également avoir lieu en absence de CuI⁴⁹ (schéma 21).

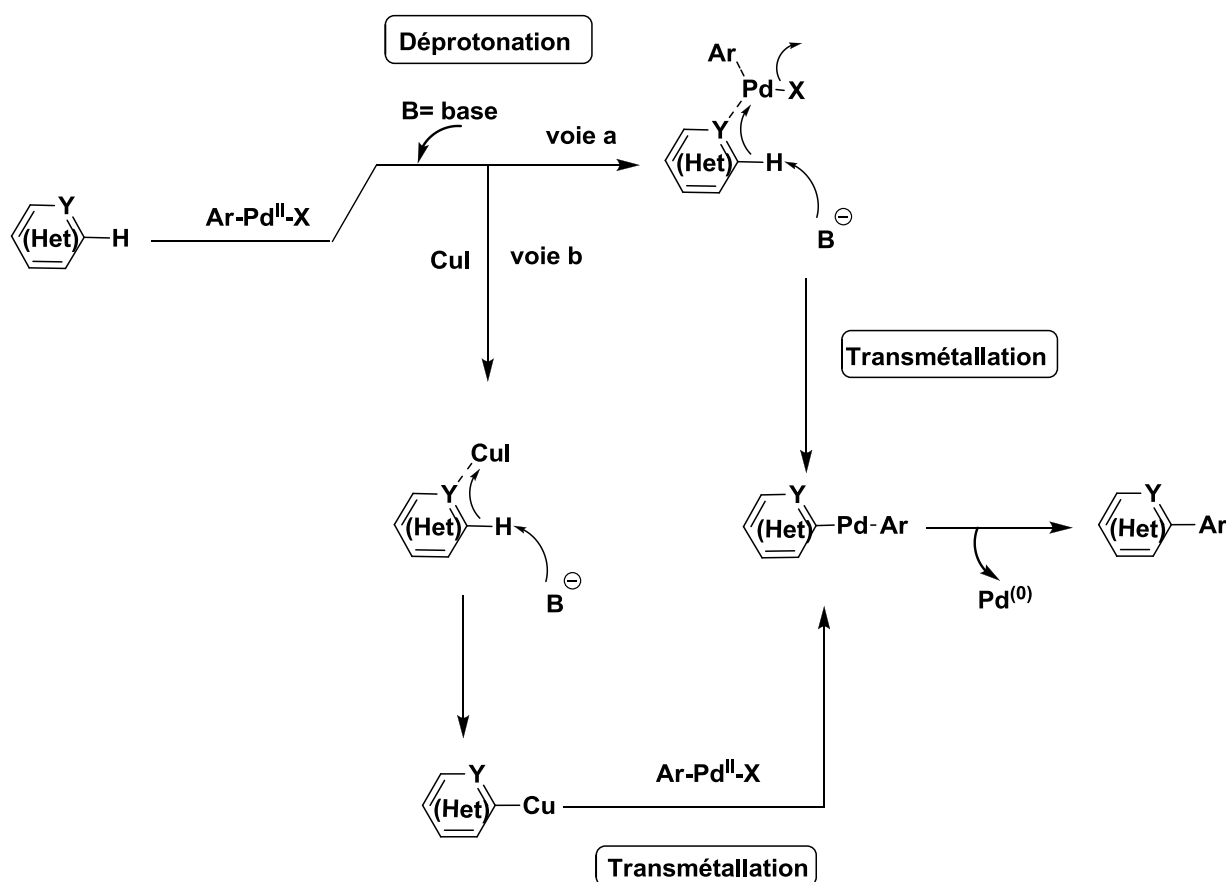


Schéma 21

⁴⁸ (a) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Mannina, L.; Rossi, R.; Viel, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 693; (b) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Curr. Org. Chem.* **2008**, 12, 774. (c) Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12404. (d) Bellina, F.; Calandri, C.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1970. (e) Kondo, Y.; Komine, T.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3111; (f) Mori, A.; Sekiguchi, A.; Masui, K.; Shimada, T.; Horie, M.; Osakada, K.; Kawamoto, M.; Ikeda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1700.

⁴⁹ Zhuralev, F. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2929.

❖ La séquence métallation-déprotonation concertée (CMD)

Cette voie mécanistique a été récemment décrite par les équipes de Fagnou^{43a,50} et d'Echavarren.^{43b,51} Elle était identifiée comme un mode d'activation intermédiaire entre la S_EAr et la séquence déprotonation-transmétallation. Des études conduites par le premier groupe⁵² ont mis l'accent sur l'importance des carbonates ou pivalates dans ce type de processus (schéma 22).

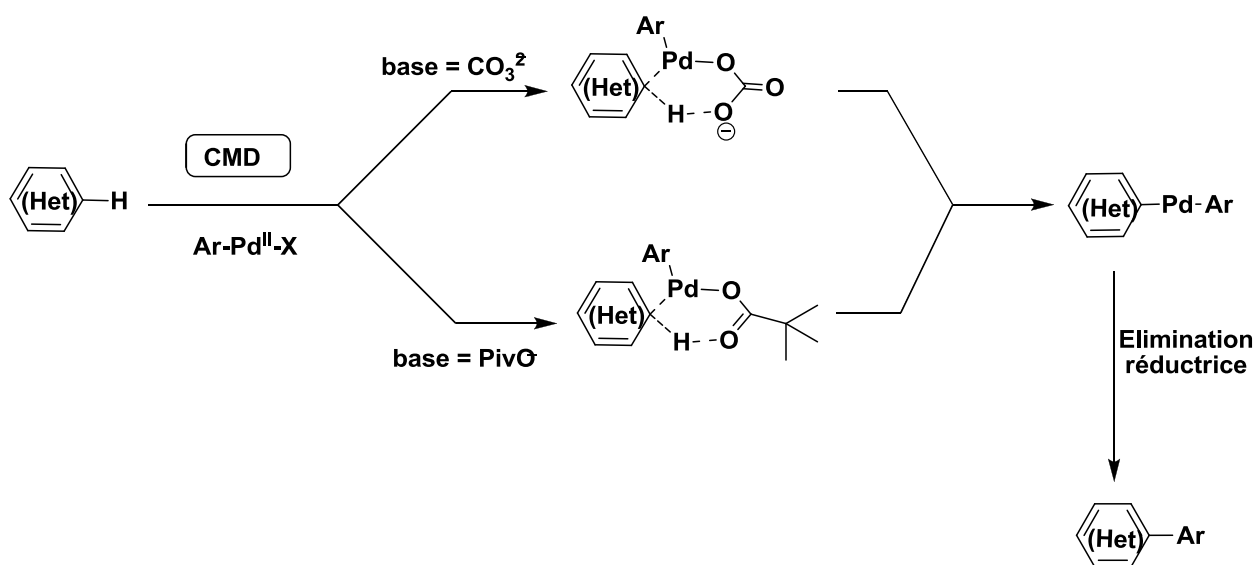


Schéma 22

⁵⁰ (a) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848; (b) Lafrance, M.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6015; (c) Liégault, B.; Lapointe, D.; Caron, L.; Vlassova, A.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826.

⁵¹ (a) García-Cuadrado, D.; de Mendoza, P.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880; (b) Pascual, S.; de Mendoza, P.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6021.

⁵² (a) Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754; (b) Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496.

CHAPITRE II :

ETUDE DE LA CONDENSATION DU 3(5)- AMINO-5(3)-ARYLPYRAZOLE SUR LA 4- HYDROXY-6-METHYLPYRAN-2-ONE DANS DES ALCOOLS ALIPHATIQUES

I-Condensation du 5(3)-amino-3(5)-arylpyrazole sur la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one dans des alcools aliphatiques

Comme précisé auparavant, le travail que nous allons présenter dans ce chapitre s'inscrit dans la continuité des recherches initiés par l'équipe d'Essassi¹ sur l'utilisation de la chimie de la pyran-2-one en synthèse hétérocyclique (schéma 6, chapitre I). La réaction mise en jeu concerne la préparation de dérivés à structure pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinique par condensation de différents 5(3)-amino-3(5)-arylpyrazoles sur la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one dans différents alcools aliphatiques.

Avant la présentation de nos résultats, nous avons jugé nécessaire d'effectuer quelques rappels sur l'importance de la condensation avec la pyran-2-one.

I.1-Etat de la littérature concernant la condensation de la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one sur des composés hétérocycliques

L'utilisation de la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one (figure 14) comme agent d'hétérocyclisation a reçu une attention considérable ces dernières années. De fait, cette hydroxylactone s'est avérée un synthon de choix dans la préparation de plusieurs composés hétérocycliques.

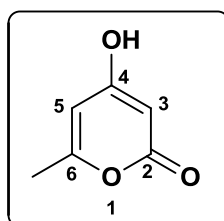


Figure 14

Par exemple, Essassi et ses collaborateurs⁵³ ont révélé l'importance de cette condensation avec les aminobenzimidazoles pour élaborer des dérivés benzimidazoliques fonctionnalisés en position 6 et 7 (schéma 23).

⁵³ El Kihel, A.; Benchidmi, M.; Essassi, E.M. ; Danion-Bougot, R. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 2435.

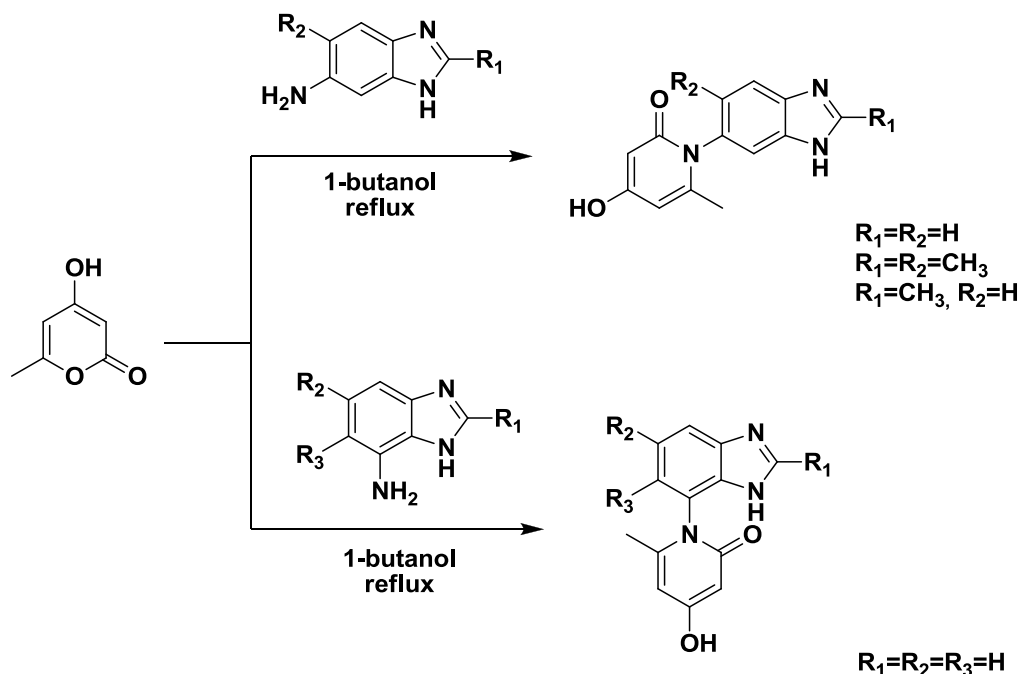


Schéma 23

Par ailleurs, l'équipe de Guillaumet⁵⁴ a montré l'efficacité de cette réaction au départ de la 3-aminopyrazolone pour synthétiser les pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-3-ones. Cette séquence a permis de mettre en évidence l'influence du solvant sur les sites d'ouvertures de la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one et, par conséquent, sur la structure de l'hétérocycle formé (schéma 24).

⁵⁴ Fadel. S.; Hajbi.Y.; Rakib. E. M.; Khouili. M.; Pujol. M. D.; Guillaumet. G. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 2195.

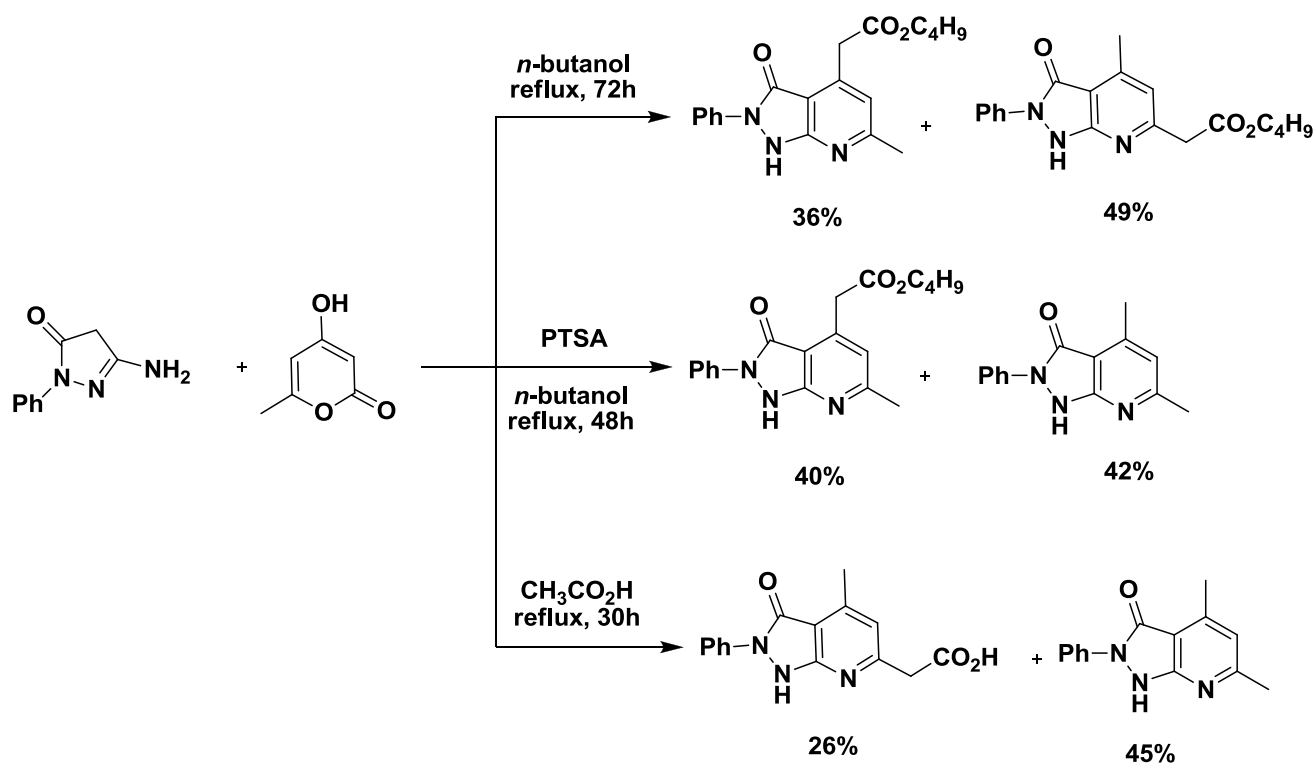


Schéma 24

Récemment, l'équipe de Dorokhov⁵⁵ a fait état de l'importance de la pyran-2-one dans la synthèse de pyrano-chromeno[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,5-diones (schéma 25).

⁵⁵ Vovk. M. V.; Sukach. V. A.; Dorokhov. V. I. *Russ. J. Organ. Chem.* **2007**, 43, 1186.

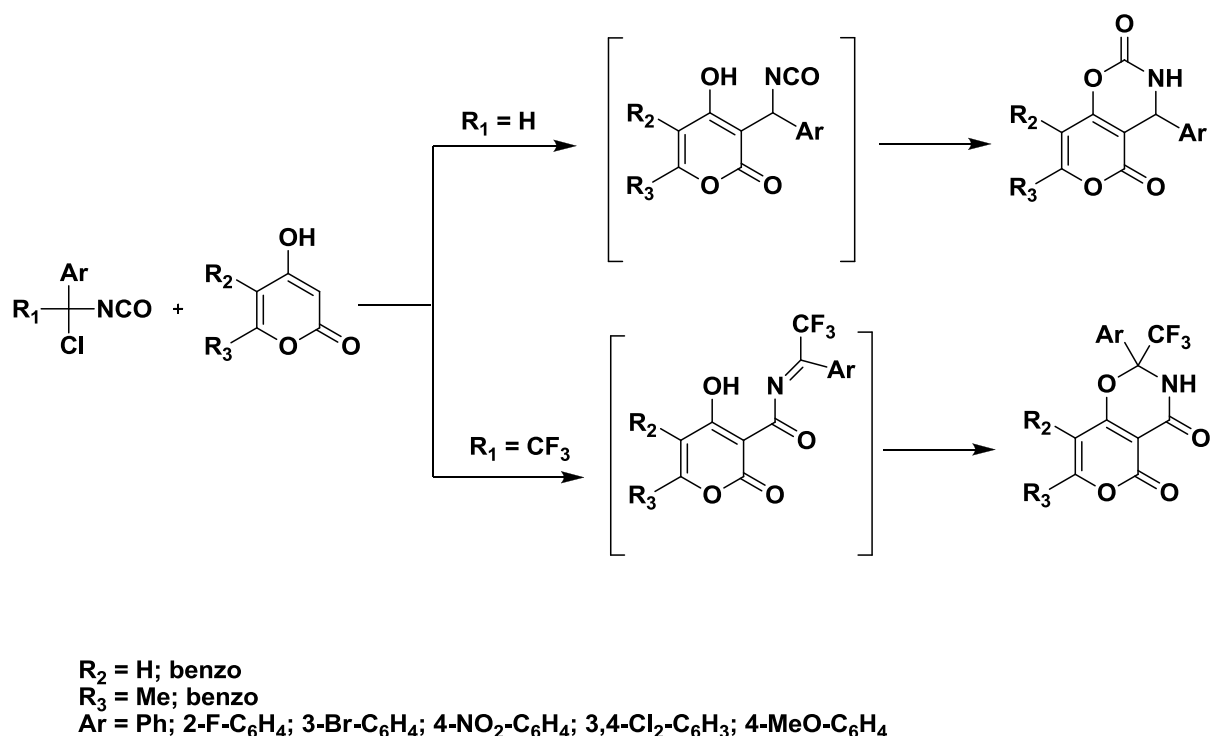


Schéma 25

En outre, Essassi et ses collaborateurs ont démontré l'intérêt de cette condensation pour accéder aux dérivés pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidiniques¹ (schéma 6, chapitre I) et aux dérivés imidazo[1,2-*a*]pyrimidiniques⁵⁶ (schéma 26).

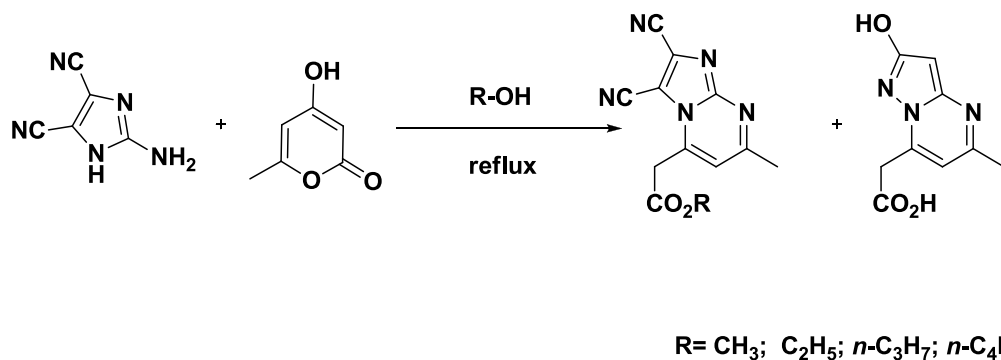
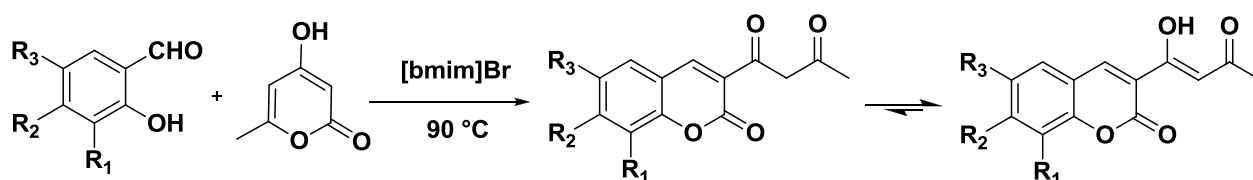


Schéma 26

⁵⁶ Elotmani, B.; El Mahi, M.; Bouhfid. R.; Essassi, E. M.; Rohand. T.; Dehaen. W.; El Ammari. L. *ARKIVOC*, **2008**, (ii), 59.

Plus récemment, l'équipe de Rong⁵⁷ a rapporté la condensation de la pyran-2-one avec les 2-hydroxybenzaldéhydes dans un milieu ionique [bmim]Br. Cette réaction a permis d'accéder aux dérivés 3-acétoacétylcoumariniques avec de bons rendements (schéma 27).



R₁=H, Br, Cl, CH₃O, (CH₃)₃C

R₂=H, CH₃O

R₃=H, CH₃O, Br, Cl, (CH₃)₃C

Schéma 27

En conclusion, l'utilisation de la pyran-2-one est devenue une voie importante pour accéder facilement à des dérivés hétérocycliques variés, cet engouement s'expliquant par la grande réactivité électrophile, vis-à-vis des réactifs binucléophiles, des carbones C₂, C₄ et C₆ de cette lactone. En se comportant comme un composé 1,3-difonctionnalisé cyclique, la pyran-2-one possède la caractéristique de s'ouvrir par des attaques nucléophiles et de se cycliser ultérieurement selon différentes voies en d'autres systèmes hétérocycliques.

I.2- Optimisation de la condensation du 5-amino-3-phénylpirazole sur la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one.

I.2.1- En chauffage classique

Notre étude a débuté par l'utilisation des conditions opératoires déjà décrites par notre équipe.¹ Lorsqu'un mélange équimolaire de 5-amino-3-phénylpirazole **1** et de 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **2** est maintenu au reflux du méthanol pendant 48 heures (schéma 28), cela engendre la formation des composés **3a** et **4a** avec respectivement 3 et 12% de rendement (Tableau 1, entrée 1).

⁵⁷ Shi. D. Q.; Zhou. Y.; Rong. S. F. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 3500.

En utilisant un excès du réactif **2** (2 équivalents) dans les conditions du premier essai, trois produits **3a**, **4a** et **5** ont été obtenus avec respectivement 19, 34 et 4% de rendement (Tableau 1, entrée 2). Il est à noter que l'utilisation de 3 équivalents du **2** n'a pas conduit à de meilleurs résultats (Tableau 1, entrée 3).

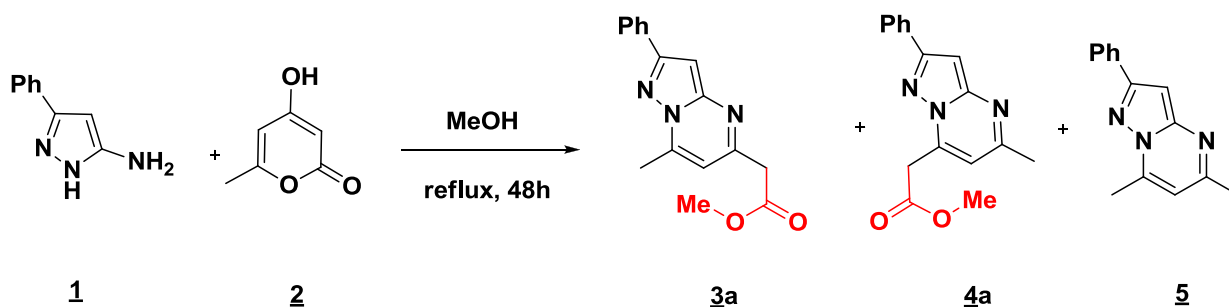


Schéma 28

Tableau 1 : Optimisation de la condensation du 5-amino-3-phénylpyrazole **1** sur la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **2** à reflux du méthanol.

Entrée	1 ^a	2 ^a	3a ^b	4a ^b	5 ^b	Rendement global ^b
1	1	1	3	12	–	15
2	1	2	19	34	4	57
3	1	3	20	36	4	60

^(a) Nombre d'équivalent. ^(b) Rendement en produit isolé par chromatographie sur gel de silice.

Contrairement aux résultats décrits dans la littérature,¹ l'utilisation d'un équivalent du pyrazole fonctionnalisé en position 5 par un groupement phényle **1** et de 2 équivalents de la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **2** a conduit aux trois produits **3a**, **4a** et **5** en lieu et place des deux précédemment décrits (schéma 6, chapitre I). Nous avons ensuite testé ces conditions sur d'autres alcools aliphatiques (schéma 29). Les principaux résultats de cette étude sont regroupés dans le tableau 2.

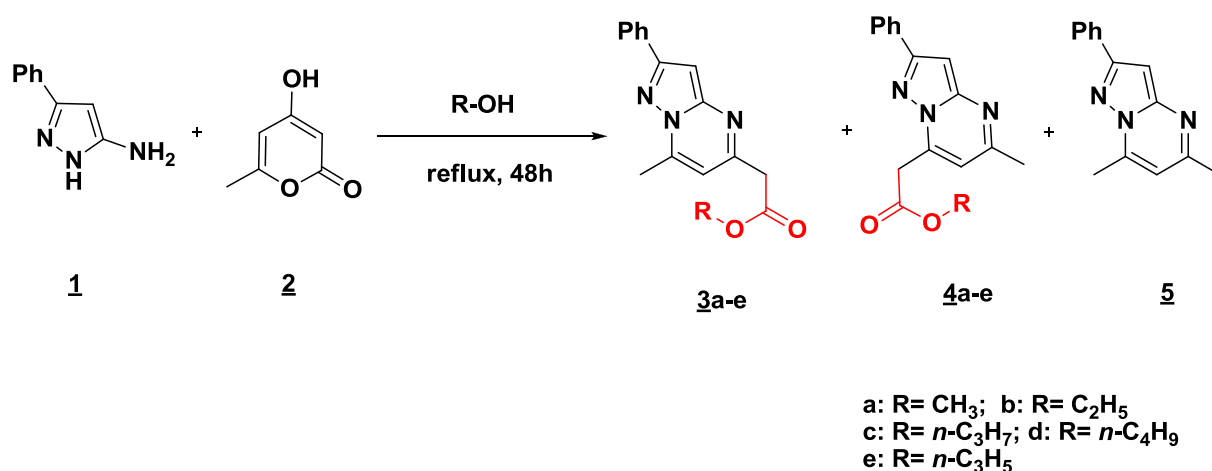


Schéma 29

Tableau 2 : Condensation du 5-amino-3-phénylpirazole 1 sur la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one 2 au reflux d'alcools aliphatiques.

Entrée	R	Rendement (%)		Rendement global (%)
		<u>3</u> : <u>5</u>	<u>4</u>	
1	CH ₃	19 ^(a) : 4 ^(a)	34 ^(a)	57
2	C ₂ H ₅	17 ^(b) : 6 ^(b)	32 ^(a)	55
3	n-C ₃ H ₇	16 ^(b) : 6 ^(b)	41 ^(a)	63
4	n-C ₄ H ₉	17 ^(a) : 7 ^(a)	21 ^(a)	45
5	CH ₂ =CH-CH ₂ ^(c)	22 ^(a) : 5 ^(a)	60 ^(a)	87

^(a) Rendement en produit isolé par chromatographie sur gel de silice. ^(b) Ratio déterminé par RMN ¹H. ^(c) 9 h de reflux.

Suite aux résultats obtenus, nous constatons que les rendements des réactions étudiées dépendent de la nature de l'alcool utilisé et que, dans tous les cas, le composé **4** constitue le produit majoritaire. Nous avons envisagé de faire appel à la technique d'irradiation micro-onde pour le chauffage des milieux réactionnels et ce, dans le but d'améliorer les rendements et de diminuer les temps de réactions.

I.2.2-Chauffage sous irradiation micro-onde

Pour mener à bien cette étude faisant appel à l'irradiation micro-onde, nous avons décidé d'étudier la réactivité du 5-amino-3-phénylpirazole **1** et de la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **2** dans les conditions précédemment décrites (schéma 30). Les résultats sont regroupés dans le tableau 3.

Nous avons débuté notre étude par la condensation du composé **1** avec le réactif **2** dans le méthanol en irradiant le mélange réactionnel à 100°C pendant 30 minutes. Dans ces conditions, les trois produits souhaités **3a**, **4a** et **5** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 17, 27 et 4%, le produit de départ **1** n'étant pas totalement consommé (Tableau 3, entrée 1). En portant le temps d'irradiation à une heure, nous n'avons pas réussi à atteindre un taux de conversion total malgré une amélioration modeste au niveau des rendements (Tableau 3, entrée 2). En revanche, mener la séquence à son terme s'est révélé possible en irradiant le mélange réactionnel à 120°C pendant une heure dans les conditions opératoires précédemment décrites, ce qui permet d'accéder aux produits souhaités **3a**, **4a** et **5** avec une conversion totale et un rendement global de 98 % (Tableau 3, entrée 3).

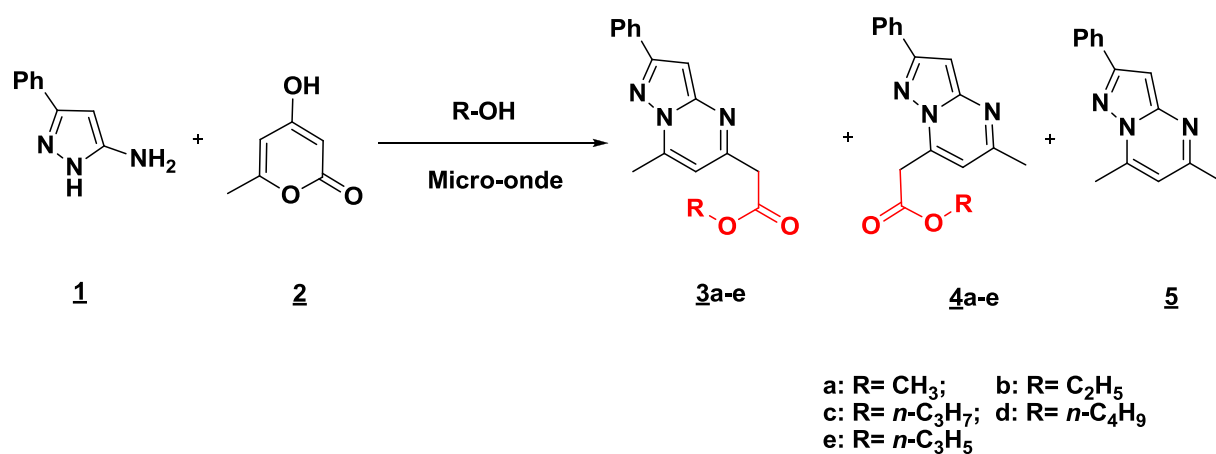


Schéma 30

Tableau 3 : Optimisation de la condensation du 5-amino-3-phénylpirazole **1** sur la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **2** sous irradiation micro-onde

Entrée	R	t(h)	T(°C)	Rendement(%) ^(a)			Rendement global (%)
				3	4	5	
1	CH ₃	0.5	100	17	27	4	48
2	CH ₃	1	100	22	36	8	66
3	CH ₃	1	120	28	68	2	98
4	C ₂ H ₅	1	120	15	67	2	84
5	C ₂ H ₅	1	125	17	68	2	87
6	n-C ₃ H ₇	1	120	15	58	1	74
7	n-C ₃ H ₇	1	130	23	66	2	91
8	n-C ₄ H ₉	1	120	23	62	0	85
9	n-C ₄ H ₉	1	138	27	69	3	99
10	n-C ₃ H ₅	0.5	150	20	73	2	95

^(a) Rendement en produit isolé par chromatographie sur gel de silice.

Au vu des différents essais réalisés, les conditions optimales sont donc finalement : 1 équivalent du pyrazole **1**, 2 équivalents de la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **2** dans le méthanol à 120°C pendant 1h sous irradiation micro-ondes. Ces conditions ont ensuite été appliquées à d'autres alcools aliphatiques (Tableau 3, entrées 4-10). L'irradiation du mélange réactionnel dans l'éthanol à 120°C pendant une heure a engendré la formation des produits désirés avec une conversion totale et un rendement global de 84% (tableau 3, entrée 4). A noter qu'aucune amélioration n'a été observée au niveau des rendements lorsque nous avons augmenté la température de la réaction à 125°C (tableau 3, entrée 5). Dans le cas du 1-propanol, le meilleur résultat a été obtenu lorsque nous avons irradié le mélange réactionnel à 130°C pendant une heure, les composés **3c**, **4c** et **5** étant isolés avec

un rendement global de 91% (Tableau 3, entrée 7). L'utilisation du 1-butanol comme solvant à 138°C pendant 1 heure sous irradiation micro-onde a conduit aux composés désirés avec un rendement global de 99% (Tableau 3, entrée 9). L'irradiation du mélange réactionnel dans l'alcool allylique (2-propèn-1-ol) à 150°C pendant une demi-heure a également permis la formation des produits souhaités **3e**, **4e** et **5** avec un rendement global de 95% (tableau 3, entrée 10). Ces résultats ont clairement révélé l'influence favorable de l'irradiation micro-onde dans cette condensation.

I.3-Application de la condensation sur la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one à divers 5(3)-amino-3(5)-arylpzoles sous irradiation micro-onde.

Pour étudier le domaine d'application et connaître les limites de cette réaction, nous avons tenté de généraliser cette séquence à d'autres aminopyrazoles dans les conditions précédemment optimisées.

Pour ce faire, nous avons opté pour les deux 5-aminopyrazoles **6** et **10** substitués en position 3 par les motifs *p*-méthoxyphényle et le *p*-fluorophényle (schéma 31). La condensation de ces composés avec la pyran-2-one **2** nous a permis d'accéder aux produits désirés avec des rendements globaux oscillant entre 41% et 76% (Tableau 4, entrée 1-8). Les principaux résultats de cette étude sont consignés dans le tableau 4.

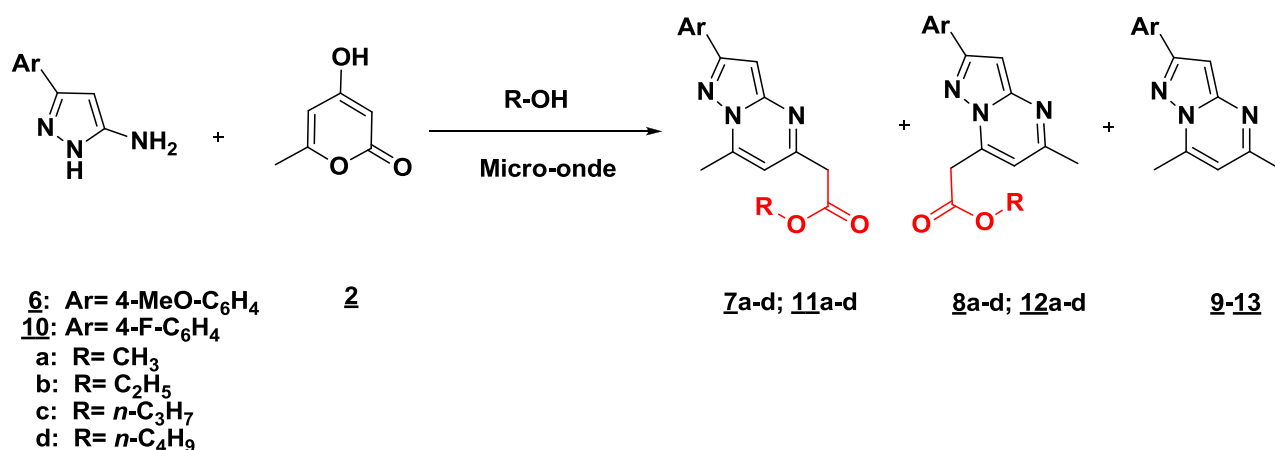
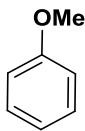
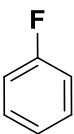
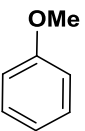
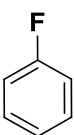
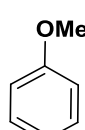
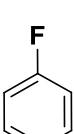
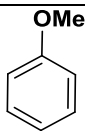
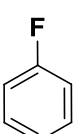


Schéma 31

Tableau 4 : Généralisation de la réaction de condensation sous irradiation micro-onde.

Entrée	Ar	R	t(min)	T(°C)	(Produits ; Rdts (%) ^(a))	Rdt.global (%)
1		CH ₃	60	120	(7a ; 20), (8a ; 48), (9 ; 1)	69
2		CH ₃	70	120	(11a ; 14), (12a ; 25), (13 ; 2)	41
3		C ₂ H ₅	60	120	(7b ; 15), (8b ; 48), (9 ; 1)	64
4		C ₂ H ₅	65	120	(11b ; 11), (12b ; 28), (13 ; 2)	41
5		<i>n</i> -C ₃ H ₇	60	130	(7c ; 17), (8c ; 40), (9 ; 2)	59
6		<i>n</i> -C ₃ H ₇	60	130	(11c ; 13), (12c ; 37), (13 ; 2)	52
7		<i>n</i> -C ₄ H ₉	70	138	(7d ; 20), (8d ; 56), (9 ; 0)	76
8		<i>n</i> -C ₄ H ₉	60	138	(11d ; 15), (12d ; 46), (13 ; 1)	62

^(a)Rendement en produit isolé par chromatographie sur gel de silice.

Afin d'établir, avec certitude, les structures des isomères (**3**, **7**, **11**) et (**4**, **8**, **11**), nous avons fait appel à l'analyse par diffraction des rayons X.

I.4- Etude par rayons X des composés **3b** et **4a**.

Le travail a débuté par la mise au point de conditions de cristallisation afin d'obtenir des monocristaux. La méthode utilisée est la cristallisation par évaporation lente qui consiste à dissoudre le produit dans un solvant, puis à laisser la solution s'évaporer lentement à température ambiante en prenant soin de minimiser tout phénomène qui pourrait perturber la cristallisation, telles que les vibrations.

Les composés **3b** et **4a** ont ainsi pu être cristallisés. Les diagrammes ORTEP ont confirmé les formules proposées (figures 15 et 16) en montrant que l'isomère majoritaire **4a** possède une structure pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinique substituée en position 7 par un alkoxycarbonylméthyle (-CH₂CO₂R). Tandis que, l'isomère **3b** est fonctionnalisé en position 5. Les données cristallographiques, les conditions de mesures et les résultats issus des affinements pour ces deux produits (**3b** et **4a**) sont regroupés, respectivement, dans les tableaux 5 et 6.

Figure 15 : Présentation ORTEP du composé **3b**.

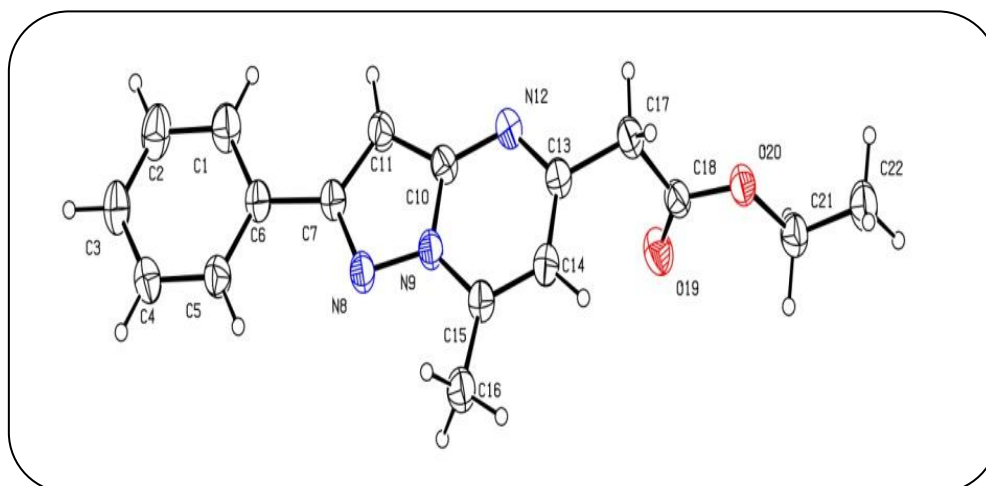


Figure 16 : Présentation ORTEP du composé **4a**

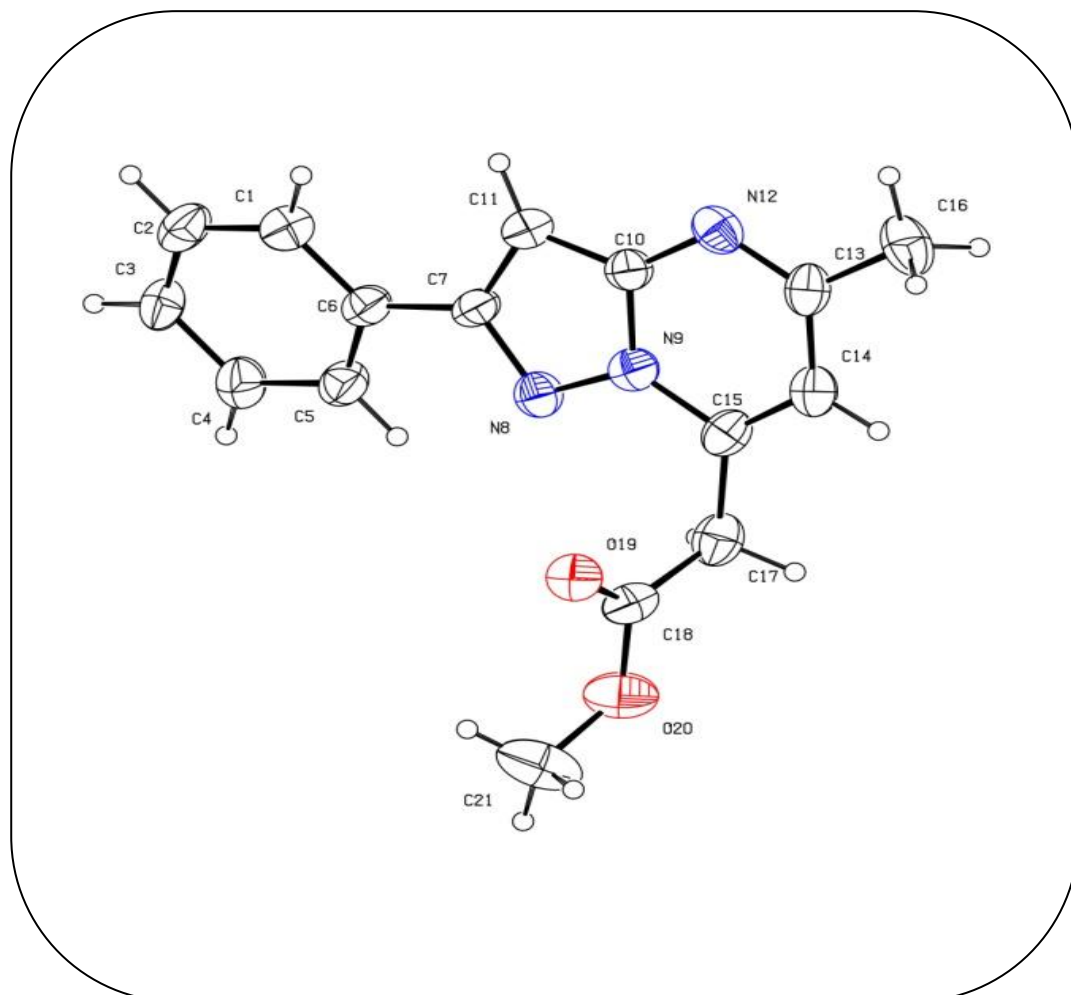


Tableau 5 : Les données cristallographiques des composés **3b** et **4a**

Caractéristiques	Composé 3b	Composé 4a
Formule brute	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂
Masse moléculaire (g.mol ⁻¹)	295.34	281.31
Densité calculée (g.cm ⁻³)	1.307	1.298
Coefficient d'absorption (mm ⁻¹)	0.710	0.715
Dimensions du cristal (mm)	0.15 x 0.10 x 0.10	0.15 x 0.08 x 0.07
Système cristallin	Triclinique	Monoclinique
Groupe spatial	P-1	P21/c
Nombre de motif par maille Z	2	4
Paramètres cristallins	a = 7.0705(11) Å b = 7.5316(10) Å c = 15.872(2) Å α = 95.843(4) ° β = 97.754(4) ° γ = 114.456(4) ° V = 750.63(19) Å ³	a = 14.848(2) Å b = 6.265(1) Å c = 15.894(2) Å α = 90 ° β = 103.15(1) ° γ = 90 ° V = 1439.7(4) Å ³
Volume		
Conditions de mesure		
Température (K)	213(2)	293(2)
Angle (°)	6.56 à 65.08°	3.06 à 68.92°
Réflexions mesurées	10029	2531
Conditions d'affinement		
Réflexions indépendantes	2453 [R(int) = 0.1578]	2531 [R(int) = 0.0000]
F (000) (e-/maille)	312	592
Facteur de reliabilité R (facteur d'accord)	R ₁ = 0.0804, wR ₂ = 0.2116	R ₁ = 0.1210, wR ₂ = 0.3057

I.5- Mécanisme réactionnel

La formation des produits (**3**, **7**, **11**), (**4**, **8**, **12**) et (**5**, **9**, **13**) peut s'expliquer selon deux voies d'attaques compétitives⁵⁸ (schéma 32) :

❖ Voie a :

Le groupe amino (-NH₂) des 5(3)-amino-3(5)-arylpirazole (**1**, **6**, **10**) attaque le carbone C₆ de la pyran-2-one **2** pour donner l'intermédiaire **[A]** qui évolue respectivement selon deux réactions compétitives :

- Décarboxylation donnant **[B]** qui se réarrange par cyclisation intramoléculaire conduisant, après la perte d'une molécule d'eau, aux composés (**5**, **9**, **13**).
- Estérification conduisant à l'intermédiaires **[C]** puis aux composés (**4**, **8**, **12**) par perte d'une molécule d'eau.

❖ Voie b :

Le groupe (-NH) des composés (**1**, **6**, **10**) attaque le carbone C₆ de **2** pour donner l'intermédiaire **[D]** qui évolue respectivement selon deux réactions compétitives :

- Décarboxylation fournissant **[E]**. La cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire **[E]** mettant en jeu le groupe (-NH₂) conduit, après la perte d'une molécule d'eau, aux composés (**3**, **7**, **11**).
- Estérification menant à l'intermédiaire **[F]** puis aux produits (**5**, **9**, **13**) par perte d'une molécule d'eau.

⁵⁸ Elotmani, B.; El Mahi, M.; Essassi, E. *C. R. Chem.* **2002**, 5, 517.

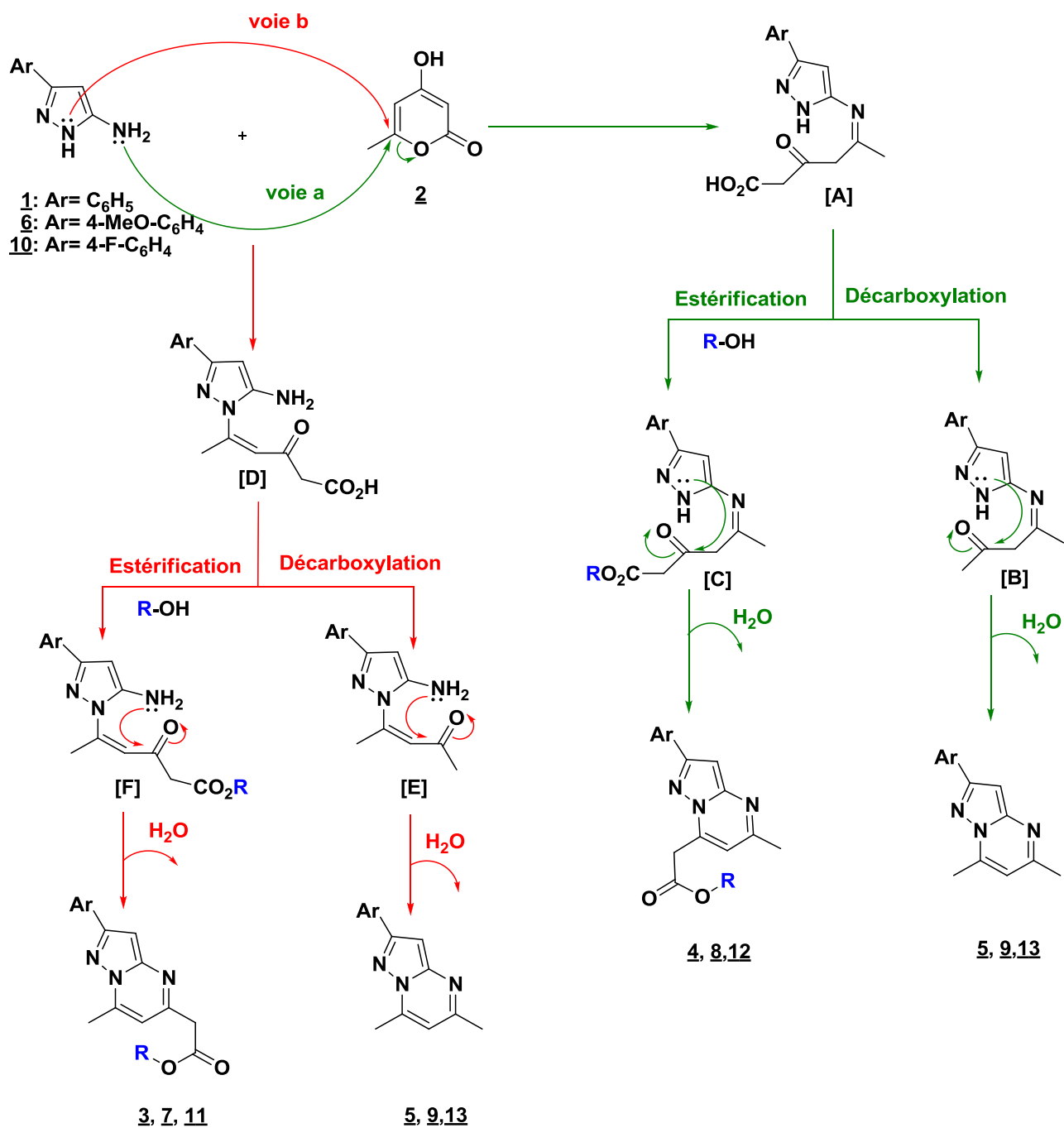


Schéma 32

II-Conclusion

Dans la continuité des travaux initiés au laboratoire sur l'utilisation de la pyran-2-one en synthèse hétérocyclique, nous nous sommes intéressés à la condensation de ce synthon avec les 5(3)-amino-3(5)-arylpazoles.

Au cours de ce chapitre, nous avons mis au point une stratégie de synthèse en chauffage classique et sous irradiation micro-ondes permettant un accès rapide et efficace à diverses pyrazolo [1,5-*a*]pyrimidines. La méthode de synthèse, que nous avons adoptée, pour préparer ces hétérocycles, met en jeu l'ouverture du cycle pyranique par des réactifs binucléophiles tels que les 5(3)-amino-3(5)-arylpazole. Comme escompté, l'activation sous irradiation micro-ondes a permis une nette amélioration des rendements et des vitesses réactionnelles.

CHAPITRE III:

***DEVELOPPEMENT ET APPLICATION DE
L'ARYLATION INTRAMOLECULAIRE PALLADO-
CATALYSEE A LA SYNTHESE DE NOUVELLES
ENTITES A STRUCTURE 5,7-DIHYDRO-
PYRAZOLO[5',1':2,3]PYRIMIDO[5,4-
D]BENZAZEPIN-6-ONE***

I-Introduction

La littérature a révélé l'importance de certains composés à structure pyrimido[5,4-*d'*][1]benzazépinique (figure 17), en tant qu'inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines CDK, telles que les paullones⁵⁹ (composés **I**, **II**, **III** et **IV**, figure 18). Parmi cette famille, nous citerons la Kenpaullone⁶⁰ (composé **I**, figure 18) qui a montré une inhibition puissante autant pour CDK₁, CDK₂ et CDK₃ que pour la glycogène synthase kinase GSK-3.

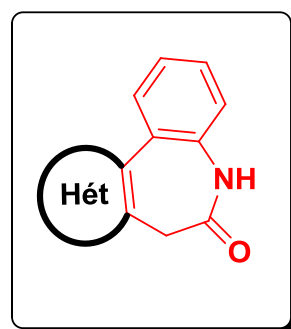


Figure 17

La même activité a été observée pour l'Alsterpaullone⁶¹ (composé **II**, figure 18), la 1-aza-Kenpaullone^{60b} (composé **III**, figure 18) et la 2-aza-kenpaullone⁶² (composé **IV**, figure 18).

⁵⁹ (a) Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Sausville, E. A.; Meijer, L.; Kunick, C. L.; *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2909. (b) Zaharevitz, D. W. *Cancer Res.* **1999**, 59, 2566. (c) Kunick, C. *Curr. Pharm. Design* **1999**, 5, 181. (d) Bleeker, C.; Kunick, C. *Pharmazie* **1999**, 54, 645. (e) Kunick, C.; Schultz, C.; Lemcke, T.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Jalluri, R. K.; Sausville, E. A.; Leost, M.; Meijer, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 567. (f) Gussio, R.; Zaharevitz, D. W.; McGraph, C. F.; Pattabiraman, N.; Kellog, G. E.; Schultz, C.; Link, A.; Kunick, C.; Meijer, L.; Sausville, E. A. *Anti Cancer Drug Design* **2000**, 15, 53. (g) Wieking, K.; Knockaert, M.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Meijer, L.; Kunick, C. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2002**, 7, 311. (h) Lahusen, T.; De Siervi, A.; Kunick, C.; Senderowicz, A. M. *Molecular Carcinogenesis*, **2003**, 36, 183. (i) Kunick, C.; Lauenroth, K.; Leost, M.; Meijer, L.; Lemcke, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 413. (j) Meijer, L.; Leost, M.; Lozach, O.; Schmitt, S.; Kunick, C. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 167; Pinna, L. A.; Cohen, P. T. W., Eds.; Springer: Berlin, **2005**, 47–64.

⁶⁰ Leost, M.; Schultz, C.; Link, A.; Wu, Y.-Z.; Biernat, J.; Mandelkow, E.-M.; Bibb, J. A.; Snyder, G. L.; Greengard, P.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Senderowicz, A. M.; Sausville, E. A.; Kunick, C. L.; Meijer, L. *Eur. J. Biochem.* **2000**, 267, 5983.

⁶¹ Lahusen, T.; De Siervi, A.; Kunick, C.; Senderowicz, A. M. *Mol. Carcinog.* **2003**, 36, 183.

⁶² Stukenbrock, H.; Musmann, R.; Geese, M.; Ferandin, Y.; Lozach, O.; Lemcke, T.; Kegel, S.; Lomow, A.; Burk, U.; Dohrmann, C.; Meijer, L.; Austen, M.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2196.

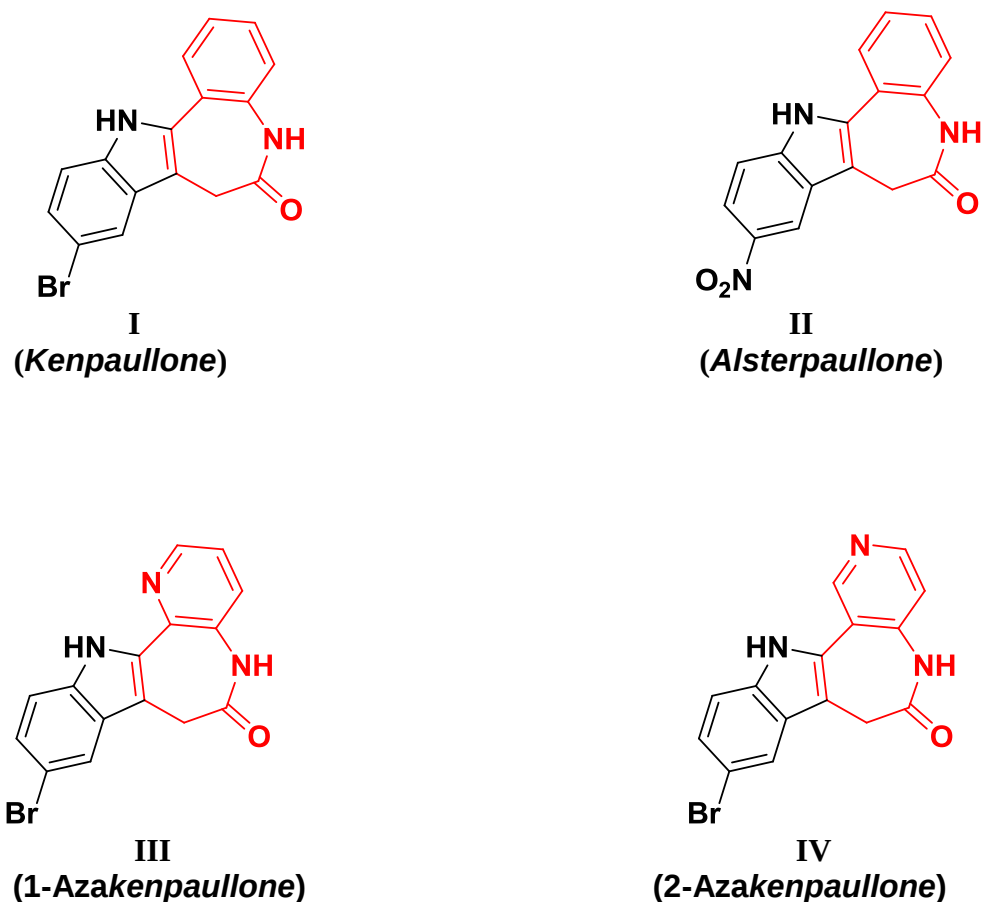
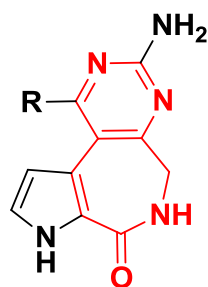


Figure 18

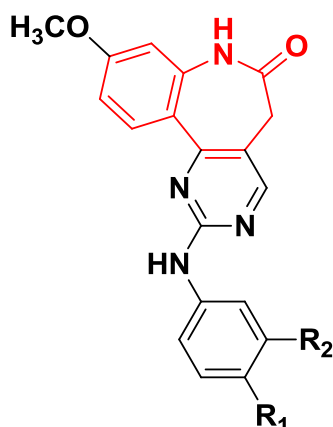
Récemment, les Latondines A et B⁶³ (composés **I**, **II**, schéma 19), pyrroloazépines alcaloïdiques, ont été isolées à partir de l'éponge indonésienne *Stylissa carteri*. Par ailleurs, Kunick et coll⁶⁴ ont rapporté que les 2-anilino-9-méthoxy-5,7-dihydro-6-*H*-pyrimido[5,4-*d*][1]benzazépin-6-ones (molécules **III**, figure 19) présentaient une bonne affinité comme inhibiteurs de kinases inhibant, à la fois, le récepteur du facteur de croissance vasculaire VEGF-R₂ et la polo-like kinase-1 (PLK₁). Ils ont aussi observé une considérable inhibition du récepteur VEGF-R₂ lors de l'utilisation des entités à structure pyrazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-*d*][1]benzazépin-6-one (molécules **IV**, figure 19).

⁶³ Linington, R. G.; Williams, D. E.; Tahir, A.; van Soest, R.; Andersen, R. J. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2735.

⁶⁴ Egert-Schmidt, A. M.; Dreher, J.; Dunkel, U.; Kohfeld, S.; Preu, L.; Weber, H.; Ehlert, J. E.; Mutschler, B.; Totzke, F.; Schachte, C.; Kubbutat, M. H. G.; Baumann, K.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2433.

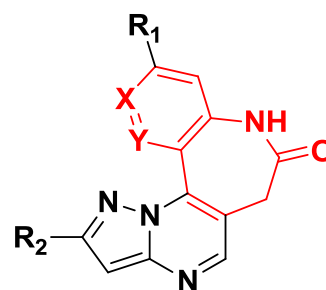


I : R = H, (Latondine A)
II : R = CO₂H, (Latondine B)



III

R₁ = H, OH, OCH₃, OC₂H₅
R₂ = H, OH, Cl



IV

R₁ = H, OCH₃
R₂ = H, C₆H₅
X = Y = CH, N

Figure 19

L'examen de ces molécules révèle un point commun, à savoir la présence d'un hétérocycle de type azépinone accolé à un noyau aromatique ou hétéroaromatique. Ces composés polyhétérocycliques constituent donc des structures de base potentielles pour accéder à des entités inhibitrices des protéines-kinases cyclines dépendantes.

Diverses voies de synthèse ont été décrites dans la littérature pour accéder à ces composés hétérocycliques. En 1999, Kunick et coll.^{59a} ont publié la synthèse de nouveaux dérivés de paullones *via* une réaction de Fischer permettant d'accéder au motif indolique (schéma 33).

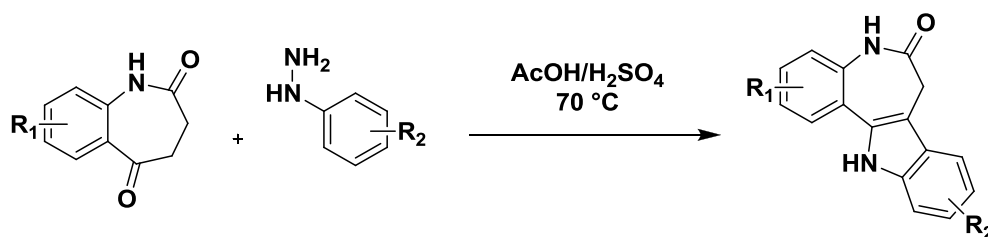


Schéma 33

Nous pouvons également citer les travaux de Joseph et coll.⁶⁵ qui ont rapporté une réaction d'arylation intramoléculaire au départ de l'indole, du pyrrole et du benzothiophène afin de préparer des analogues de paullones (schéma 34).

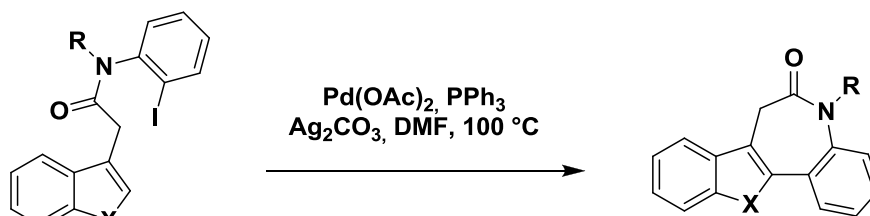


Schéma 34

Par ailleurs, Beccalli et coll.⁶⁶ ont fait également usage de ce type de cyclisation pour la préparation des dérivés de paullones à sept, huit et neuf chaînons (schéma 35).

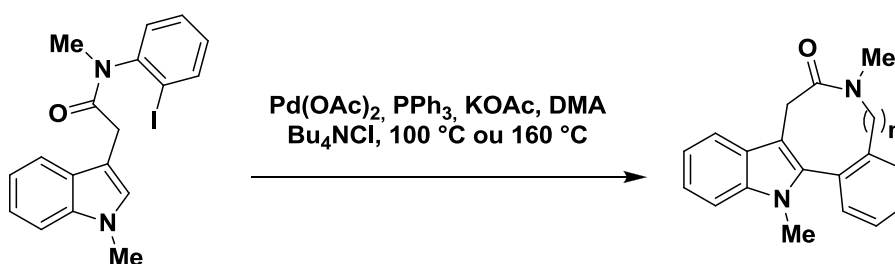


Schéma 35

Au sein de notre laboratoire, Koubachi et al.^{39t} ont récemment mis au point l'accès à de nouvelles entités à structure pyrido[2',1':2,3]imidazo[5,4-*c*]benzazépin-6(5*H*)-onique et ce, en utilisant une arylation intramoléculaire pallado-catalysée comme étape clé (schéma 36).

⁶⁵ (a) Joucla, L.; Putey, A.; Joseph, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8177. (b) Putey, A.; Joucla, L.; Picot, L.; Besson, T.; Joseph, B. *Tetrahedron.* **2007**, 63, 867. (c) Joucla, L.; Popowycz, F.; Lozach, O.; Meijer, L.; Joseph, B. *Helv. Chim. Acta.* **2007**, 90, 753.

⁶⁶ (a) Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Martinelli, M.; Paladino, G.; Zoni, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2091. (b) Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Martinelli, M.; Paladino, G.; Rossi, E. *Synthesis* **2006**, 2404.

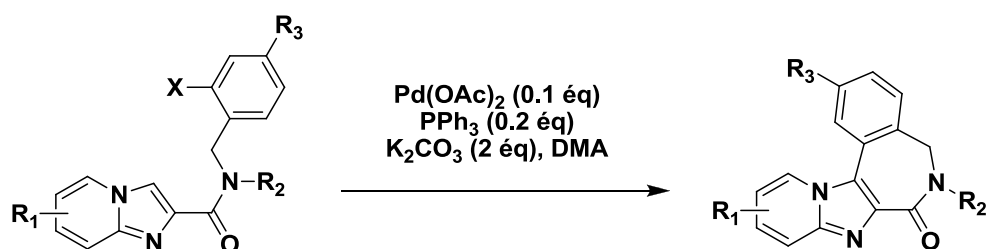


Schéma 36

II-Synthèse des 5,7-dihydro-13-méthyl-pyrazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-*d*]benzazépin-6-ones

II.1- Objectif

En se basant sur le savoir-faire du laboratoire, nous nous sommes intéressés au développement et à l'application de la réaction d'arylation intramoléculaire pour synthétiser de nouvelles pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines polyhétérocycliques telles que les 5,7-dihydro-pyrazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-*d*]benzazépin-6-ones (schéma 37).

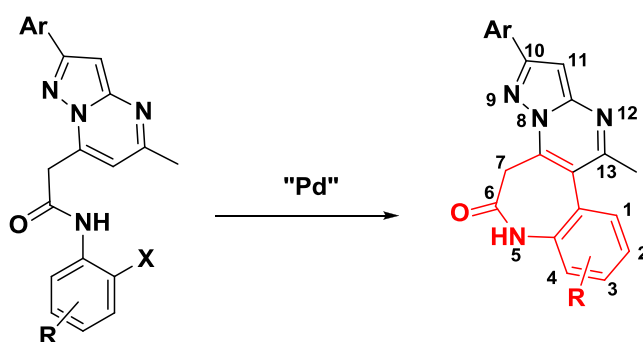


Schéma 37

A notre connaissance, la synthèse de ces hétérocycles a fait l'objet d'un seul travail décrit par l'équipe de Kunick⁶⁴ qui les a préparé *via* une réaction de condensation des 5-aminopyrazoles avec des énamines (schéma 38).

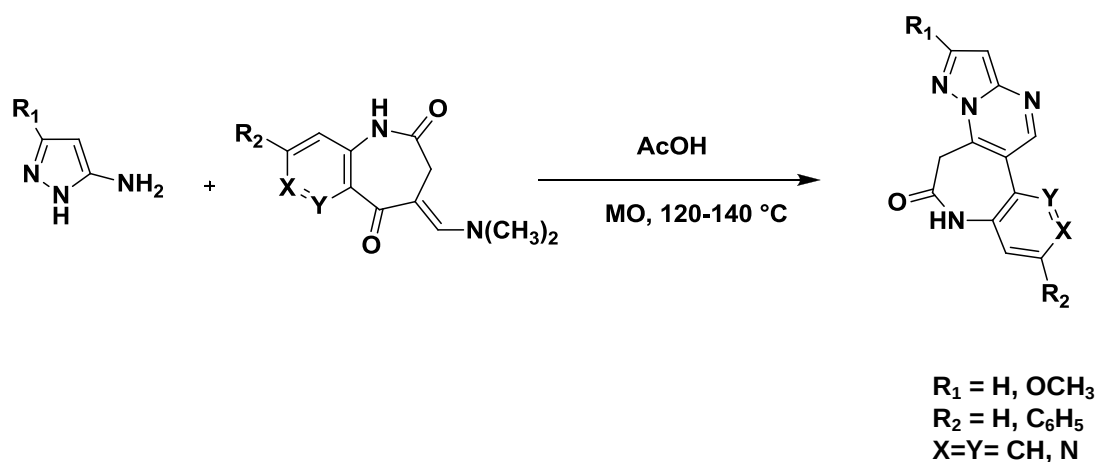


Schéma 38

La stratégie que nous envisageons d'appliquer pour accéder à ces hétérocycles s'articule autour du schéma rétrosynthétique suivant (schéma 39).

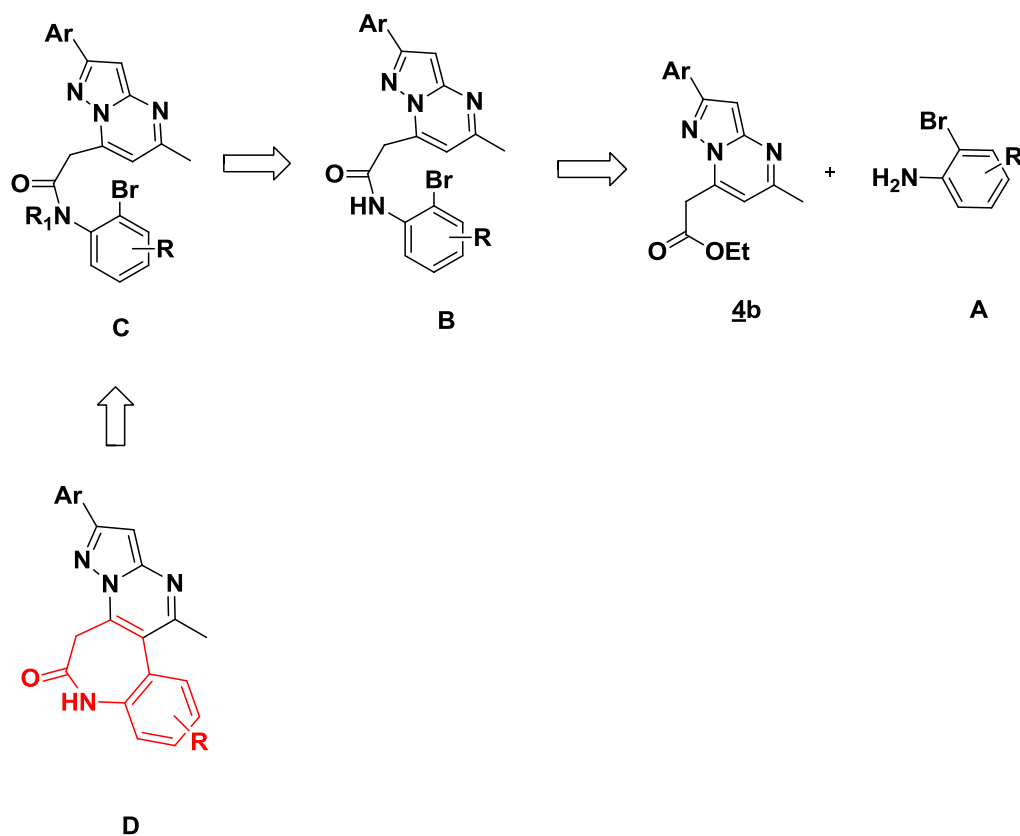


Schéma 39

Le motif hétérocyclique **D** peut être préparé par une réaction d'arylation intramoléculaire régiosélective en position 6 du composé **C**, celui-ci provenant de la réaction de protection de l'azote du groupement amide du dérivé **B**. Enfin ce composé **B** peut être, lui-même, synthétisé à partir de la 7-méthoxycarbonylméthyl-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine **4b** (chapitre II, schéma 29 et 30) et de l'aniline bromé **A**.

II.2-Synthèse des 5,7-dihydro-13-méthyl-10-phénylpyrazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-*d*]benzazépin-6-ones

Pour construire le motif hétérocyclique **D** (schéma 39), il est nécessaire, dans un premier temps, de synthétiser l'amide **15** (schéma 40). Pour ce faire, nous avons fait appel aux conditions décrites par Correa et coll.⁶⁷ via la condensation de la 7-éthoxycarbonylméthyl-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine **4b** sur la 2-bromo-4-méthylaniline **14**, en présence de triméthylaluminium au reflux du dichlorométhane pendant 5 heures. Le composé souhaité **15** est obtenu avec 85% de rendement (schéma 40).

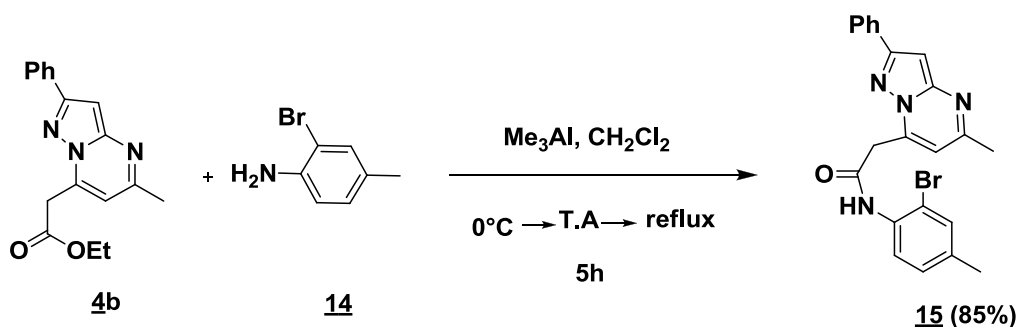


Schéma 40

Nous avons ensuite réalisé une première tentative de cyclisation intramoléculaire, en faisant appel à des conditions récemment décrites par notre équipe.^{38u} Malheureusement, cette procédure n'a pas conduit au composé désiré **16**, le réactif de départ **15** étant entièrement récupéré (schéma 41).

⁶⁷ Correa, A.; Tellitu, I.; Dominguez, E.; SanMartin, R. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 11100.

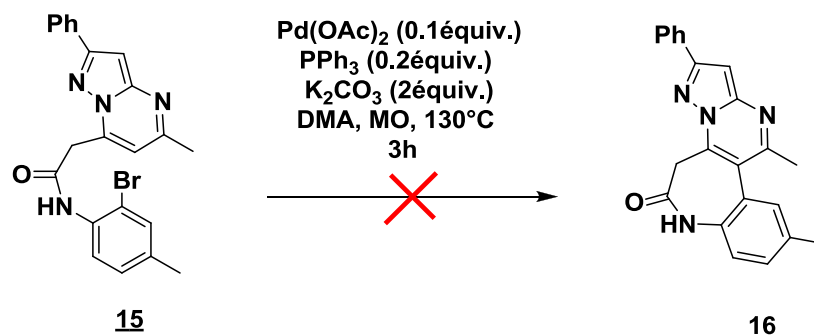


Schéma 41

Devant cet échec, nous avons tenté la cyclisation catalysée par le cuivre, en utilisant les conditions mises au point, dans notre laboratoire, en série imidazopyridazinique par Ahmed El Akkaoui.⁶⁸ Nous avons alors envisagé la cyclisation du dérivé **15** avec 2 équivalents de Na₂CO₃, en présence de 0.3 équivalent de CuI et 0.6 équivalent de PPh₃ dans le DMF à 140°C pendant 6 heures (schéma 42).

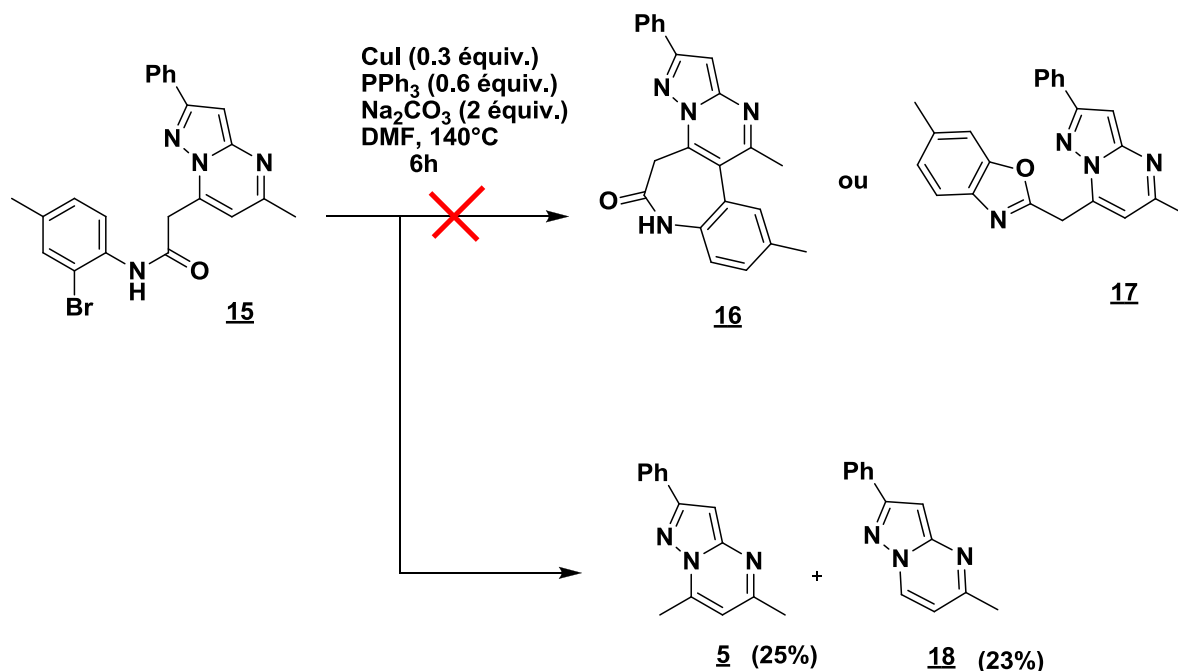


Schéma 42

⁶⁸ El Akkaoui, A.; «Thèse de doctorat»; Université d'Orléans (France) en cotutelle avec l'Université Cadi-Ayyad de Marrakech (Maroc), **2010**.

Malheureusement cette séquence, elle aussi, n'a pas permis d'atteindre le but souhaité puisque le produit cyclisé **16** n'est pas obtenu. A noter que même le dérivé **17** possédant un noyau benzoxazole, isolé par El Akkaoui dans ces conditions, n'a pas été détecté. Cependant, les deux produits **5** et **18** sont isolés, respectivement, avec 25% et 23% de rendement (schéma 42). La formation du composé **5** peut être expliquée par hydrolyse de la liaison amide due probablement à la présence de traces d'eau, suivie par une décarboxylation. Cependant, l'élaboration du dérivé **18** peut être justifiée par hydrolyse de la liaison amide, suivie par une oxydation-décarboxylation (schéma 43).

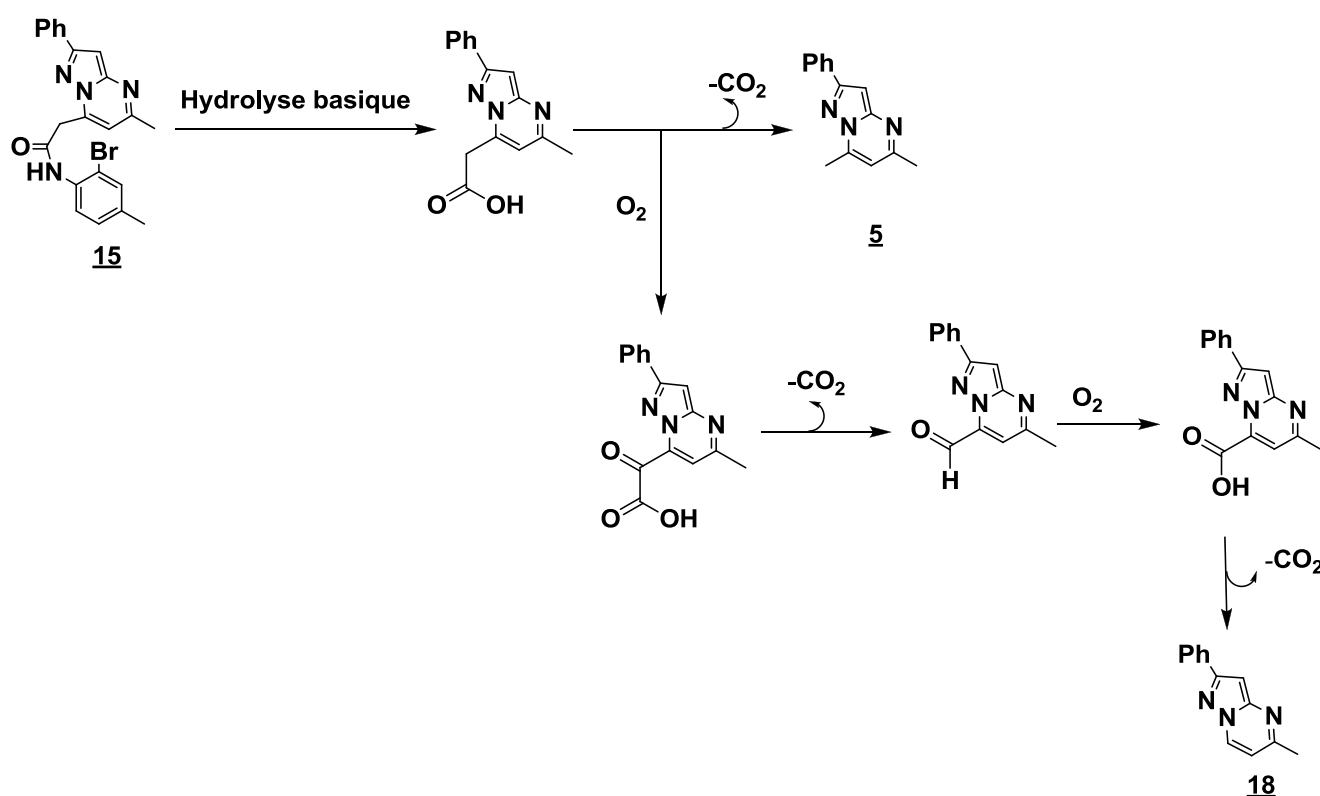


Schéma 43

Suite à ces résultats, nous avons donc été amenés à protéger l'azote de l'amide **15** avant l'étape de cyclisation. Pour ce faire, nous avons opté pour le groupement benzyle. Le dérivé **15** est traité au moyen de bromure de benzyle en présence d'hydruure de sodium au sein du THF à température ambiante pendant 72 heures⁶⁹. Ces conditions n'ont conduit qu'à 20% du dérivé **20**, le réactif de départ **15** étant récupéré avec 52% de rendement (schéma 44).

⁶⁹ Lee, S.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3402.

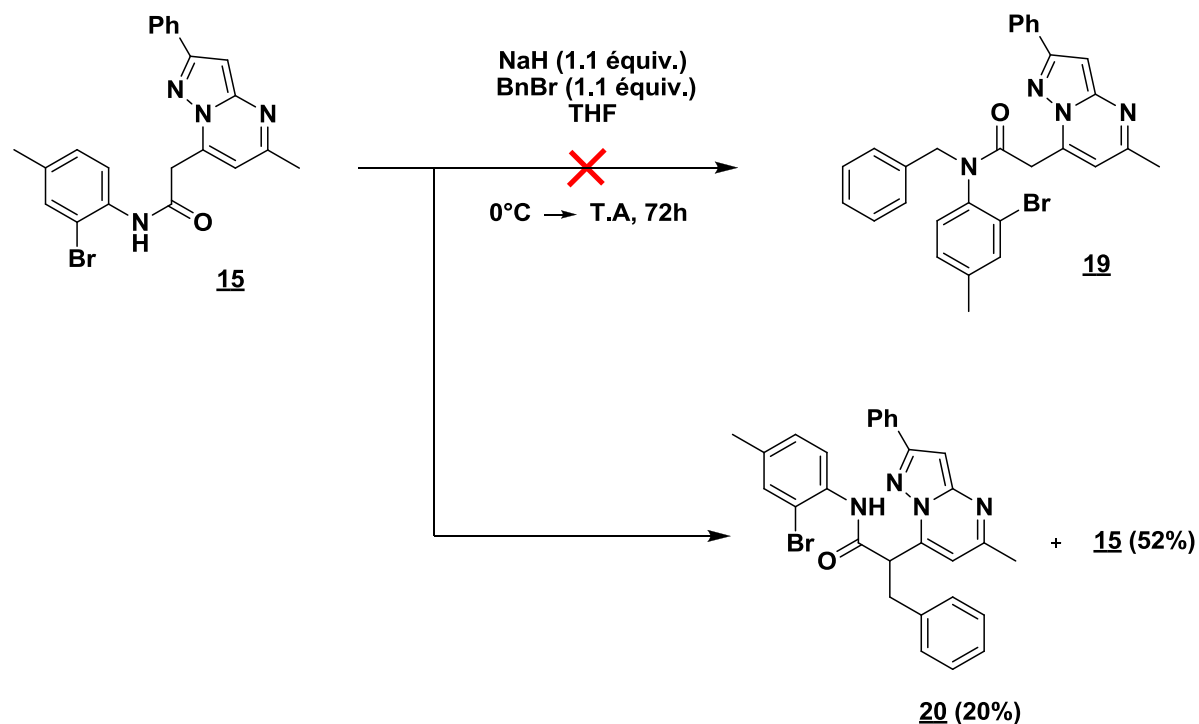


Schéma 44

A noter que le remplacement du bromure de benzyle soit par le chlorure de *para*-méthoxybenzyle, l'iodométhane, le chlorure de benzènesulfonyle ou le dicarbonate de di-*tert*-butyle n'a entraîné aucune amélioration puisque ces séquences n'ont conduit qu'à des produits de dégradation.

A mentionner que, l'utilisation du chlorométhylméthyléther (MOMCl)^{65c} s'est révélée sans intérêt puisque l'amide protégé **21** n'est pas obtenu. Seul le composé **22**, issu d'une double attaque du carbanion généré au départ de l'amide **15** sur le MOMCl, est isolé avec seulement 11% de rendement accompagné de produits de dégradation (schéma 45).

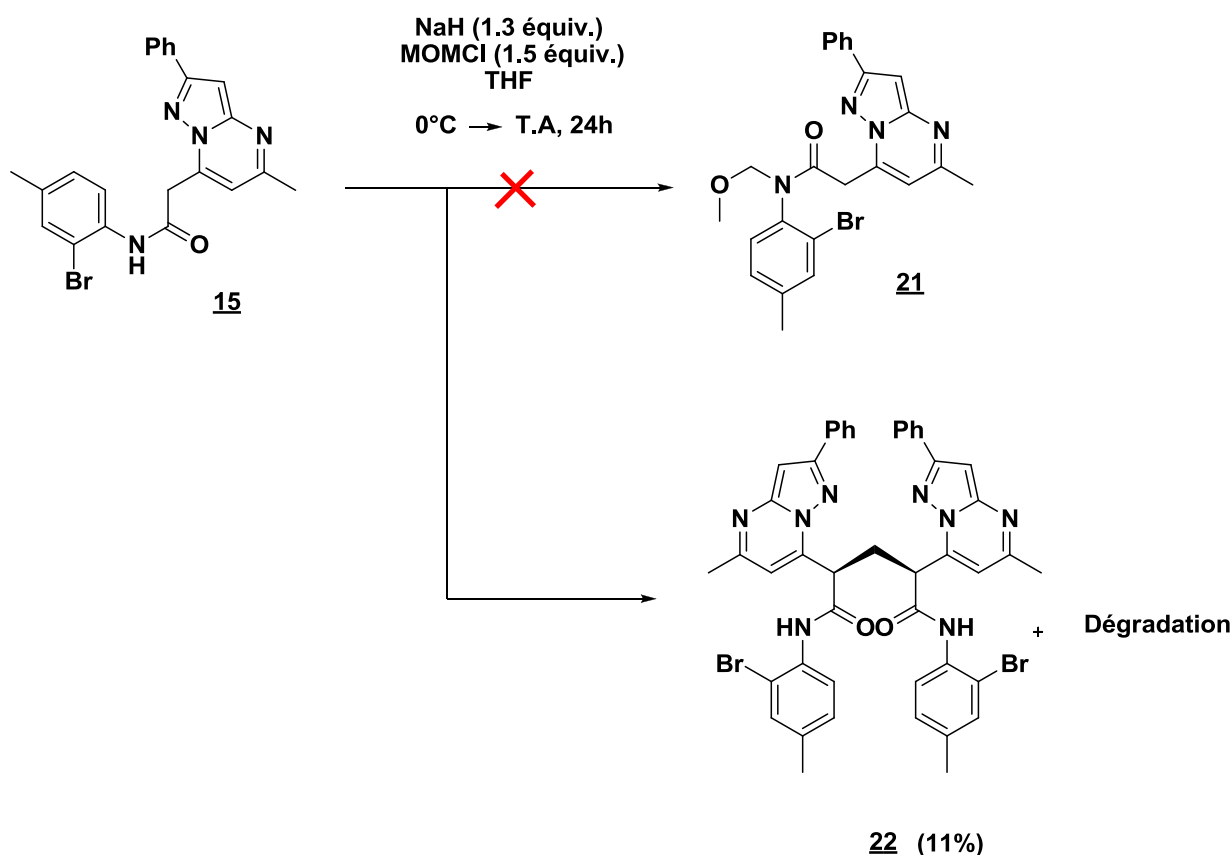


Schéma 45

Par la suite, et afin de préparer le dérivé **25** possédant comme motif protecteur l'entité *para*-méthoxybenzyle (schéma 45), nous avons adopté une autre voie de synthèse qui a débuté par la préparation de l'aniline bromé **24**. Cette dernière, une fois isolée, sera engagée dans une réaction de condensation avec le réactif **4b** en présence de triméthylaluminium au reflux de dichlorométhane (schéma 46).

Le composé **24**, synthétisé selon les conditions décrites sur les 2-chloroanilines et 3-amino-2-chloropyridines par McLaughlin et coll,⁷⁰ est isolé avec 71% de rendement (schéma 46). Cependant la condensation de **24** avec le composé **4b** n'a pas conduit au produit souhaité **25** car, même après 3 jours au reflux, la réaction ne connaît aucune évolution, les réactifs de départ étant intégralement récupérés (schéma 46).

⁷⁰ McLaughlin. M.; Palucki. M.; Davies. L. W. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3307.

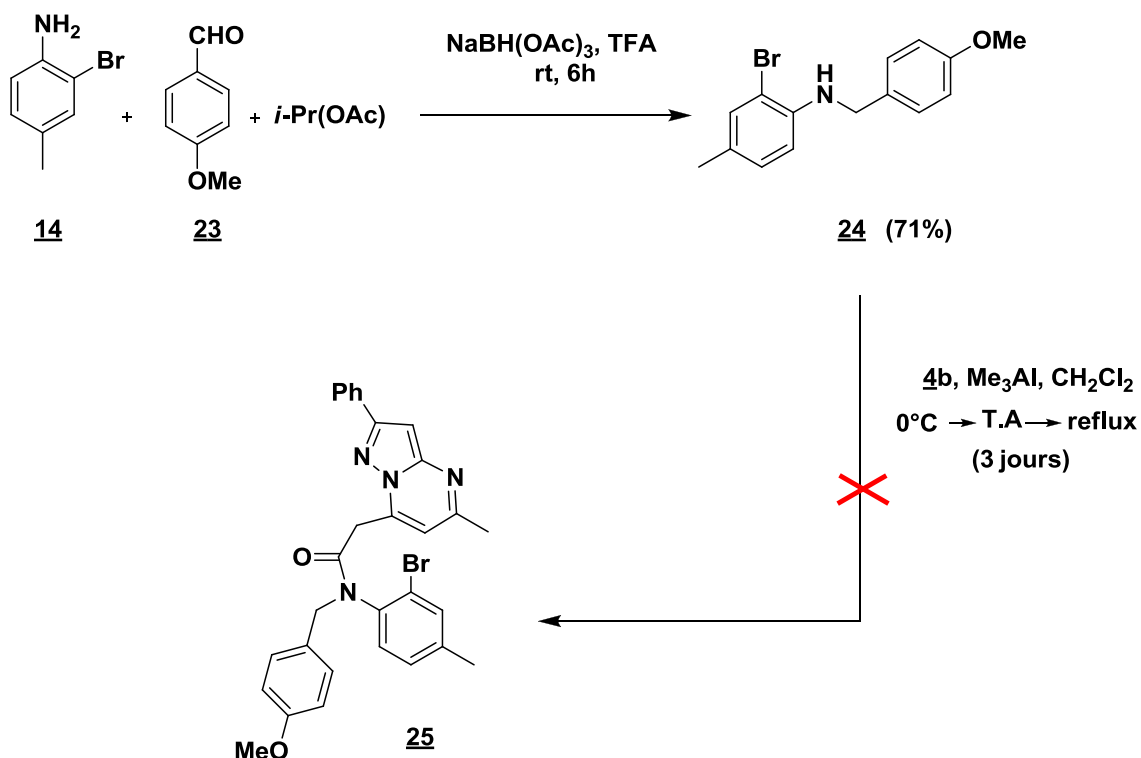


Schéma 46

Suite à cet échec, nous nous sommes tournés vers une autre séquence mettant en jeu, cette fois, le couplage peptidique entre l'acide **26** et l'amine **24**. Pour ce faire, nous avons cherché à préparer le dérivé **26** à partir du composé **4b** (schéma 47).

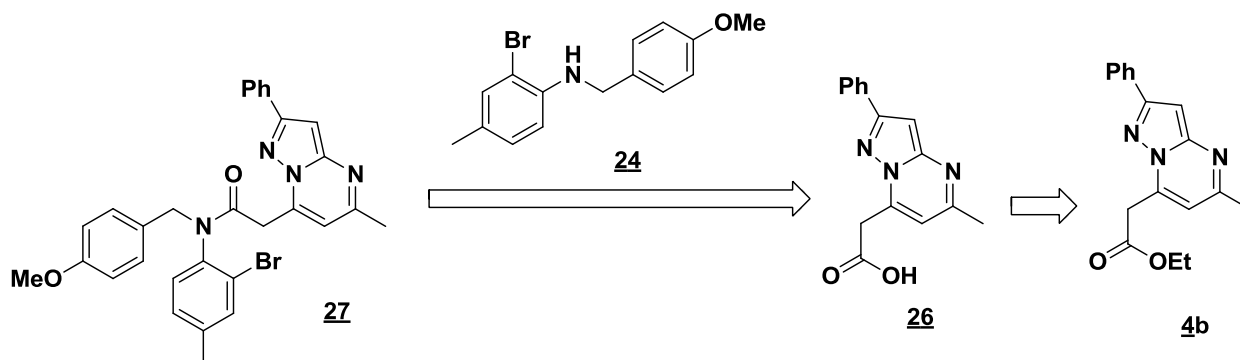


Schéma 47 : la rétrosynthèse

Malheureusement le produit **4b**, soumis aux conditions publiées par Joseph et coll.^{65b}, (1.2 équivalents de LiOH au reflux d'un mélange MeOH/H₂O pendant 2h), n'a pas fourni l'acide désiré **26**, puisque seul est isolé le produit diméthylé **5** issu de la décarboxylation avec 80% de rendement (schéma 48).

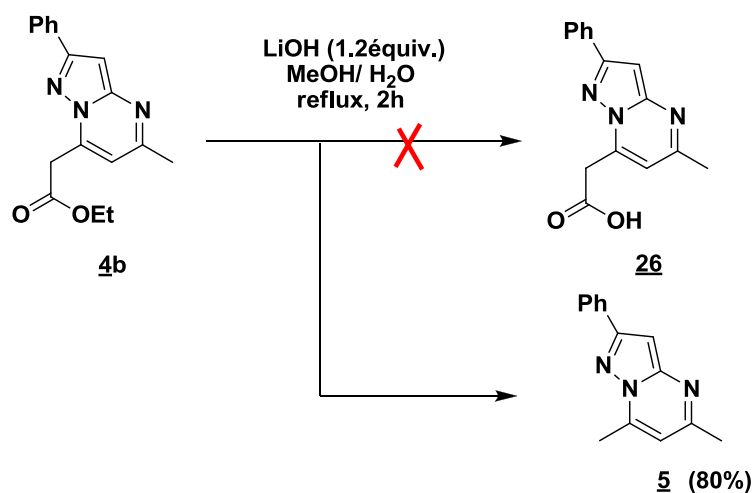


Schéma 48

De plus, l'utilisation de l'hydroxyde de lithium ou de la soude, quelle que soit la concentration de la solution, dans l'éthanol ou le méthanol à température ambiante n'a pas mené à l'acide voulu **26** puisque dès que nous acidifions la phase aqueuse, l'acide formé **28** se décarboxyle en conduisant ainsi au composé **5** (schéma 49).

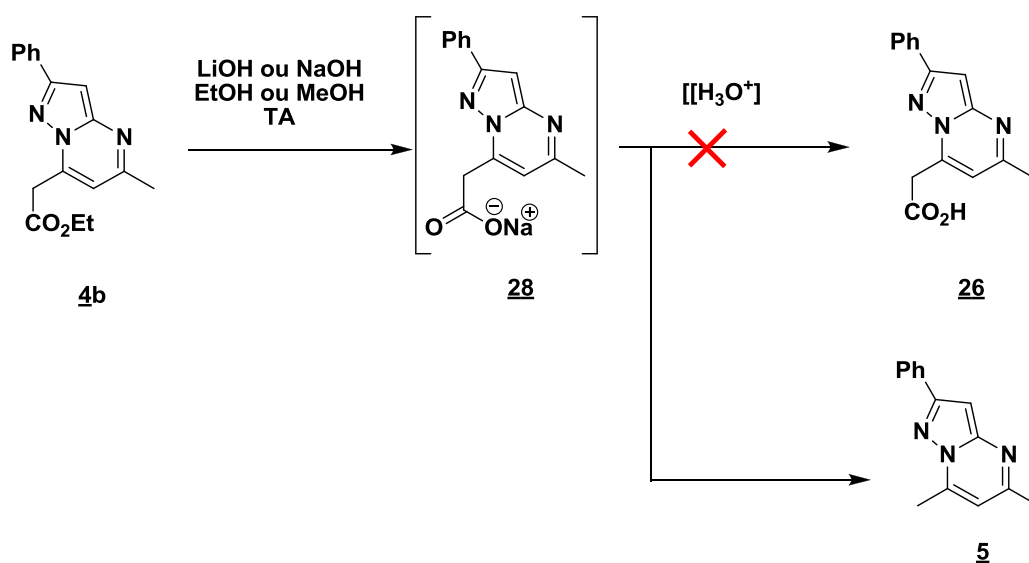


Schéma 49

Vu la grande fragilité de l'acide généré lors de l'acidification, nous avons décidé d'engager directement **28** dans une réaction avec un halogénure d'acyle tel que le chlorure d'oxalyle (COCl_2) pour synthétiser le chlorure d'acide **29** (schéma 49). Pour ce faire, nous avons traité le carboxylate de sodium **28** par 2 équivalents de (COCl_2) au sein du dichlorométhane à température ambiante pendant 3 heures. Après évaporation du solvant, le résidu a été engagé rapidement avec 1.1 équivalents du dérivé **24** en présence de 1.2 équivalents de triéthylamine dans le THF à température ambiante. Malheureusement cette méthode n'a donné aucun résultat, seule est observée la dégradation du chlorure d'acide **29** avec récupération de 93% de l'amine **24** (schéma 50).

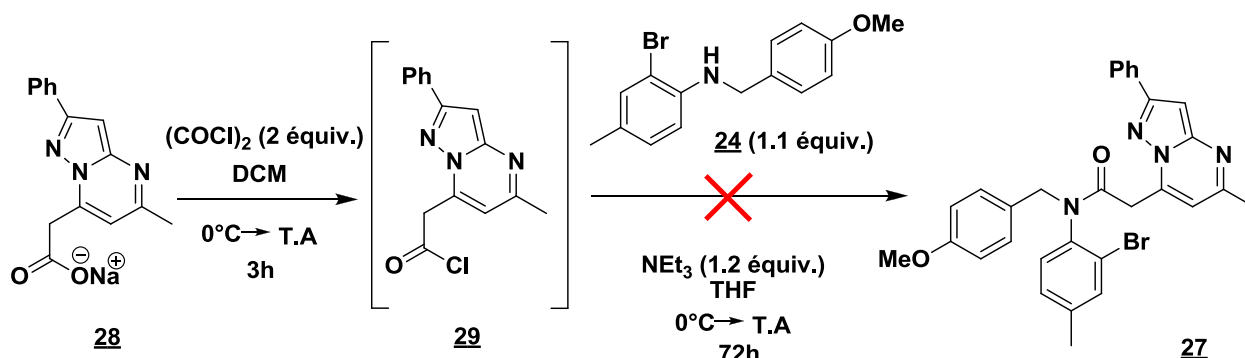


Schéma 50

Devant ces résultats décourageants et afin de substituer l'azote de l'amide **15**, nous avons tenté la réaction de C-N arylation directe d'un amide catalysée par le palladium en appliquant les conditions décrites par l'équipe de Buchwald.⁷¹

Nous avons envisagé la réaction du composé **15** avec un équivalent de bromobenzène **30**, en présence d'acétate de palladium(II) (1 mol%), de 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène (Xantphos) (1.5 mol%) et de 1.4 équivalents de carbonate de césium dans le 1,4-dioxane à 100°C. Cette séquence s'est révélée inadaptée puisque, même après 72 heures de réaction, l'amide protégé **31** n'est pas obtenu, seul le produit de départ **15** est isolé avec 21% de rendement accompagné de produits de dégradation (schéma 51).

⁷¹ Yin. J.; Buchwald. S. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1101.

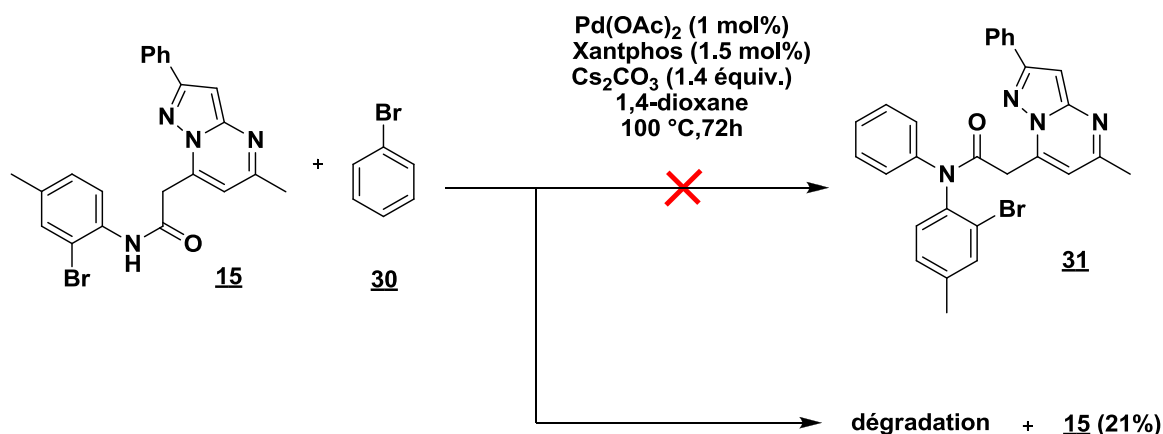


Schéma 51

A noter que les mêmes démarches ont été suivies sur l'isomère 5-éthoxycarbonylméthyl-7-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine **3b** (chapitre II, schéma 29 et 30) pour obtenir le composé **32**. Une fois encore, comme précédemment observée avec l'isomère **4b**, dans la mesure où toutes les tentatives ont échouées car les essais de protection de l'amide se sont également traduits par la dégradation du milieu réactionnel (schéma 52).

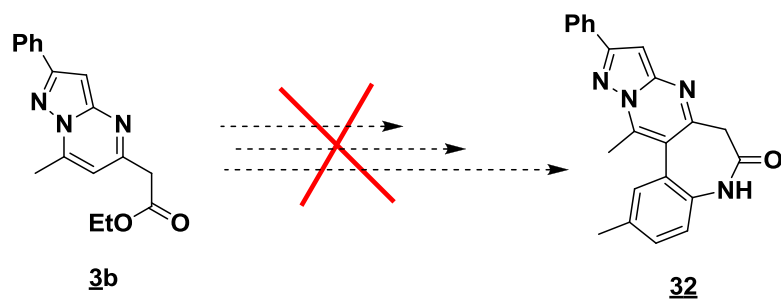


Schéma 52

III-Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons voulu accéder aux 5,7-dihydro-pyrazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-*d*]benzazépin-6-ones *via* une réaction d'arylation intramoléculaire pallado-catalysée, la stratégie envisagée étant basée sur la préparation de l'amide protégé **C** (schéma 39) suivie par l'engagement de ce dernier dans une cyclisation intramoléculaire pallado-catalysée. Cependant, tous nos essais pour synthétiser cet amide ont échoué. C'est pour cette raison que nous avons décidé de renoncer à cette synthèse en nous orientant vers la mise au point de nouvelles voies d'accès aux pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines polyfonctionnalisés *via*, cette fois, des réactions d'arylation intermoléculaires directes pallado-catalysées.

CHAPITRE IV:
ARYLATION DIRECTE PALLADO-CATALYSEE de
LA 5,7-DIMETHYL-2-PHENYLPYRAZOLO[1,5-
A]PYRIMIDINE

I- Arylation ou d'hétéroarylation directe catalysée par le palladium de la 5,7-diméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine

Comme nous l'avons déjà signalé dans le premier chapitre de ce mémoire, à notre connaissance, la réaction d'(hétéro)arylation directe pallado-catalysée au départ des pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines n'a pas fait l'objet, à ce jour, de publications dans la littérature.

Dans cette optique, nous avons orienté nos efforts vers l'application de cette séquence pour synthétiser des dérivés pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidiniques fonctionnalisés en position 3 (**III**) et ce, en une seule étape à partir de la pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine (**I**) (schéma 53).

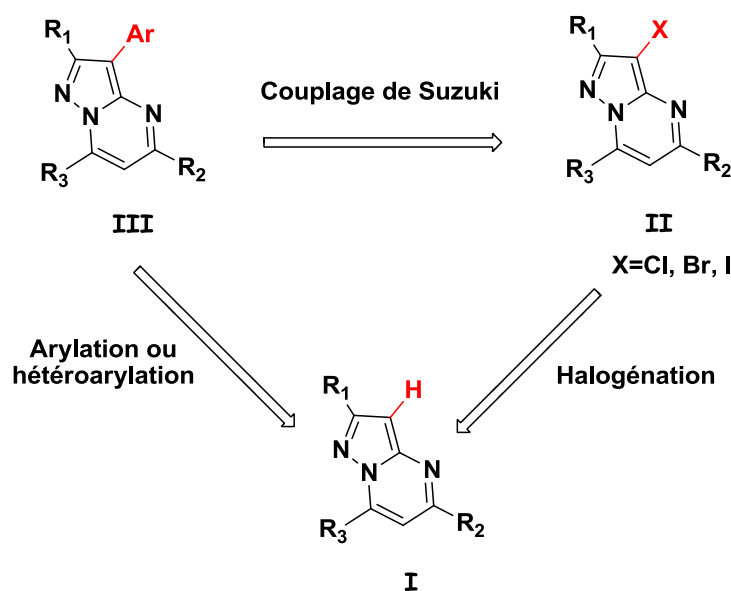


Schéma 53

Selon la littérature, la réalisation de ce type de fonctionnalisation nécessite le passage par l'intermédiaire halogéné sur le sommet 3 (**II**) qui est engagé dans un couplage de Suzuki^{15,33} pour former les pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines (**III**) (schéma 53).

I.1- Synthèse de la 5,7-diméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine

Le travail a débuté par la préparation du produit de départ **5** qui a été obtenu avec 72% de rendement *via* une réaction de condensation entre le 5-amino-3-phénylpyrazole **1** et l'acétylacétone au reflux de l'acide chlorhydrique (37%) pendant 10 heures (schéma 54).^{28g}

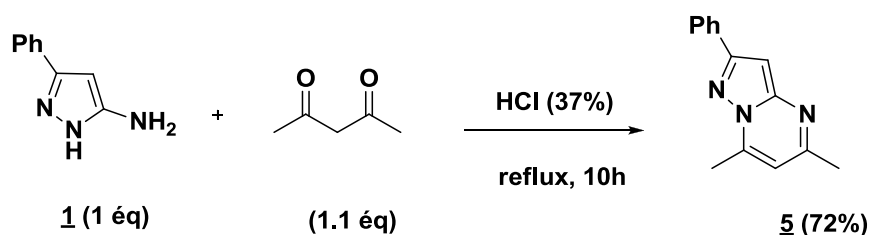


Schéma 54

I.2- Optimisation de la réaction de l'(hétéro)arylation directe pallado-catalysée sur la 5,7-diméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine

Nous avons commencé par l'optimisation de la réaction d'arylation catalysée par le palladium sur la 5,7-diméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine **5**. Pour ce faire, plusieurs conditions ont été testées (schéma 55, Tableau 6).

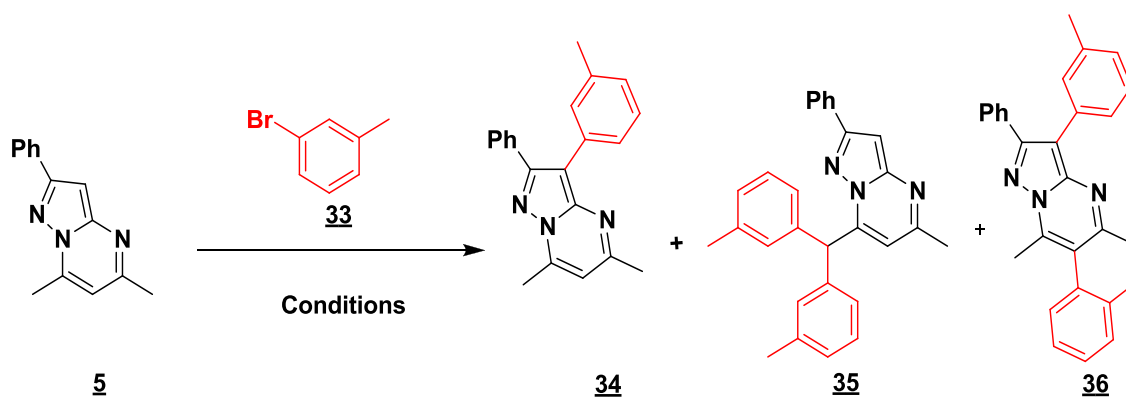


Schéma 55

Dans un premier temps, en s'appuyant sur les conditions déjà utilisées au sein du laboratoire, en série imidazo[1,2-*b*]pyridazinique,^{38v} nous avons envisagé la réaction du produit **5** avec 1.5 équivalents de 3-bromotoluène **33**, en présence d'acétate de palladium(II) (10 mol%) et de triphénylphosphine (20 mol%) dans le toluène à 110°C pendant 48 heures. Cette séquence donne, après purification, le produit désiré **34** avec un rendement de 53% (schéma 55, Tableau 6, entrée 1), le produit diarylé **36** étant isolé avec un rendement très faible de 2%.

Tableau 6 : Optimisation de la réaction d'arylation sur la 5,7-diméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine.

Entrée	Catalyseurs	Solvant	Base (2équiv.)	35 (équiv.)	t(h)	Rdts (%) ^(a) 34 / 35 / 36
1	10%Pd(OAc) ₂ /20% PPh ₃	Toluène	K ₂ CO ₃	1.5	48	53/-/2
2	10%Pd(OAc) ₂ /20% PPh ₃	Dioxane	K ₂ CO ₃	1.5	48	23/-/-
3	10%Pd(OAc) ₂ /20% PPh ₃	DMF	K ₂ CO ₃	1.5	48	5/-/-
4	10%Pd(OAc) ₂ /20% PPh ₃	DMA	K ₂ CO ₃	1.5	48	4/-/-
5	10%Pd(OAc) ₂ /20% PPh ₃	Toluène	KOAc	1.5	48	40/-/-
6	10%Pd(OAc) ₂ /20% PPh ₃	Toluène	Na ₂ CO ₃	1.5	48	8/-/-
7	10%Pd(OAc) ₂ /20% PPh ₃	Toluène	Cs ₂ CO ₃	1.5	48	5/27/-
8	10%Pd(OAc) ₂ /20% PPh ₃	Toluène	Cs ₂ CO ₃	2	48	6/46/-
9	10%Pd(OAc)₂/20% PPh₃	Toluène	Cs₂CO₃	2.5	24	Trace/50/-
10	10%Pd(OAc) ₂ /20% PPh ₃	Toluène	NaH	1.5	48	-/-/-
11	10%PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Toluène	K ₂ CO ₃	1.5	48	-/-/-
12	10%Pd(OH) ₂ /C	Toluène	K ₂ CO ₃	1.5	48	-/-/-
13	10%Pd(OH) ₂ /C	DMA	KOAc	3	24	14/-/-
14	10%Pd(OAc) ₂ /20% AsPPh ₃	Toluène	K ₂ CO ₃	1.5	48	22/-/-
15	10%Pd(OAc) ₂ /20% P ^t Bu ₃ HBF ₄	Toluène	K ₂ CO ₃	1.5	48	60/-/-
16	10%Pd(OAc)₂/20% P^tBu₃HBF₄	Toluène	K₂CO₃	2	48	62/-/-
17	10%Pd(OAc) ₂ /20% P ^t Bu ₃ HBF ₄	Toluène	K ₂ CO ₃	2	48	51 ^(b) /-/-

^(a) Rendement en produit isolé par chromatographie sur gel de silice. ^(b) Utilisation de Ag₂CO₃ (0.5 équiv.).

Suite à ce résultat fort encourageant, et dans le but d'améliorer le rendement de cette réaction, différentes conditions expérimentales ont été essayées. Pour ce faire, nous avons fait varier la nature du catalyseur, du ligand, du solvant ainsi que divers paramètres de la réaction. Les principaux résultats sont regroupés dans le tableau 6.

L'utilisation du dioxane, du DMF et du DMA comme solvant, n'a pas permis d'apporter une quelconque amélioration, le produit souhaité **34** étant isolé, respectivement, avec des rendements de 23%, 5% et 4% (Tableau 6, entrées 2-4).

En égard aux considérations précédées, nous avons décidé de poursuivre l'ensemble de nos essais dans le toluène en s'intéressant cette fois à l'étude du catalyseur. L'utilisation de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (Tableau 6, entrée 11) et Pd(OH)₂/C (Tableau 6, entrée 12) s'est révélée sans intérêt puisque le produit désiré n'est pas obtenu.

Par ailleurs lorsque la réaction est réalisée en présence du Pd(OH)₂/C dans les conditions de l'équipe de Fagnou⁷² (Tableau 6, entrée 13), le composé **34** est généré avec un rendement de seulement 14%. Ces études ont confirmé que le Pd(OAc)₂ est le catalyseur optimal pour cette séquence dans le toluène.

Nous avons décidé cette fois de reprendre notre étude en regardant l'influence de la nature tant de la base que du ligand. Le remplacement de PPh₃ par le P^tBu₃HBF₄⁷³ dans les conditions du premier essai (Tableau 6, entrée 1) conduit à une amélioration puisque le produit **34** est isolé avec un rendement de 60% (Tableau 6, entrée 15). A noter que l'augmentation de 1.5 à 2 équivalents du 3-bromotoluène n'amène qu'une très faible amélioration, le produit étant obtenu avec un rendement de 62% (Tableau 6, entrée 16).

Nous avons réutilisé les conditions de l'essai 1 mais, cette fois, en changeant la base. Le remplacement du carbonate de potassium par l'acétate de potassium ou le carbonate de sodium n'a entraîné aucune amélioration, bien au contraire puisque le dérivé recherché est isolé avec des rendements respectifs de 40 et 8% (Tableau 6, entrées 5-6). Lors de l'utilisation de l'hydru de sodium aucun produit n'est détecté (Tableau 6, entrée 10).

⁷² Parisien, M.; Valette, D.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7578.

⁷³ Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4295.

En revanche, le remplacement du carbonate de potassium par le carbonate de césium s'est traduit par la formation, avec 27% de rendement, d'un nouveau produit **35** diarylé sur le méthyle en position 7 au côté de seulement 5% du composé **34** souhaité (Tableau 6, entrée 7).

Face à ce résultat, et afin d'obtenir sélectivement le produit **35**, nous avons augmenté la quantité du bromotoluène **33** (Tableau 6, entrées 8-9). L'utilisation de 2.5 équivalents de **33** nous a permis d'atteindre notre but puisque le composé **35** est isolé avec un rendement de 50% (Tableau 6, entrée 9).

Les meilleures conditions pour synthétiser le produit diarylé **35** sont donc : acétate de palladium(II) (10 mol%) et PPh₃ (20 mol%) comme système catalytique, Cs₂CO₃ comme base au sein du toluène (Tableau 6, entrée 9), tandis que les conditions optimales pour obtenir le composé **34** requièrent l'utilisation de P^tBu₃HBF₄ comme ligand et K₂CO₃ comme base (Tableau 6, entrée 16).

La nature de la base influence la régiosélectivité de cette séquence. En présence du carbonate de potassium l'arylation a lieu sur le C(sp²). Par contre, avec une base plus forte et plus soluble dans le toluène telle que le carbonate de césium, la réaction se fait sur le C(sp³) situé en position 7 du système bicyclique du produit de départ **5**.

I.3- Réactivité de la 5,7-diméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine vis-à-vis des aryles bromés

Pour étudier le domaine d'application et connaître les limites de cette réaction, nous avons tenté de généraliser cette méthode à d'autres entités arylées bromées.

Les conditions déterminées pour l'obtention des composés **34** (Tableau 6, entrée 16) et **35** (Tableau 6, entrée 9) ont été appliquées à d'une série de pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines (Schémas 56-57, Tableaux 7-8).

Dans un premier temps, les conditions optimales pour l'arylation en position 3 ont été mises en œuvre au départ de la pyrazolopyrimidine **5** (schéma 56). Les résultats sont regroupés dans le tableau 7.

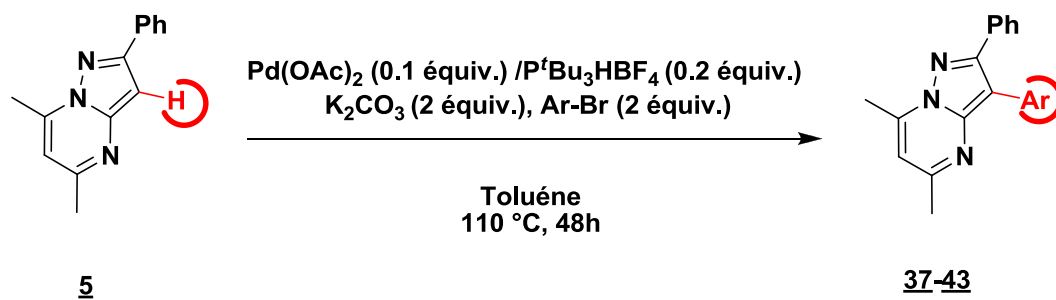
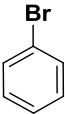
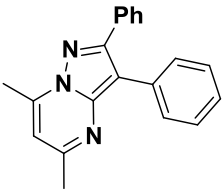
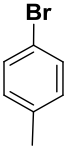
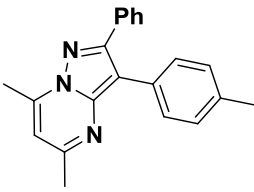
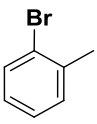
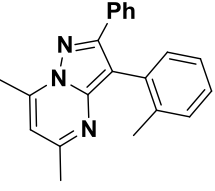
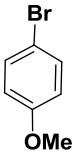
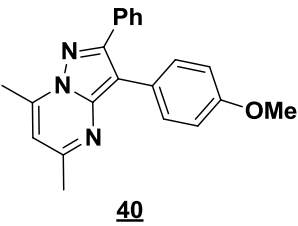
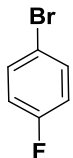
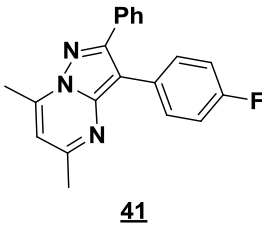
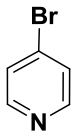
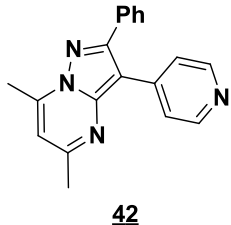
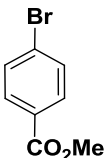
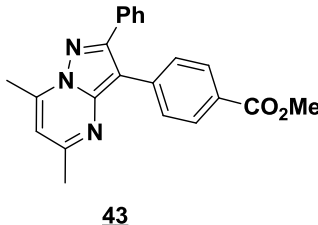


Schéma 56

Tableau 7: Généralisation de la réaction *Csp*²-arylation directe de la 5,7-diméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine **5**.

Entrée	Ar-Br	Produit	Rendement (%) ^(a)
1		 37	65
2		 38	61
3		 39	58

4		 40	78
5		 41	64
6		 42	43 55 ^b
7		 43	59

(^a) Rendement en produit isolé par chromatographie sur gel de silice. (^b) Utilisation de 3 équivalents de Ar-Br.

En examinant les résultats regroupés dans le tableau 7 nous constatons que les dérivés aryliques bromés diversement substitués par des groupements riches (Tableau 7, entrées 1-4) ou pauvres en électrons (Tableau 7, entrées 5-7) sont compatibles dans ce couplage. Nous mentionnons que la substitution en *ortho*, *méta* et *para* du dérivé bromé n'a aucune influence sur le rendement puisqu'elle permet d'aboutir aux produits souhaités avec des rendements similaires (Tableau 6, entrée 16 ; Tableau 7, entrées 2-3).

Concernant les groupements électro-donneurs, les rendements obtenus sont compris entre 58 et 78% (entrées 1-4). Le moins bon rendement est observé pour le 2-bromotoluène qui conduit au produit désiré

39 avec un rendement de 58% (entrée 3) ce qui est certainement lié à un problème d'encombrement stérique.

De même, les composés aryliques bromés possédant des groupements pauvres en électrons permettant l'accès aux dérivés souhaités avec des rendements variant entre 43 et 64% (entrées 5-7) sachant qu'une importante baisse de rendement étant observée lors de l'utilisation de la 4-bromopyridine ce qui nécessite l'augmentation de la quantité de ce dernier à 3 équivalents (entrée 6).

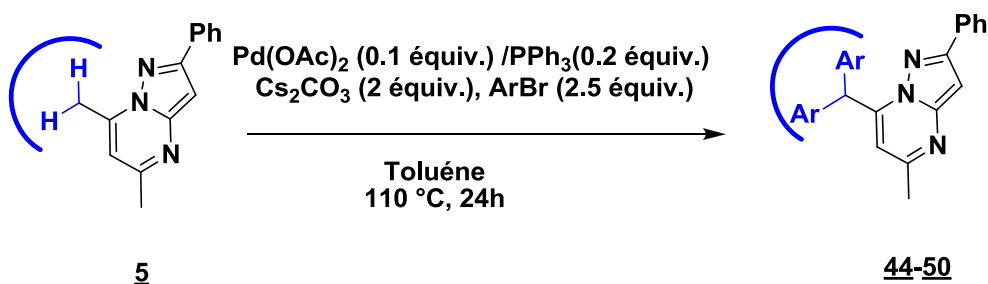


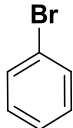
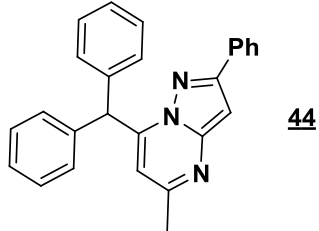
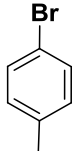
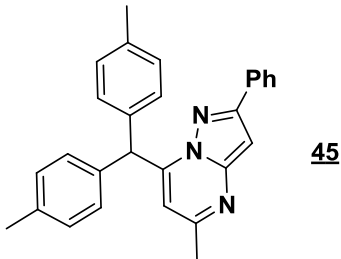
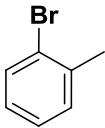
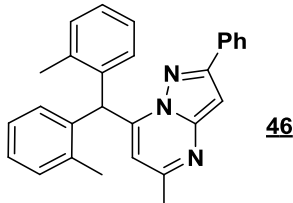
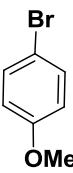
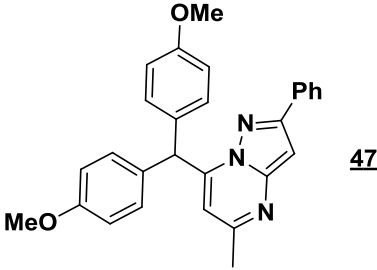
Schéma 57

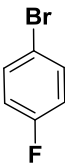
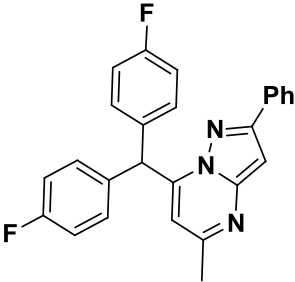
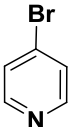
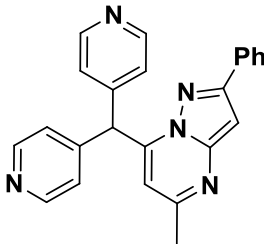
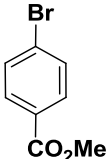
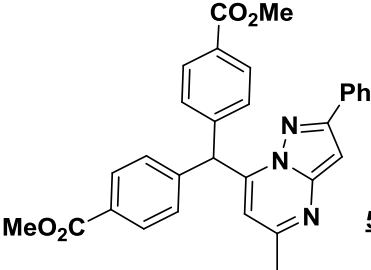
De même, les conditions mises en point pour la réaction de Csp^3 -arylation du méthyle situé sur le sommet 7 sont appliquées à d'autres composés aryliques bromés (schéma 57). L'examen du tableau 8 montre que le couplage est efficace avec les dérivés possédant des groupements riches (entrées 1-4) ou pauvres en électrons (entrées 5 et 7). Les produits désirés **44-50** sont isolés, après purification, avec des rendements oscillant entre 50-63%. Le meilleur rendement est obtenu quand un atome de fluor se trouve en position *para* sur le noyau bromophényle (entrée 5). De même que lors de la réaction d'arylation en position 3, les dérivés bromés substitués en *ortho*, *méta* et *para*, sont compatibles dans ce couplage (Tableau 6, entrée 9 ; Tableau 8, entrées 2-3).

Cependant, aucun produit d'arylation n'a été détecté lors de l'utilisation de la 4-bromopyridine, seul le produit départ étant récupéré (Tableau 8, entrée 5). Ce résultat peut s'expliquer par la formation d'un pallado-cycle stable, incapable de participer à la réaction, similaire à celui décrit par l'équipe de Fagnou.⁷⁴ Les principaux résultats de cette étude sont regroupés dans le tableau 8.

⁷⁴ (a) Schipper, D.J.; Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 3155. (b) Fox, J. M.; Huang, X.; Chieffi, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 1360. (c) Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 234.

Tableau 8: Généralisation de la réaction de Csp^3 -arylation directe de la 5,7-diméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine 5.

Entrée	Ar-B	Produit	Rendement (%) ^(a)
1		 <u>44</u>	57
2		 <u>45</u>	55
3		 <u>46</u>	51
4		 <u>47</u>	53

5			63
6			—
7			50

^(a)Rendement en produit isolé par chromatographie sur gel de silice.

I.4-Etude par rayons X des composés 34, 44 et 45

La structure des composés 34, 44 et 45 a été confirmée par diffraction des rayons X. La méthode utilisée est la cristallisation par évaporation lente. Les diagrammes ORTEP montrent que les structures sont bien celles que nous avons envisagées lors nos études spectrales de ces composés (figures 20-22). Dans les tableaux 9-10 sont réunies les données cristallographiques de ces derniers, les conditions des mesures et les résultats issus des affinements.

Figure 20 : Présentation ORTEP du composé **34**.

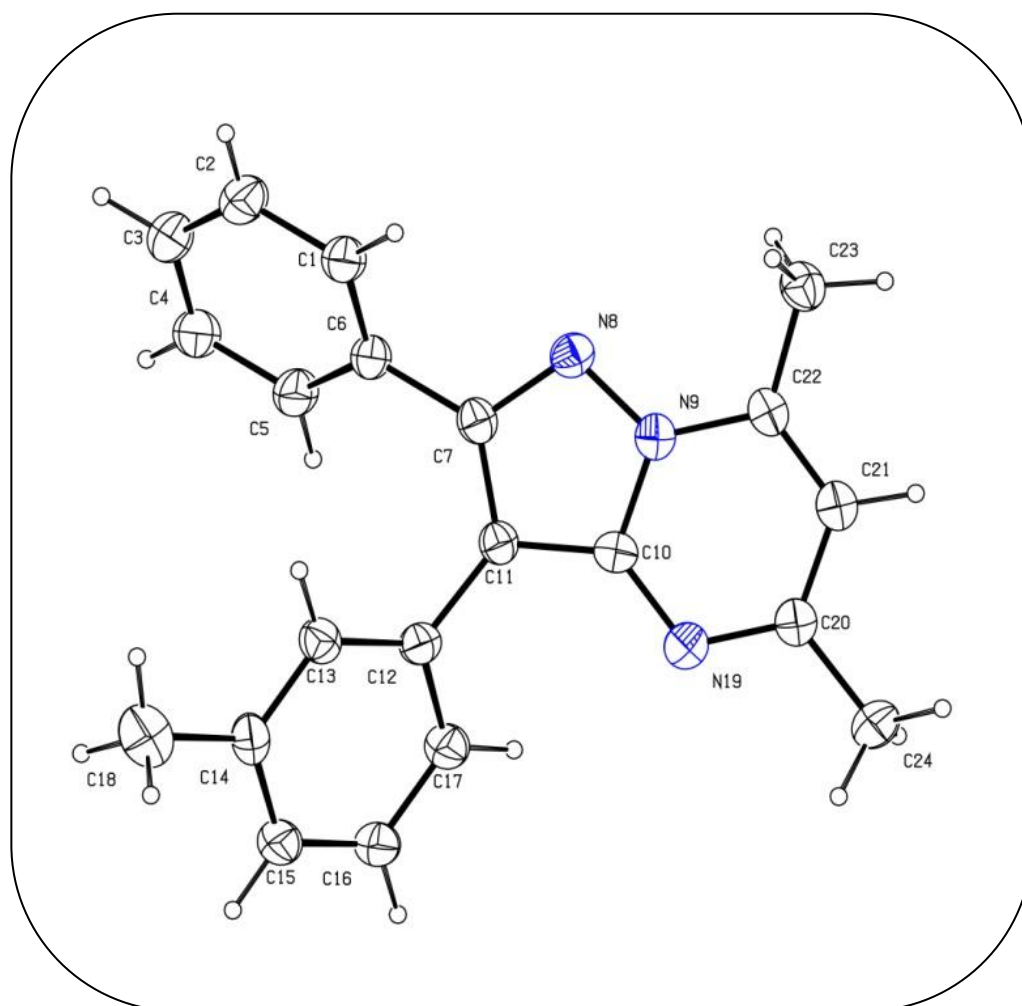


Tableau 9 : Les données cristallographiques du composé 34

Caractéristiques	Composé <u>34</u>
Formule brute	C ₄₂ H ₃₈ N ₆
Masse moléculaire (g.mol ⁻¹)	626.78
Densité calculée (g.cm ⁻³)	1.221
Coefficient d'absorption (mm ⁻¹)	0.568
Dimensions du cristal (mm)	0.15 x 0.15 x 0.10
Système cristallin	Monoclinique
Groupe spatial	C 2/c
Nombre de motif par maille Z	4
Paramètres cristallins	a = 28.084(3) Å b = 7.0344(8) Å c = 18.9348(18) Å α = 90° β = 114.27(4)° γ = 90°
Volume	V = 3409.8(6) Å ³
Conditions de mesure	
Température (K)	193(2)
Angle (°)	6.53 à 72.82°
Réflexions mesurées	22755
Conditions d'affinement	
Réflexions indépendantes	3212 [R (int) = 0.1085]
F (000) (e ⁻ /maille)	1328
Facteur de reliabilité R (facteur d'accord)	R ₁ = 0.1152, wR ₂ = 0.1052

La représentation ORTEP du composé 34 nous indique clairement que l'arylation a été réalisée en position 3 du produit de départ 5 (figure 20). Concernant les composés 44 et 45, leur diagramme ORTEP montre sans ambiguïté que l'arylation s'effectue sur le méthyle situé sur le sommet 7 et non sur celui positionné en 5 (figures 21-22).

Figure 21 : Présentation ORTEP du composé **44**

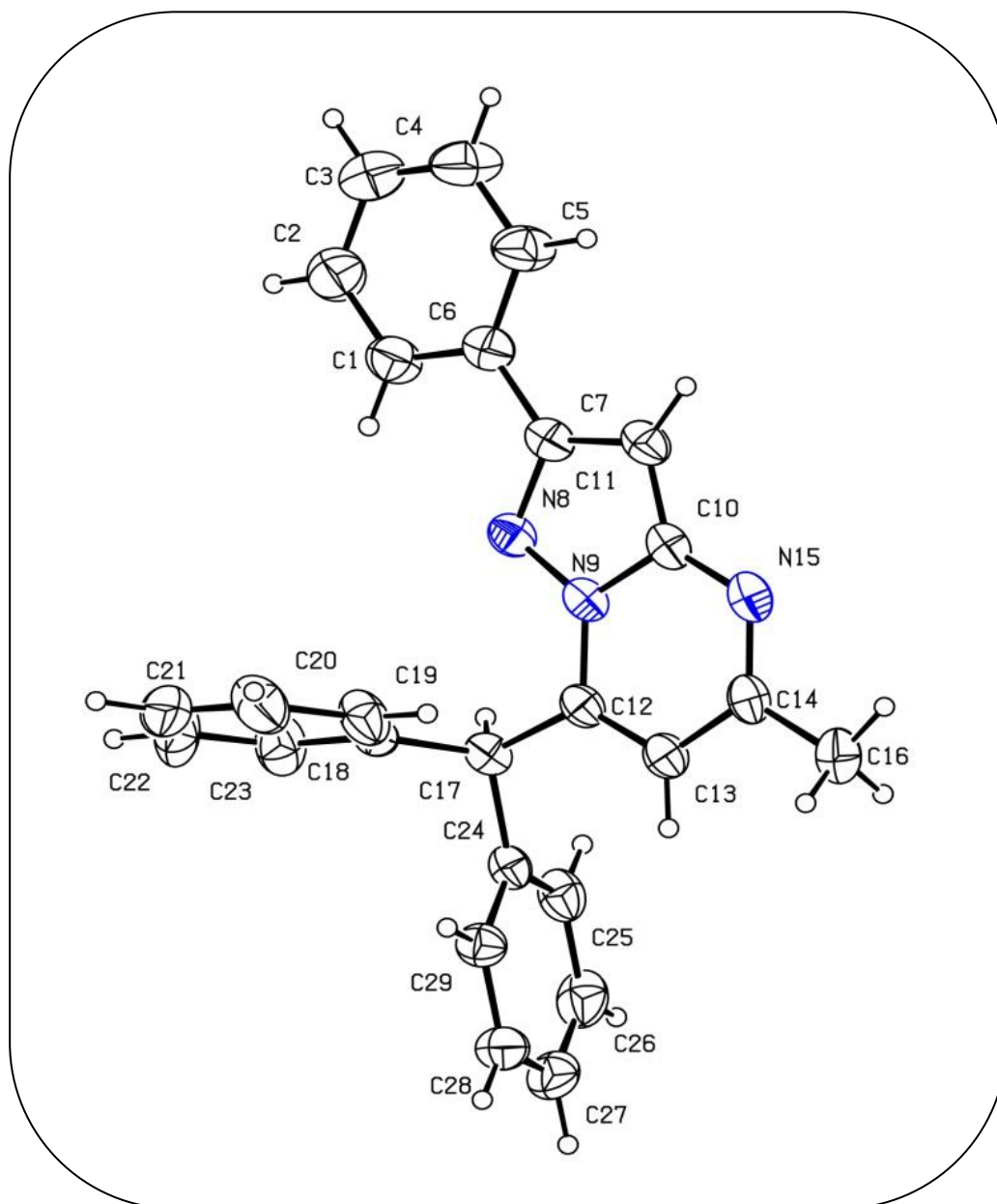


Figure 22 : Présentation ORTEP du composé 45

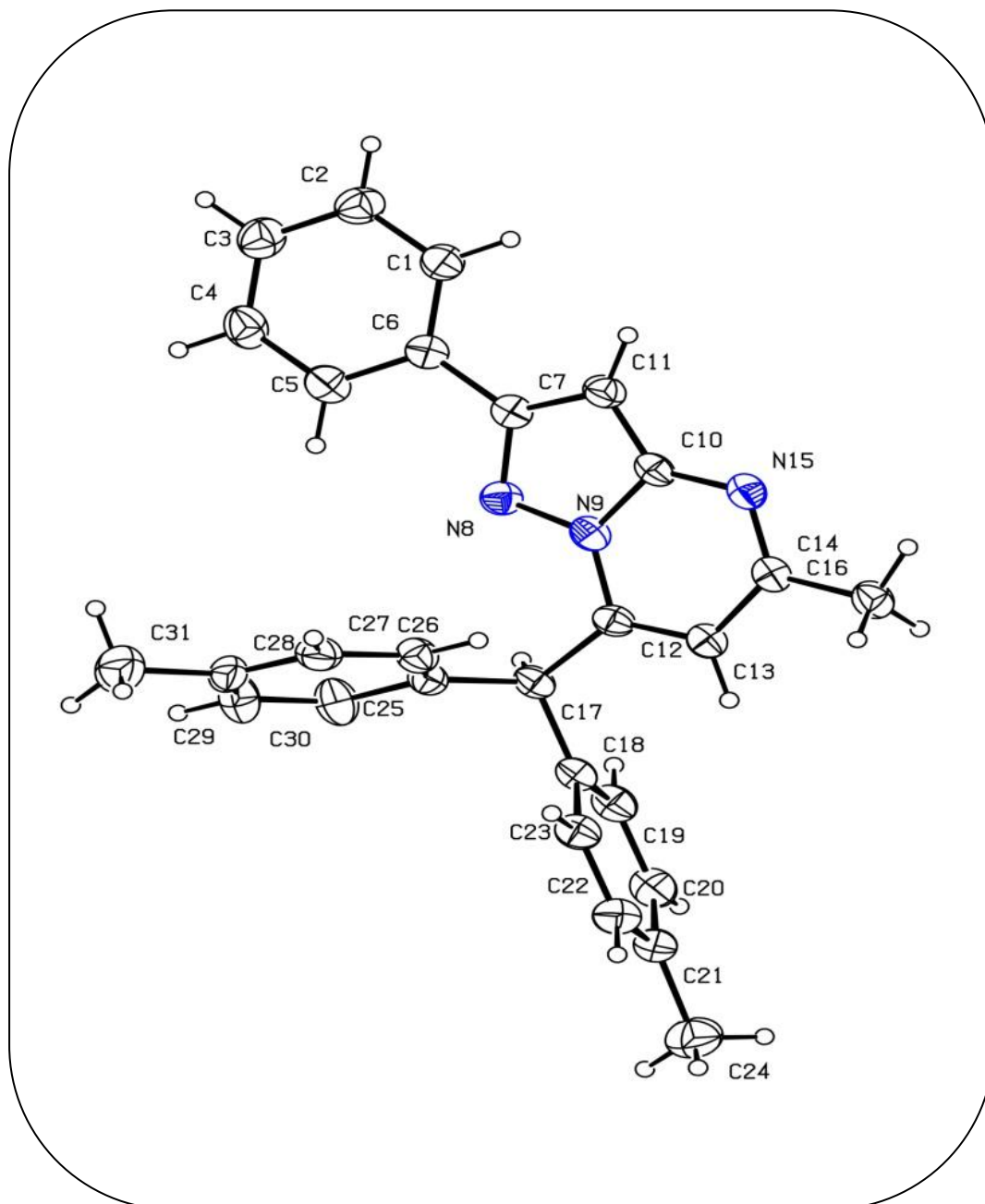


Tableau 10: Les données cristallographiques des composés **44** et **45**

Caractéristiques	Composé 44	Composé 45
Formule brute	C ₂₆ H ₂₁ N ₃	C ₂₈ H ₂₅ N ₃
Masse moléculaire (g.mol ⁻¹)	375.46	403.51
Densité calculée (g.cm ⁻³)	1.222	1.199
Coefficient d'absorption (mm ⁻¹)	0.563	0.546
Dimensions du cristal (mm)	0.10 x 0.15 x 0.18	0.20 x 0.15 x 0.10
Système cristallin	Monoclinique	Monoclinique
Groupe spatial	P 21/c	P 21/c
Nombre de motif par maille Z	4	4
Paramètres cristallins	a = 28.084(3) Å b = 7.0344(8) Å c = 18.9348(18) Å α = 90° β = 114.27(4)° γ = 90°	a = 9.4167(11) Å b = 21.177(2) Å c = 11.2365(12) Å α = 90° β = 94.092(8)° γ = 90°
Volume	V = 2040.0(7) Å ³	V = 2235.0(4) Å ³
Conditions de mesure		
Température (K)	293(2)	173(2)
Angle (°)	5.08 à 68.94°	4.70 à 72.07°
Réflexions mesurées	3782	31520
Conditions d'affinement		
Réflexions indépendantes	3782 [R (int) = 0.0000]	4221 [R (int) = 0.0903]
F (000) (e ⁻ /maille)	792	792
Facteur de reliabilité R (facteur d'accord)	R ₁ = 0.0584, wR ₂ = 0.1664	R ₁ = 0.1141, wR ₂ = 0.1224

I.5- Mécanisme réactionnel

Comme nous l'avons souligné dans le premier chapitre, la séquence d'arylation ou d'hétéroarylation directe pallado-catalysée peut s'effectuer, d'après la littérature, selon quatre grandes voies mécanistiques qui sont : une substitution électrophile aromatique (S_EAr), une séquence de métallation-déprotonation concertée (CMD), une procédure de déprotonation-transmétallation, ou

encore une carbopalladation de type Heck. Cependant, chacun de ces quatre mécanismes implique des facteurs intrinsèques (effets électroniques et acidité des protons), et extrinsèques (solvant, influence et force de la base) qui leur sont propres.

Mécanistiquement, le processus de la métallation-déprotonation concertée^{43a-b,50,51,74a,75} se trouve être le plus logique pour expliquer la formation des composés **34** et **37-43**. Le mécanisme proposé, illustré au schéma 58, met l'accent sur le rôle du carbonate de potassium qui agit comme un élément clé dans l'état de transition CMD **[II]** en générant l'intermédiaire **[III]**, lequel peut subir une élimination réductrice menant, simultanément, à la formation du produit souhaité et à la régénération du catalyseur.

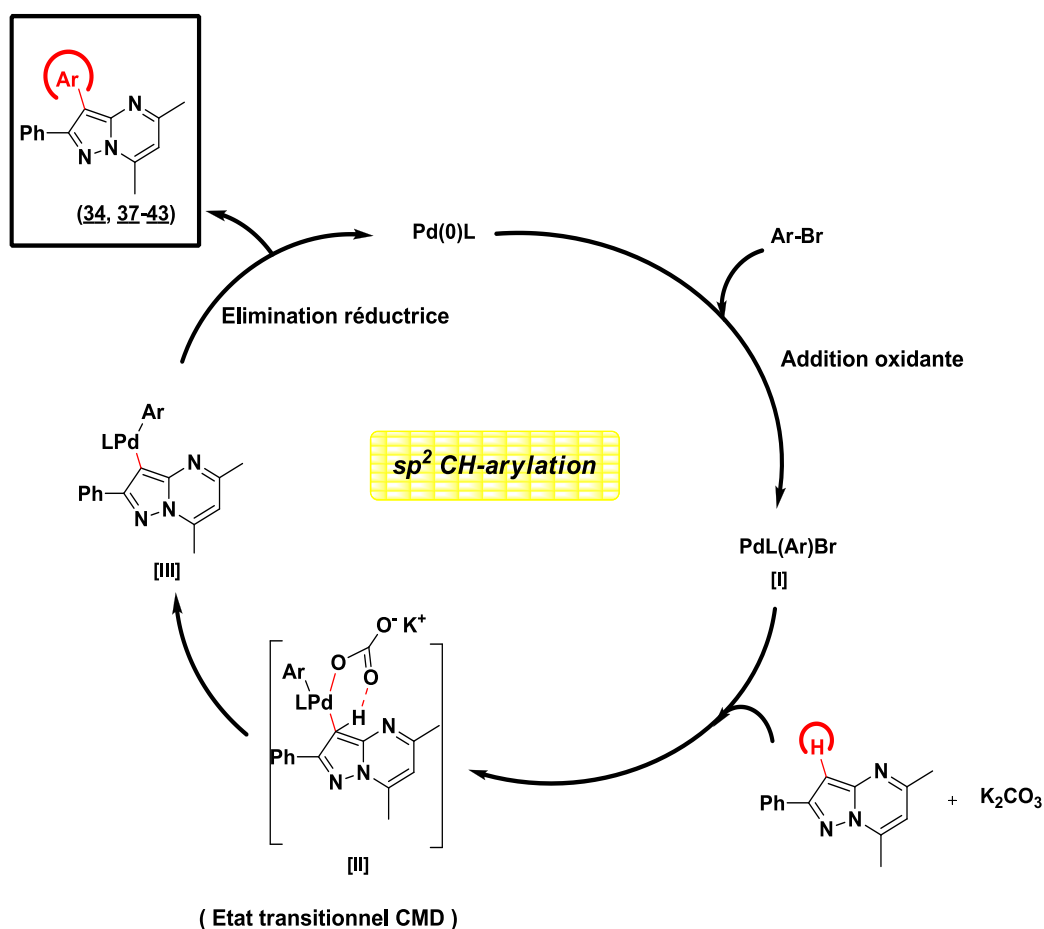


Schéma 58 : Mécanisme réactionnel pour la C-H arylation au niveau du Csp².

⁷⁵ (a) I. Ozdemir, S. Demir, B. Cetinkaya, C. Gourlaouen, F. Maseras, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1156. (b) L. Ackermann, R. Vicente, A. Althammer, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2299. (c) D. L. Davies, S. M. A. Donald, O. Al-Duaij, S. A. Macgregor, M. Polleth, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4210.

En revanche, la formation des composés **35** et **44-50** peut être expliquée selon le mécanisme illustré ci-dessous (schéma 59), dans lequel nous supposons que la réaction d'arylation se fait selon un mode d'activation similaire à celui rapporté par l'équipe de Fagnou.^{50,51,74a} Cette voie mécanistique dépend, d'une part, de l'acidité des hydrogènes du méthyle situé sur le sommet 7, et d'autre part, de la présence d'une base capable de déprotoner telle que le carbonate de césium qui fait preuve, de surcroît, d'une bonne solubilité dans le toluène. En outre, la régiosélectivité de cette réaction peut aussi être due à l'effet directeur de l'atome d'azote (N₁) qui chélate préférentiellement le complexe palladié **[I]** issu de l'addition oxydante pour former après déprotonation l'intermédiaire **[II]**, lequel peut subir une élimination réductrice menant à l'intermédiaire **[III]** qui réagit rapidement dans le cycle catalytique, en raison de la forte acidité de son méthyle monoarylé, pour conduire après une élimination réductrice aux produits souhaités (**schéma 59**).

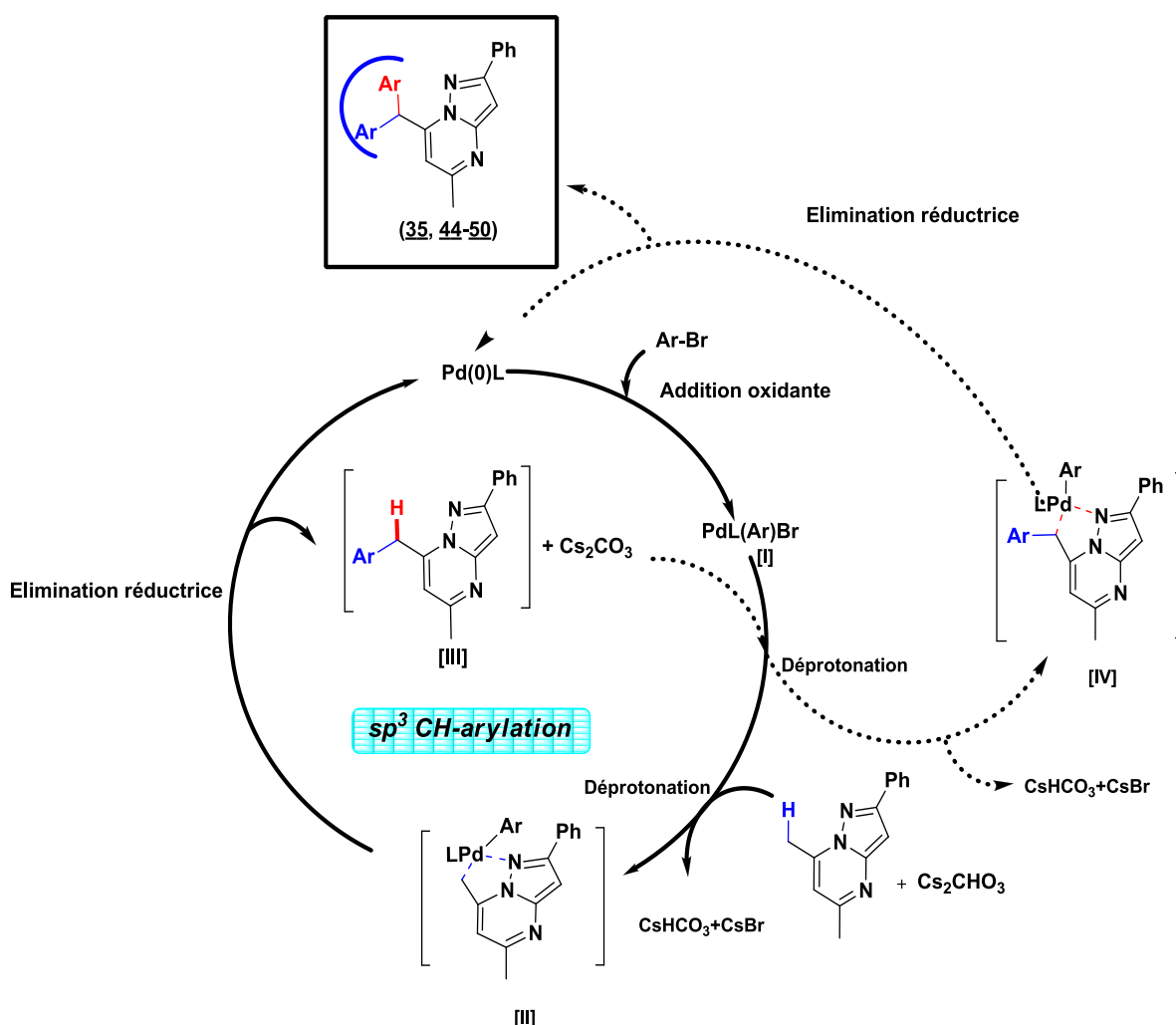


Schéma 59 : Mécanisme réactionnel proposé pour la C-H arylation au niveau du C^{sp3}.

I.6-Etude de l'incorporation de deutérium dans le composé **5** au moyen d'hydroxyde de potassium dans un mélange de dioxane/D₂O.

Afin d'étayer la voie mécanistique proposée pour la formation des produits **35** et **44-50**, nous avons décidé d'étudier l'acidité des hydrogènes du méthyle en position 7 et ce, *via* l'incorporation de deutérium sur le composé **5** par traitement de ce dérivé avec de l'hydroxyde de potassium dans un mélange dioxane/D₂O (schéma 60).

Les spectres RMN du proton du mélange réactionnel après, respectivement, 1h et 2h de réaction ont clairement prouvé que l'incorporation de deutérium a lieu très majoritairement sur le méthyle en position 7 (figure 23). Ces résultats ont été confirmés par une analyse spectroscopique de masse à haute résolution (HRMS) (figure 24). Cette dernière montre qu'après une heure de réaction, 39% de deutérium sont incorporés sur le groupement méthyle en position 7 contre seulement 8% sur le sommet 5. Ces taux augmentent en fonction du temps, puisque, après deux heures, 56% d'incorporation de deutérium sont constatés sur le méthyle en position 7 contre 19% pour la position 5, les ratios restant cependant similaires. Les principaux résultats ont rassemblés dans le tableau 11.

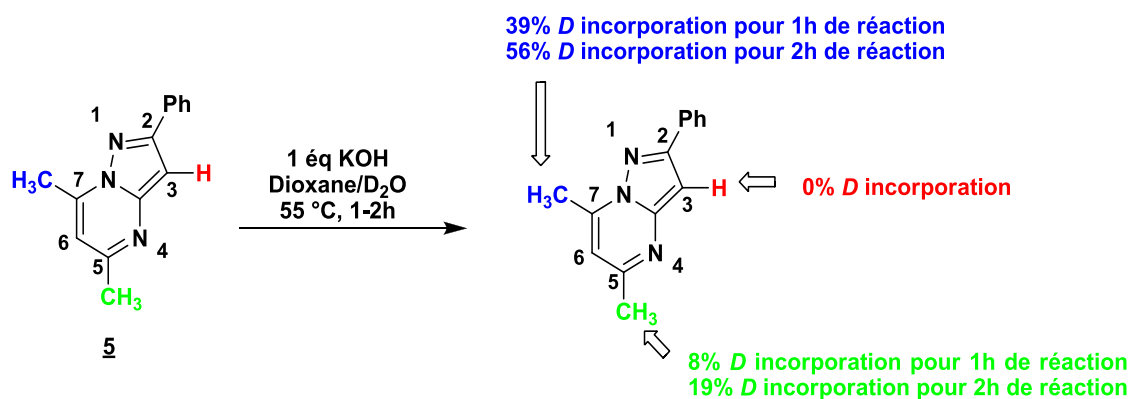


Schéma 60

A noter que, selon le spectre RMN du proton du composé **5**, aucune incorporation de deutérium n'a été constaté en position 3 ce qui exclut le mécanisme par déprotonation-transmétallation pour la réaction d'arylation sur ce site. Ce résultat constitue une possible confirmation de l'hypothèse du mécanisme CMD pour expliquer la formation des composés **34** et **37-43**.

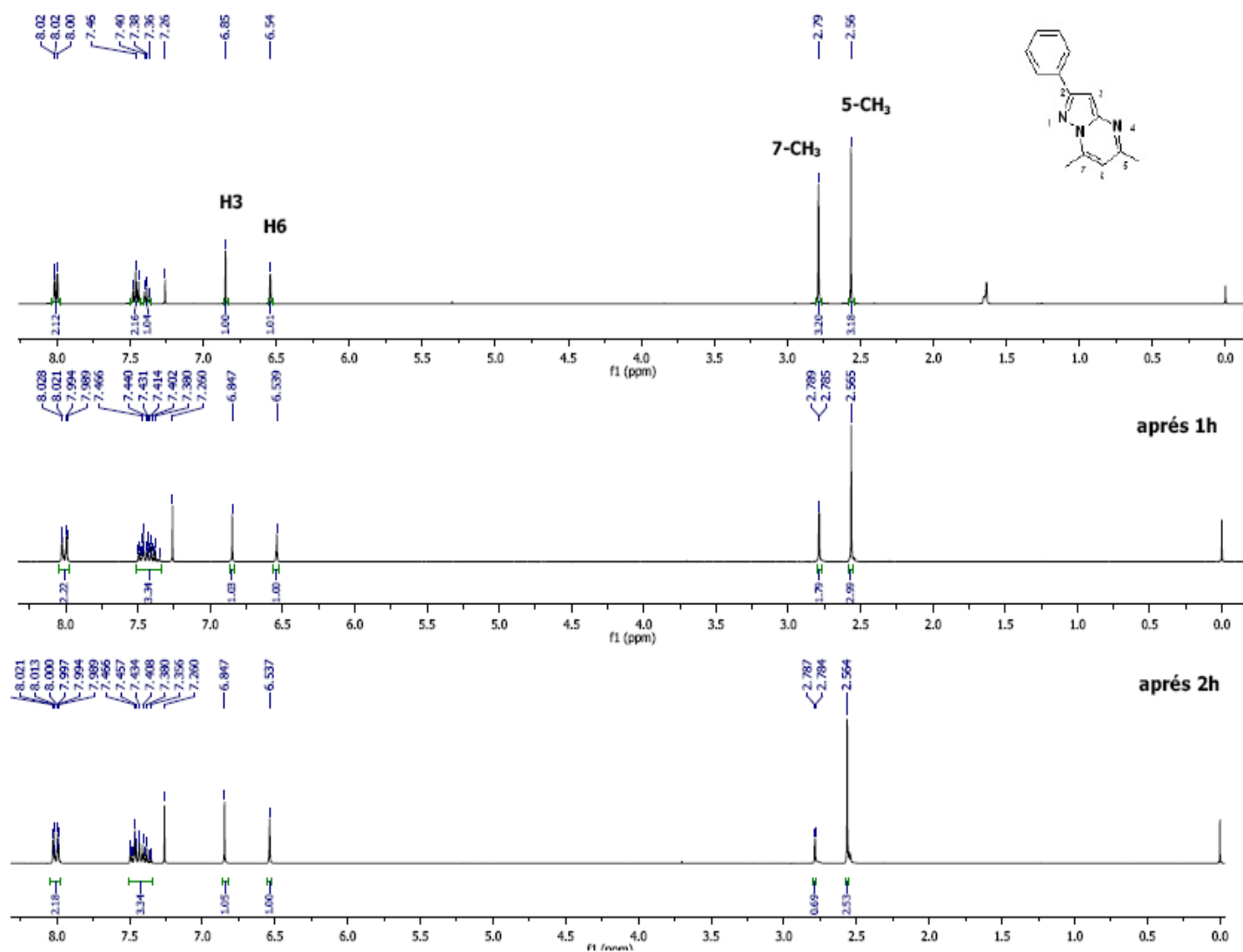


Figure 23 : Spectres RMN ^1H du composé **5** avant et après échange à l'eau lourde

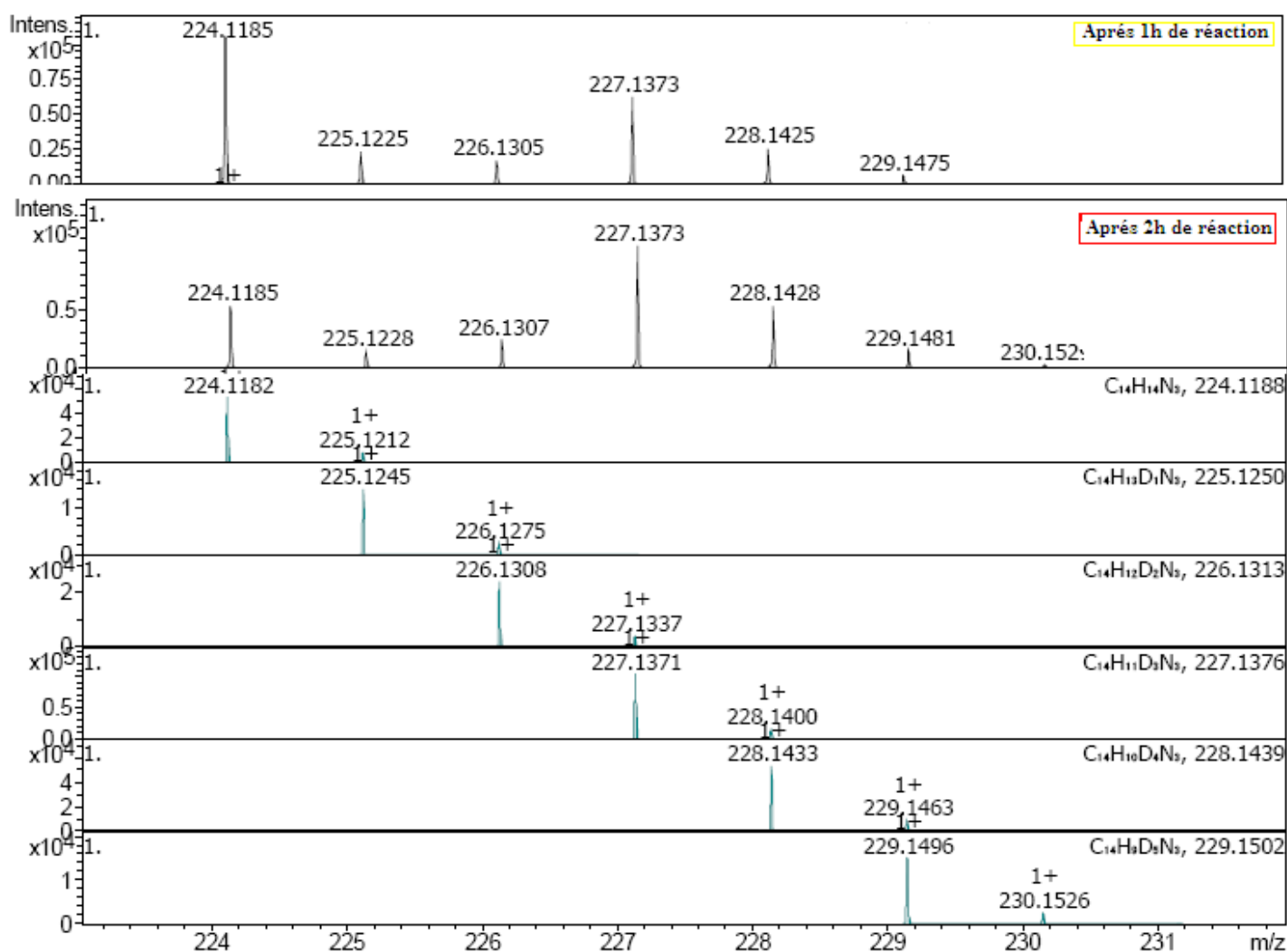


Figure 24

Tableau 11 : Données spectroscopiques de masse (HRMS) lors de la réaction d'incorporation de deutérium sur le composé 5.

	Intensité (%)	
	Après 1heure de réaction	Après 2 heures de réaction
$C_{14}H_{13}N_3$	52	24
$C_{14}H_{12}N_3D$	3	2
$C_{14}H_{11}N_3D_2$	7	10
$C_{14}H_{10}N_3D_3$	29	44
$C_{14}H_9N_3D_4$	7	16
$C_{14}H_8N_3D_5$	1	3

II-Conclusion

Nous avons développé une nouvelle voie de synthèse très facile à la mise en œuvre permettant l'arylation ou hétéroarylation régiosélective tant en position 3 que sur le méthyle situé sur le sommet 7 de la 5,7-diméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine **5**. A notre connaissance, ce travail constitue la première étude d'arylation directe pallado-catalysée réalisée sur cette série hétérocyclique.

Nous avons démontré que la régiosélectivité sur le méthyle localisé sur le sommet 7 est due à la combinaison, d'une part, de la relative acidité des hydrogènes qui le constitue, la présence d'une base telle que le carbonate de césium s'avérant capable de réaliser la déprotonation et, d'autre part, du possible effet directeur de l'atome d'azote situé en position 1 du système hétérocyclique **5**.

Par ailleurs, l'emploi de carbonate de potassium a permis la formation des dérivés pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinique, cette fois arylés en position 3 et ce, *via* un mode d'activation par métallation-déprotonation concerté.

De surcroît, cette séquence apparaît comme un moyen efficace d'accès à une bibliothèque de 3-(hétéro)aryl-5,7-diméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines (**34**, **37-43**) et de 5-méthyl-7-(di-(hétéro)aryl)-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines (**35**, **44-50**) .

CHAPITRE V:

SYNTHESE DE PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDINES SUBSTITUEES EN POSITION 7 PAR DES MOTIFS BENZyliQUES VIA UNE PROCEDURE « ONE-POT » SOUS IRRADIATION MICRO- ONDE

I-Introduction

Les résultats obtenus lors du précédent chapitre ont montré que la 5,7-diméthyl-2-phényl-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine **5** peut être fonctionnalisée régiosélectivement tant en position 3 (**I**) que sur le méthyle situé sur le sommet 7 (**II**) au moyen d'une réaction d'arylation directe pallado-catalysée. En revanche, lors de cette étude aucune trace du produit monoarylé (**III**) n'a été détectée (schéma 61).

Désireux d'accéder à ces dérivés, nous avons dédié ce chapitre au développement d'une nouvelle voie de synthèse des pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines fonctionnalisées en position 7 par des motifs benzyliques (**III**) et ce, *via* des réactions pallado-catalysées.

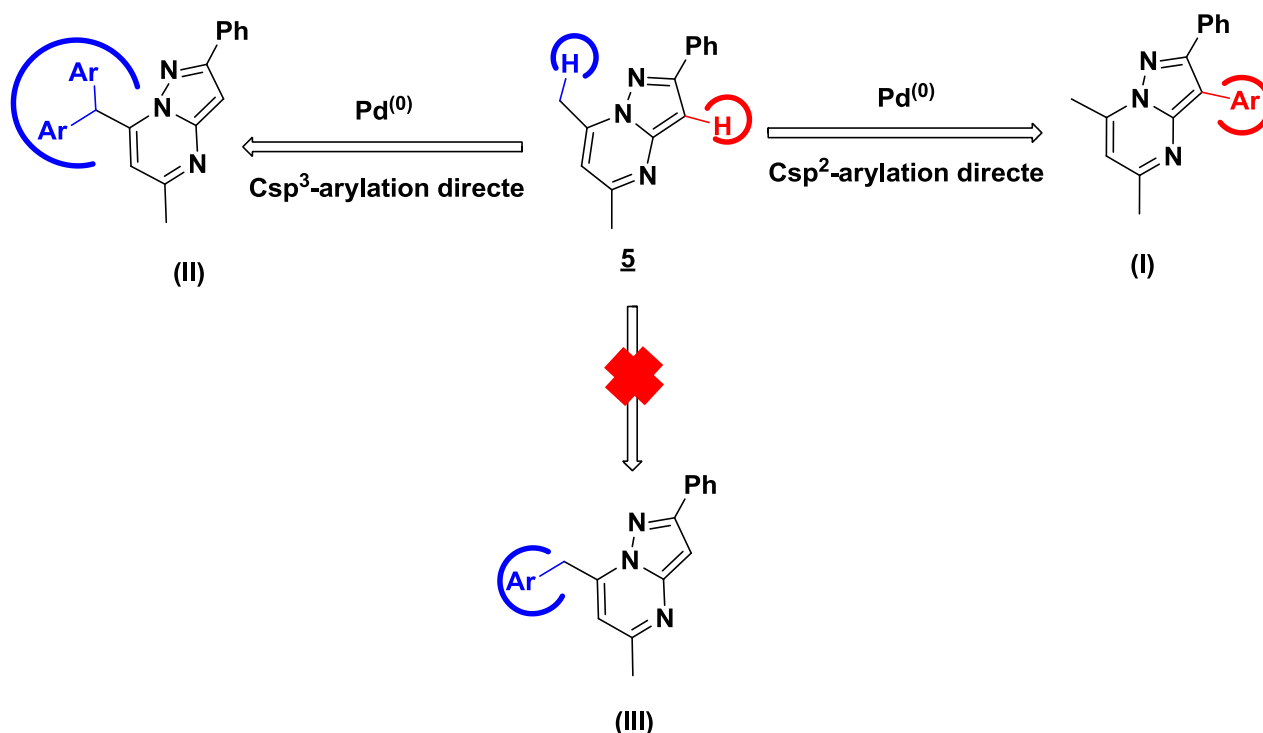


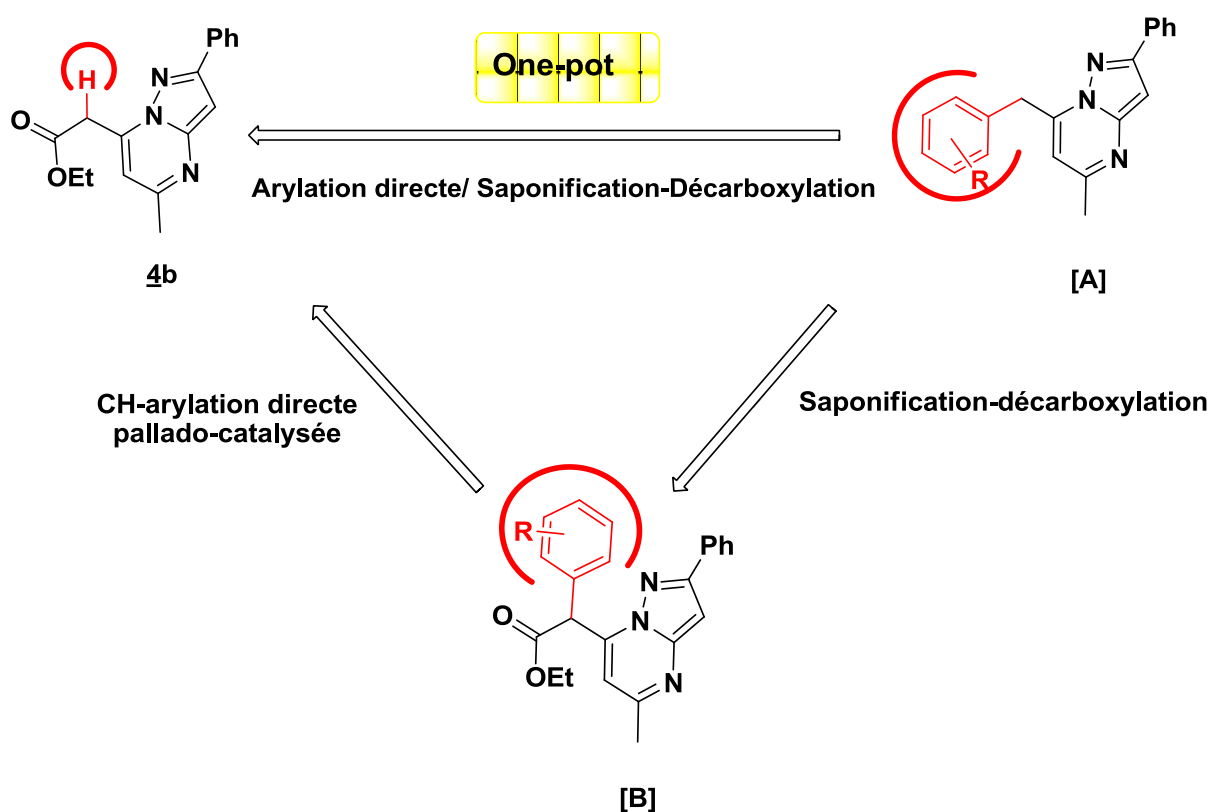
Schéma 61

Notre choix a été dicté par l'importance pharmacologique que présentent les pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines substituées en position 7 par des noyaux benzyliques. Il s'est avéré, d'après la littérature, que ces hétérocycles possédaient des activités dans des domaines variés tels que, par

exemple, en tant qu'antimicrobiens,⁷⁶ ou encore comme agents antagonistes des récepteurs CRF.³⁶ De plus, la synthèse de ces dérivés pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidiniques par couplages pallado-catalysés a rarement été évoquée dans la littérature. Jusqu'à ce jour, les seuls couplages décrits pour préparer ces hétérocycles sont de type Negishi^{31,36} (Chapitre I, schéma 9 et 13).

II-Objectif

Dans ce chapitre, nous rapportons une méthode efficace pour élaborer ces composés pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidiniques en une seule étape, sous irradiation micro-onde, *via* une séquence "one-pot" mettant en jeu une arylation directe en α de la fonction ester du composé **4b** (chapitre II, schéma 29 et 30) suivie d'une séquence de saponification-décarboxylation (schéma 62).



⁷⁶ Yamazaki, Y., Kusaba, T., Kakimizu, A. PCT Int. Appl. 1999, WO 9960858; *Chem Abstr.* **1999**, 65, 763827.

III-Synthèse *via* une procédure « one-pot » sous irradiation micro-onde.

III.1-Optimisation de l'arylation directe de la 7-éthoxycarbonylméthyl-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine **4b**.

Pour ce faire plusieurs conditions ont été testées (schéma 63, tableau 12). Notre étude a débuté par l'application des conditions préalablement mises en œuvre (chapitre IV) en traitant le composé **4b** avec du carbonate de césium (2 équivalents), du bromobenzène (2 équivalents), de l'acétate de palladium (10 mol%), de la triphénylphosphine (20 mol%) au reflux du toluène (Tableau 12, entrée 1). Après 48h de réaction, le produit souhaité **51** est obtenu avec seulement 33 % de rendement, une quantité conséquente du produit de départ (39 %) étant récupérée (Tableau 12, entrée 1). Suite à ce résultat décevant, nous nous sommes penchés sur l'optimisation de la séquence.

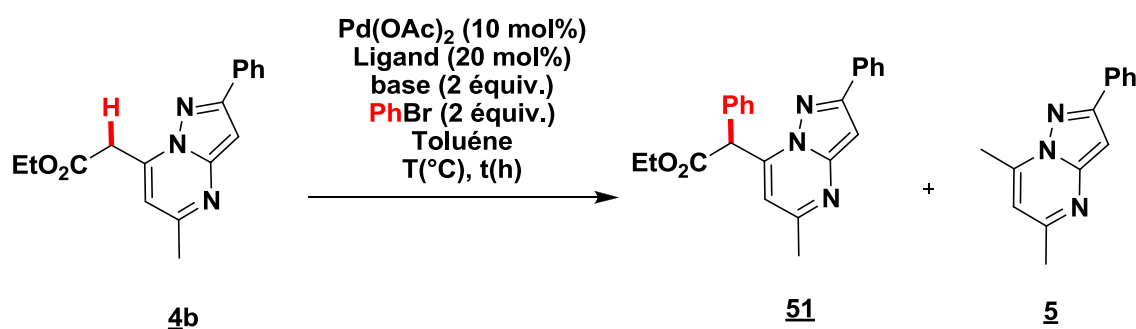


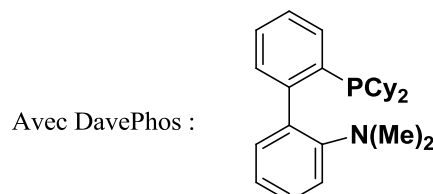
Schéma 63

Tableau 12 : Optimisation de la réaction d'arylation directe sur la 7-éthoxycarbonylméthyl-5-méthyl-2-phényl-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine **4b** au sein du toluène.

Entrée	Ligand	base	T(°C)	t(h)	Rendement(%) ^a		
					4b	51	5
1	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	110	48	39	33	-
2	PPh ₃	NaH	110	48	30	17	22
3	PPh ₃	LiHDMS	110	48	77	4	7
4	PPh ₃	LiHDMS	T.A	72	97	-	-
5	DavePhos	Cs ₂ CO ₃	110	36	-	82	-

6	DavePhos	Cs₂CO₃	158^b	0.5	-	81	-
7	DavePhos	Cs ₂ CO ₃	158 ^c	0.5	22	-	68

^(a)Rendement en produit isolé par chromatographie sur gel de silice. ^(b)Sous irradiation micro-onde. ^(c)Sous irradiation micro-onde avec un mélange toluène/ EtOH (2/1) comme solvant.



Nous avons essayé d'améliorer ce résultat en remplaçant le carbonate de césium par d'autres bases telles que l'hydruure de sodium ou le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (Tableau 12, entrées 2-4). Malheureusement, le composé **51** n'a jamais été obtenu avec un rendement satisfaisant. A noter que l'essai mené à température ambiante avec le LiHDMS ne permet pas de générer le produit recherché (Tableau 12, entrée 4). Cependant, en changeant la triphénylphosphine par le 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-diméthylamino)biphényle (DavePhos) (Tableau 12, entrée 5) la conversion est totale doublée d'un excellent rendement puisque de 82 % en dérivé **51**. Ensuite, nous avons décidé d'employer l'irradiation micro-onde afin de diminuer le temps de réaction. Cette procédure a permis, après 30 minutes d'irradiation, d'obtenir le composé **51** avec un bon rendement de 81 % (Tableau 12, entrée 6).

Lorsque la réaction est menée dans un mélange toluène/éthanol (2/1), le produit **51** n'est pas obtenu, seul le composé **5**, issu de la décarboxylation du dérivé **4b**, étant isolé avec un rendement de 68 % accompagné de 22 % de réactif de départ **4b** (Tableau 12, entrée 7).

Après divers essais nous avons donc réussi à déterminer les conditions optimales pour accéder au composé **51** (Tableau 12, entrée 6). Pour compléter le travail, ces conditions ont été appliquées à d'autres dérivés aromatiques bromés, ce qui nous a permis d'isoler les produits souhaités **52-53** avec, respectivement, 78 % et 94 % de rendement (schéma 64).

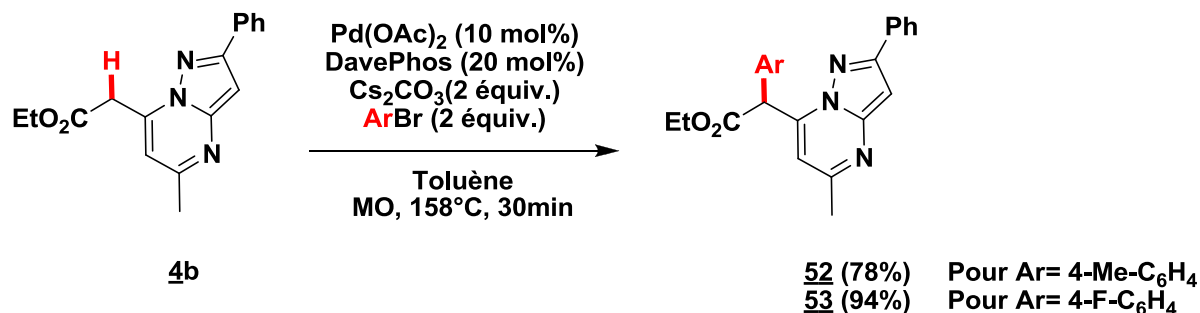


Schéma 64

Les conditions mises au point pour l'obtention des composés **51-53** ont ensuite été appliquées à l'allyl-2-(5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)acétate **4e** (chapitre II, schémas 29 et 30), sachant que ce dernier, en présence d'acétate de palladium, peut permettre l'élaboration du dérivé **54** *via*, après la réaction d'arylation du composé **4e**, une séquence de clivage de l'ester allylique⁷⁷ (schéma 65).

Cependant, cette réaction n'a pas conduit au produit attendu **54**, seuls sont isolés les deux composés **5** et **55** avec, respectivement, 49% et 35% de rendement (schéma 65), la formation du dérivé **55** s'expliquant par une réaction de Tsuji-Trost pallado-catalysée⁷⁸ au départ de **4e**.

Le bromobenzène ne semblant jouer aucun rôle dans cette réaction, nous avons réitéré la manipulation dans les mêmes conditions mais cette fois sans utiliser du dérivé bromé. Après 4 heures

⁷⁷ (a) Ski, M.; Kondo, K.; Yamanaka, T.; Iawasaki, T. *Synlett*, 609 (1995). (b) Gasy, G.; Sutherland, A. G.; Taylor, R. J. K.; Urben, R.G. *Synthesis*, 767(1989). (c) Corey, E. J.; Choi, S. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6969. (d) Lemaire-Audoire, S.; Savignac, M.; Blart, E.; Pourcelot, G.; Genét, J. P.; Bernard, J-M. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 8783. (e) Lemaire-Audoire, S.; Savignac, M.; Pourcelot, G.; Genét, J. P.; Bernard, J-M. *J. Mol. Cat. A : Chimical*, **1997**, 116, 247.

⁷⁸ (a) Tsuda, T.; Chujo, Y.; Nishi, S.-I.; Tawara, K.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6381. (b) Shimizu, I.; Yamada, T.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3199. (c) Tsuji, J.; Yamada, T.; Minami, I.; Yuhara, M.; Nisar, M.; Shimizu, I. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2988. (d) Burger, E. C.; Tunge, J. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4113. (e) Behenna, D. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15044. (f) Tunge, J. A.; Burger, E. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1715. (g) Mohr, J. T.; Behenna, D. C.; Harned, A. M.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 6924. (h) Nakamura, M.; Hajra, A.; Endo, K.; Nakamura, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 7248. (i) Waetzig, S. R.; Rayabarapu, D. K.; Weaver, J. D.; Tunge, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 4977. (j) You, S.-L.; Dai, L.-X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 5246. (k) Burger, E. C.; Tunge, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10002. (l) Yeagley, A. A.; Chruma, J. *J. Org. Lett.* **2007**, 9, 2879. (m) Sherden, N. H.; Behenna, D. C.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 6840. (n) Trost, B. M.; Xu, J.; Schmidt, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 18343. (o) Chattopadhyay, K.; Jana, R.; Day, V. W.; Douglas, J. T.; Tunge, J. A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3042. (p) Franckevicius, V.; Cuthbertson, J. D.; Pickworth, M.; Pugh, D. S.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4264. (r) Wan, B.; Jia, G.; Ma, S. *Org. Lett.* **2012**, 14, 46.

de réaction, cette séquence fournit, comme prévu, les deux composés **5** et **55** avec, respectivement, 11% et 77% de rendement.

Face à cet échec et faute de temps, nous avons décidé de renoncer et de poursuivre l'objectif que nous nous étions fixé dès le début en nous orientant vers l'optimisation de la réaction de saponification-décarboxylation des composés **51-53** afin de synthétiser les dérivés pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidiniques **[A]** (schéma 62).

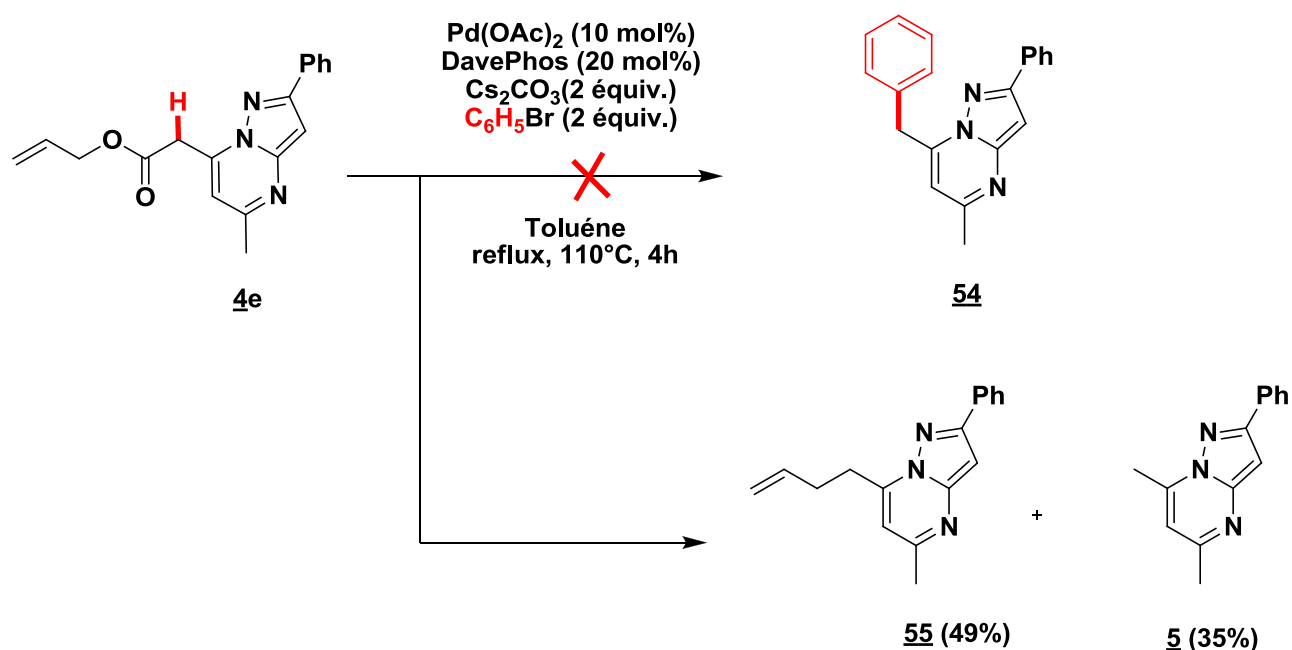


Schéma 65

III.2-Mécanisme réactionnel

La formation des composés **51-53** est envisagée selon le mécanisme présenté dans le schéma 66. Par analogie avec des systèmes similaires de la littérature,^{74b-c,79} nous pensons que la réaction procède d'abord par une addition oxydante du palladium(0) pour former l'intermédiaire **[A]** qui réagit par la suite avec le composé **4b** et la carbonate de césium pour conduire à l'intermédiaire **[B]**. L'élimination réductrice de ce dernier permet d'aboutir les produits désirés **51-53** (schéma 66).

⁷⁹ (a) Palucki, M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 11108. (b) Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 12382. (c) Lee, S.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem. Soc.*, **2001**, 66, 3402. (d) Lee, S.; Beare, N. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 8410. (e) Culkun, D. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 5816. (f) Larini, P.; Kefalidis, C. E.; Jazzar, R.; Renaudat, A.; Clot, E.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 1932.

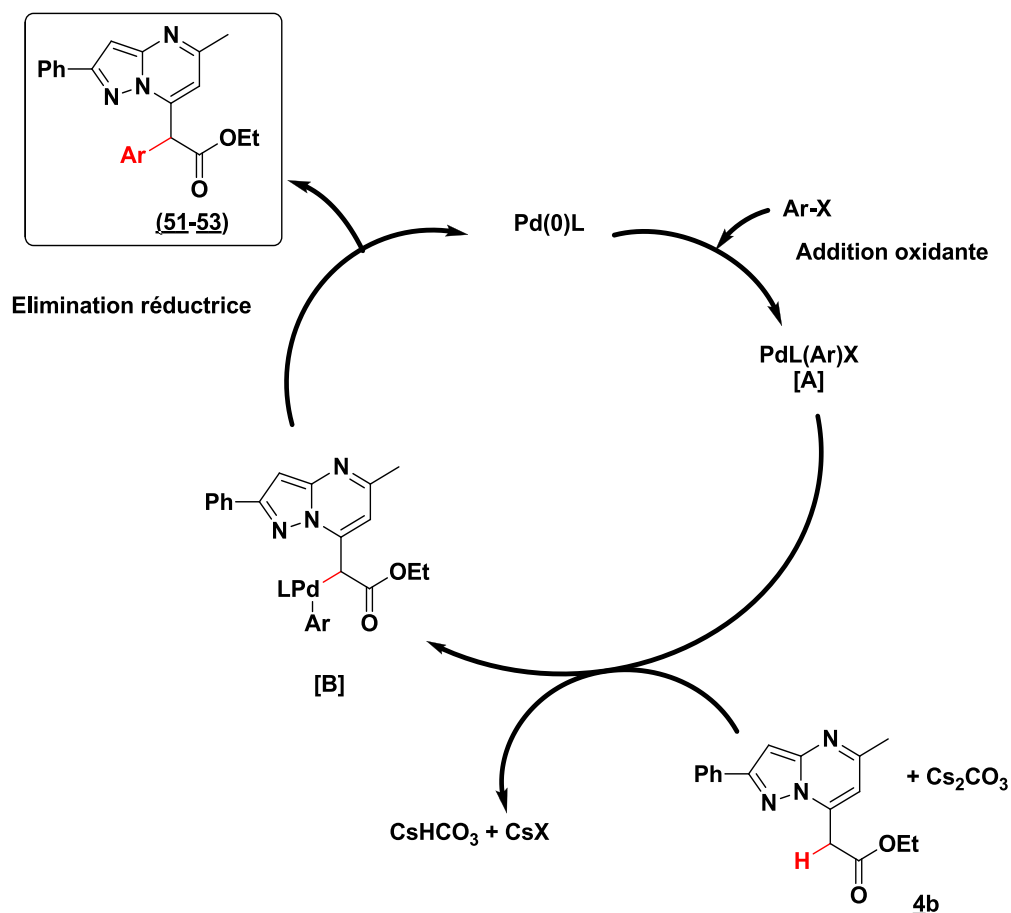


Schéma 66

III.3-Optimisation de la réaction de saponification-décarboxylation.

Suivant la logique de notre stratégie de synthèse, les composés préparés **51-53** sont ensuite engagés dans une étape de saponification-décarboxylation (schéma 67, Tableau 13).

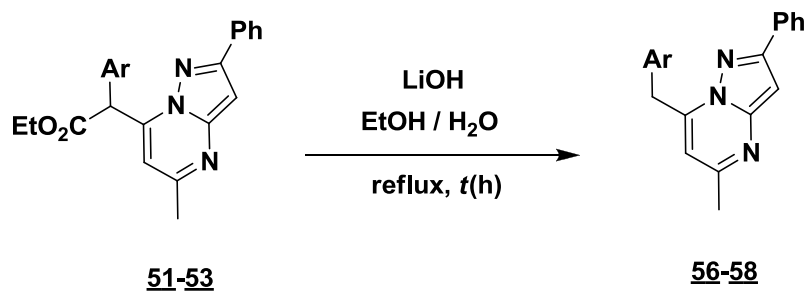


Schéma 67

Tableau 13 : Optimisation de la réaction de la saponification-décarboxylation.

Entrée	Ar	LiOH (équiv.)	t(h)	(Produit : Rendement(%) ^a)
1	C ₆ H ₅	1.2	4.5	<u>56</u> : 69
2	C ₆ H ₅	2.3	3.5	<u>56</u> : 87
3	C ₆ H ₅	2.3	1/3	<u>56</u> : 87 ^b
4	4-Me-C ₆ H ₄	2.3	1/3	<u>57</u> : 91 ^b
5	4-F-C ₆ H ₄	2.3	1/3	<u>58</u> : 77 ^b

^(a)Rendement en produit isolé par chromatographie sur gel de silice. ^(b)Sous irradiation micro-onde à 120 °C.

Nous avons commencé cette optimisation avec le composé 51. Notre étude a débuté par l'utilisation des conditions décrites par Joseph et ses collaborateurs^{65b} (Tableau 13, entrées 1). Lorsque le dérivé pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinique 51 est soumis à l'action de 1.2 équivalents de LiOH, au reflux d'un mélange d'éthanol-eau (20/1) pendant 4.5 heures, le composé souhaité 56 est isolé avec 69 % de rendement, au côté de 11% de produit de départ n'ayant pas réagi (Tableau 13, entrée 1). En utilisant un excès de LiOH (2.3 équivalents) la réaction est totale avec un rendement de 87 % en composé 56 (Tableau 13, entrée 2)

Devant ce résultat très encourageant, et dans le but d'améliorer le temps de la réaction, nous avons étudié cette séquence sous irradiation micro-onde ce qui nous a permis d'obtenir le dérivé 56 souhaité avec un bon rendement de 87 % après seulement 20 minutes de réaction (Tableau 13, entrée 3). Nous avons ensuite tenté de généraliser cette méthode aux composés 52-53. Dans ces conditions

les dérivés pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidiniques désirés **57-58** sont isolés avec, respectivement, 91% et 77% de rendement (Tableau 13, entrées 4,5).

III.4-Synthèse « one-pot » au départ de la 7-éthoxycarbonylméthyl-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine sous irradiation micro-onde.

Notre objectif principal étant de mettre au point une voie de synthèse permettant d'accéder rapidement à des dérivés pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidiniques substitués en position 7 par des noyaux benzyliques, nous avons envisagé une combinaison "one-pot", sous irradiation micro-onde, d'une réaction d'arylation directe pallado-catalysée suivie d'une saponification-décarboxylation. Nous avons donc traité le produit départ **4b**, au sein du même vial successivement, avec 2 équivalents du carbonate de césium, 2 équivalents du bromobenzène, 10 mol% de Pd(OAc)₂ et 20 mol% de DavePhos dans le toluène sous irradiation micro-onde à 158 °C pendant 30 minutes (réaction d'arylation directe en α de la fonction ester du **4b**). Après retour à température ambiante et évaporation du toluène, le mélange éthanol-eau (20/1) ainsi que 2.3 équivalents du LiOH sont ajoutés. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé sous irradiation micro-onde à 120 °C pendant 20 minutes. Après traitement puis purification, le produit souhaité **56** est obtenu avec un bon rendement global de 81 % (schéma 68, Tableau 14, entrée 1).

Afin d'étudier le domaine d'application et connaître les limites de cette séquence, nous avons tenté de généraliser nos conditions à d'autres dérivés (hétéro)aryliques halogénés. Les résultats obtenus sont très satisfaisants, les composés souhaités **56-66** sont obtenus avec de bons rendements oscillant entre 49 % et 84 %. A noter, toutefois, que l'obtention des trois entités méthoxylées **61**, **62** et **63** a nécessité de doubler la quantité d'hydroxyde de lithium. Les principaux résultats sont résumés dans le tableau 14.

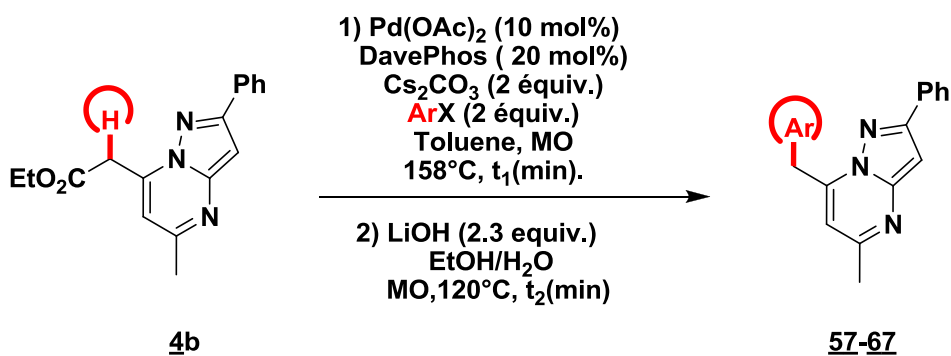
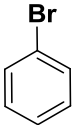
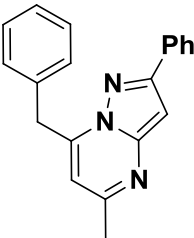
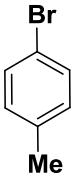
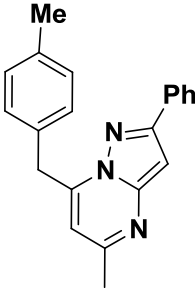
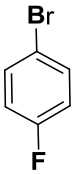
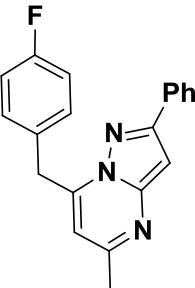
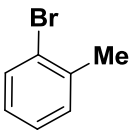
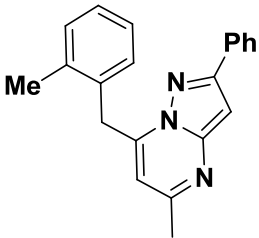
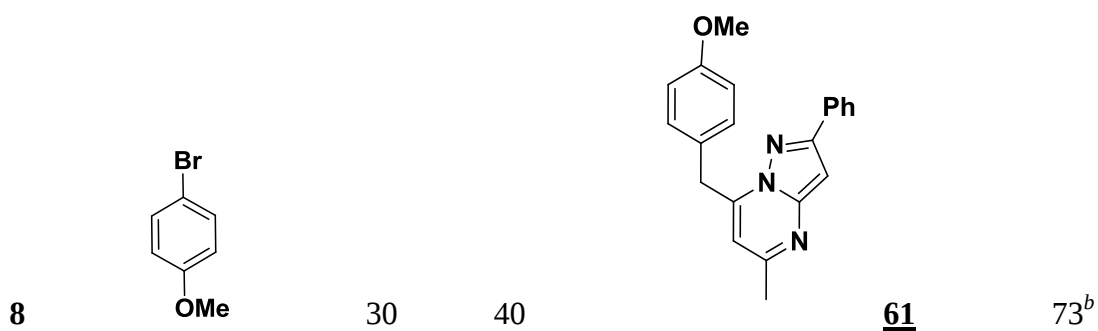
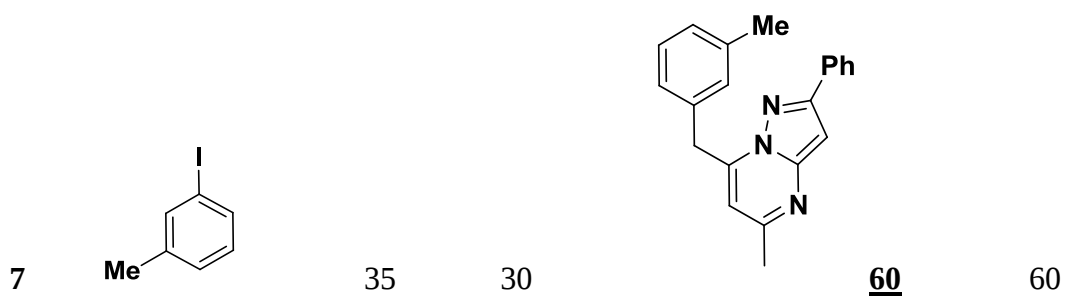
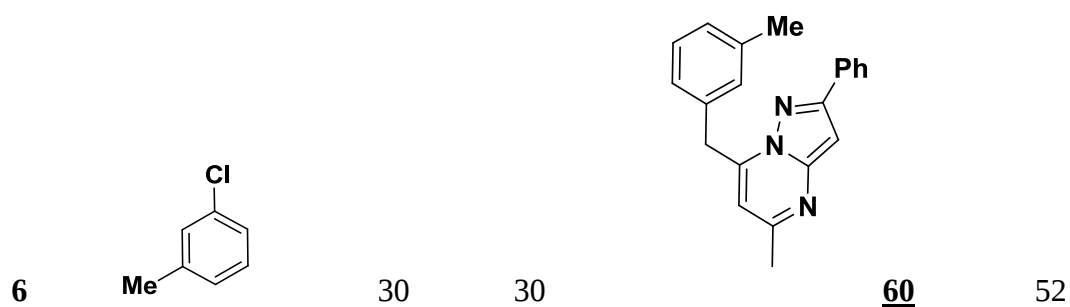
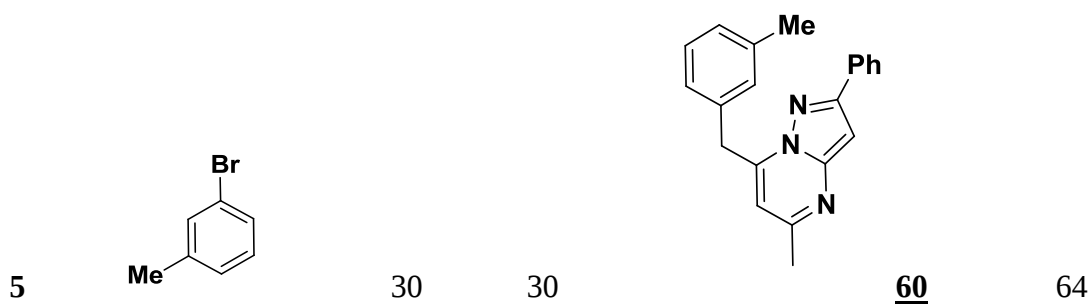
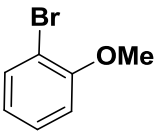
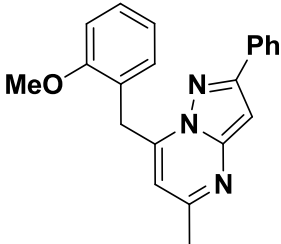
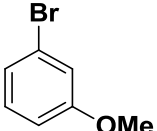
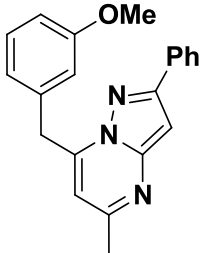
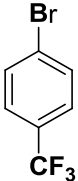
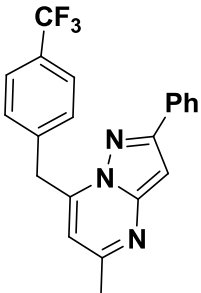
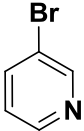
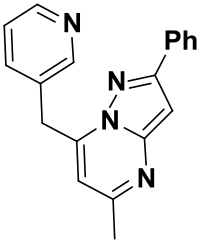


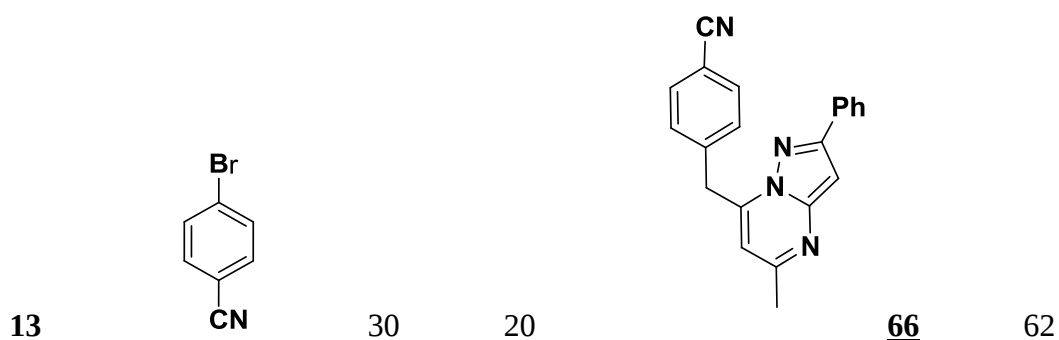
Schéma 68

Tableau 14 : Résultats de la procédure "one-pot": arylation directe pallado-catalysée /saponification-décarboxylation sous irradiation micro-onde

Entrée	ArX	t_1 (min)	t_2 (min)	Product	Rendement(%) ^a
1		30	20		81
2		30	20		78
3		30	20		78
4		40	35		65



9		120	30		<u>62</u>	49 ^b
10		45	30		<u>63</u>	52 ^b
11		60	20		<u>64</u>	80
12		180	20		<u>65</u>	84



^(a)Rendement en produit isolé par chromatographie sur gel de silice et calculé après deux étapes en « one-pot ».

^(b)Utilisation de 4.6 équivalents de LiOH.

Afin de comparer notre méthode à celle décrite dans la littérature pour synthétiser des composés structuellement proches, nous avons décidé de préparer le dérivé 58 (voie A, schéma 69). Nous avons utilisé les conditions rapportées par l'équipe de Wilson^{28h} pour générer, au départ de 1, le composé 69 qui est, par la suite, engagé dans un couplage de Negishi³⁶ ce qui permet d'accéder au dérivé souhaité 58 avec un rendement global de 51% (voie A, schéma 69).

En appliquant notre méthode, le composé 58 est obtenu avec un rendement global de 52% en seulement en deux étapes. La séquence débute par l'élaboration de produit 4b qui, soumis à la réaction «one-pot » décrite aux pages précédentes, conduit au dérivé 58 en seulement 1h50min de temps réactionnel global (voie B, schéma 69).

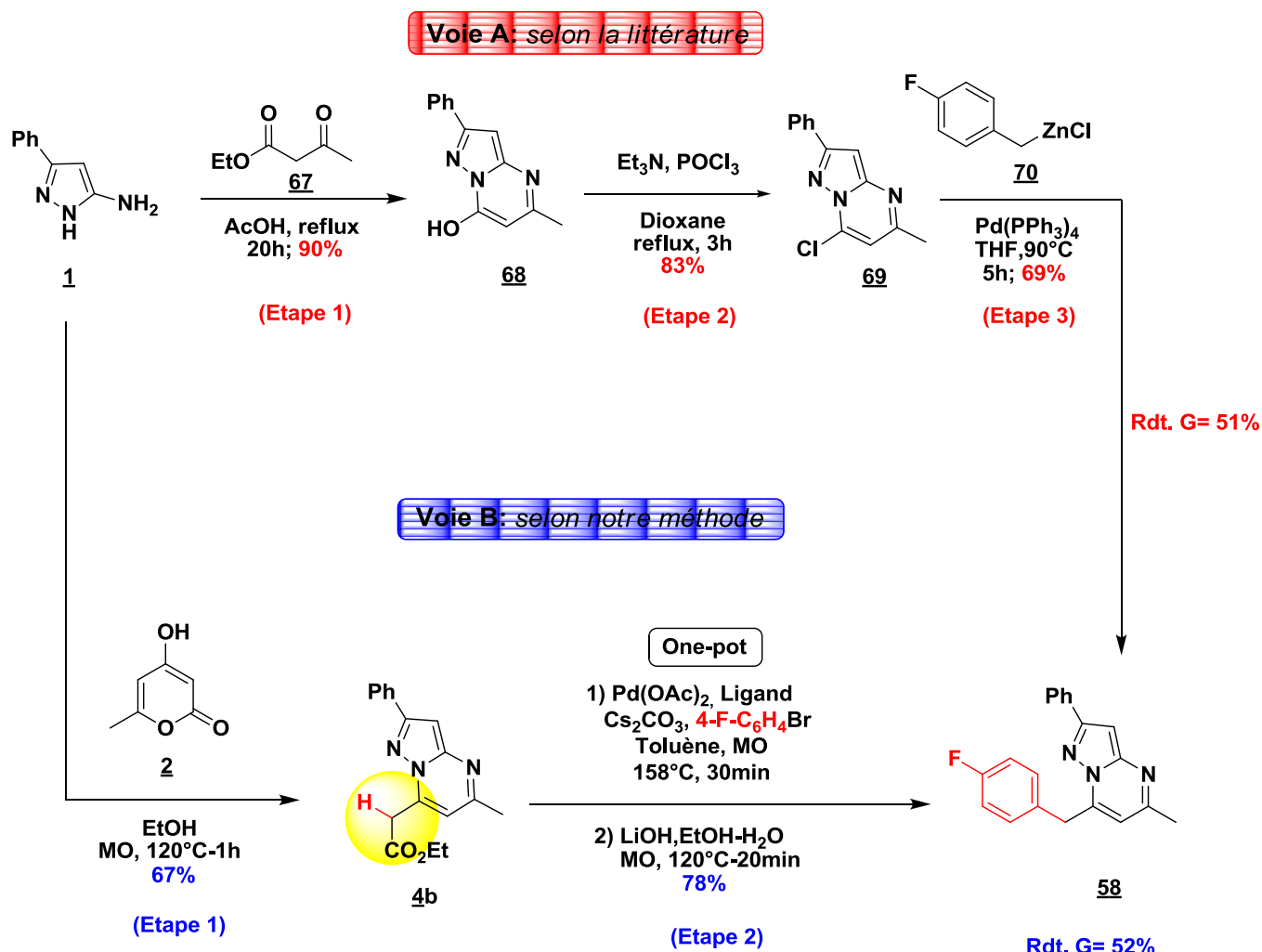


Schéma 69 : Comparaison entre la séquence de la littérature et notre voie de synthèse.

Comparativement au résultat obtenu lors de l'utilisation des conditions décrites dans la littérature, notre stratégie de synthèse donne un rendement similaire, mais une grande amélioration en termes de temps et de nombre d'étapes réactionnelles impliquant l'économie de certains réactifs tels que des dérivés zinciques et oxychlorure de phosphore (schéma 69).

Notre méthode a été mise à profit pour construire, rapidement et, en deux étapes, une bibliothèque de pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines fonctionnalisées en position 7 par des entités benzyliques.

IV-Conclusion

Notre stratégie, rapide et efficace fait appel à la combinaison "one-pot", sous irradiation micro-onde, d'une réaction d'arylation directe suivie d'une saponification-décarboxylation au départ de la 7-éthoxycarbonylméthyl-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine **4b** ce qui permet l'accès aux produits **56-66** avec de bons rendements.

Nous avons également comparé notre méthode à celle décrite dans la littérature et avons montré que la stratégie mise au point offre plusieurs avantages: des temps plus courts, un nombre d'étapes réduits tout en conservant des rendements similaires voire supérieurs à ceux observés avec la méthode classique de couplage de Negishi.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Nos travaux de thèse ont portés sur l'étude et le développement de nouvelles méthodologies de synthèse permettant l'accès à différents dérivés pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidiniques diversement fonctionnalisés.

Ce travail est composé de deux grandes parties, la première a été réservée à l'étude de la condensation de la pyran-2-one avec les 5(3)-amino-3(5)-arylpzazoles, la deuxième est, quant à elle, consacrée au développement de nouvelles stratégies de couplage pallado-catalysés de type C-H arylation directe.

Au cours de la première partie, nous avons mis au point une voie de synthèse en chauffage classique et sous irradiation micro-ondes permettant un accès rapide et efficace à de nouvelles pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines substituées en position 5 et 7 (schéma 70). La méthode, que nous avons adoptée pour préparer ces hétérocycles, met en jeu l'ouverture du cycle pyranique par des réactifs binucléophiles tels que les 5(3)-amino-3(5)-arylpzazoles. Comme escompté, l'activation sous irradiation micro-ondes a permis une nette amélioration des rendements et des vitesses de réaction.

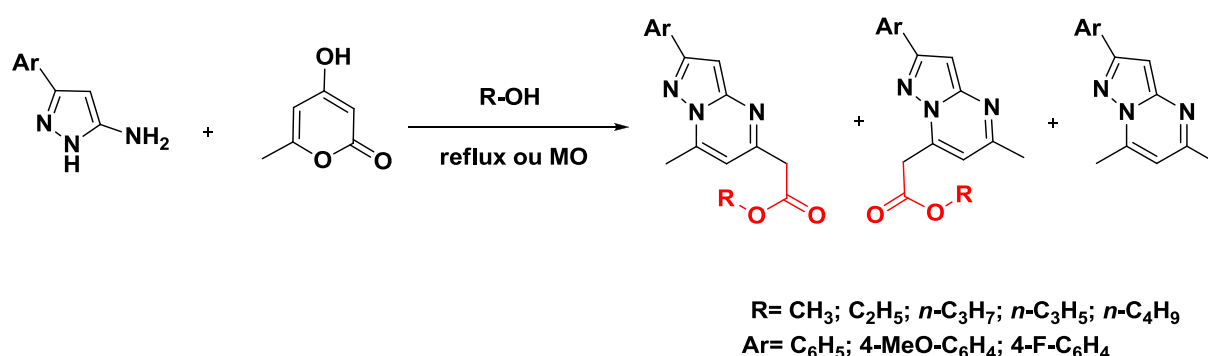


Schéma 70

Dans la seconde partie de ce mémoire nous nous sommes concentrés, dans un premier temps, sur l'élaboration de molécules à structure 5,7-dihydropyrazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-*d*]benzazépin-6-oniques **[B]** et ce, *via* une réaction d'arylation intramoléculaire pallado-catalysée. La stratégie envisagée réside dans la préparation de l'amide protégé **[A]** qui est ensuite engagé dans une cyclisation intramoléculaire. Malheureusement, eu égard aux

diverses tentatives de protection de cet amide qui ont échouées, ce précurseur s'est révélé inexploitable pour l'élaboration de ces hétérocycles (schéma 71).

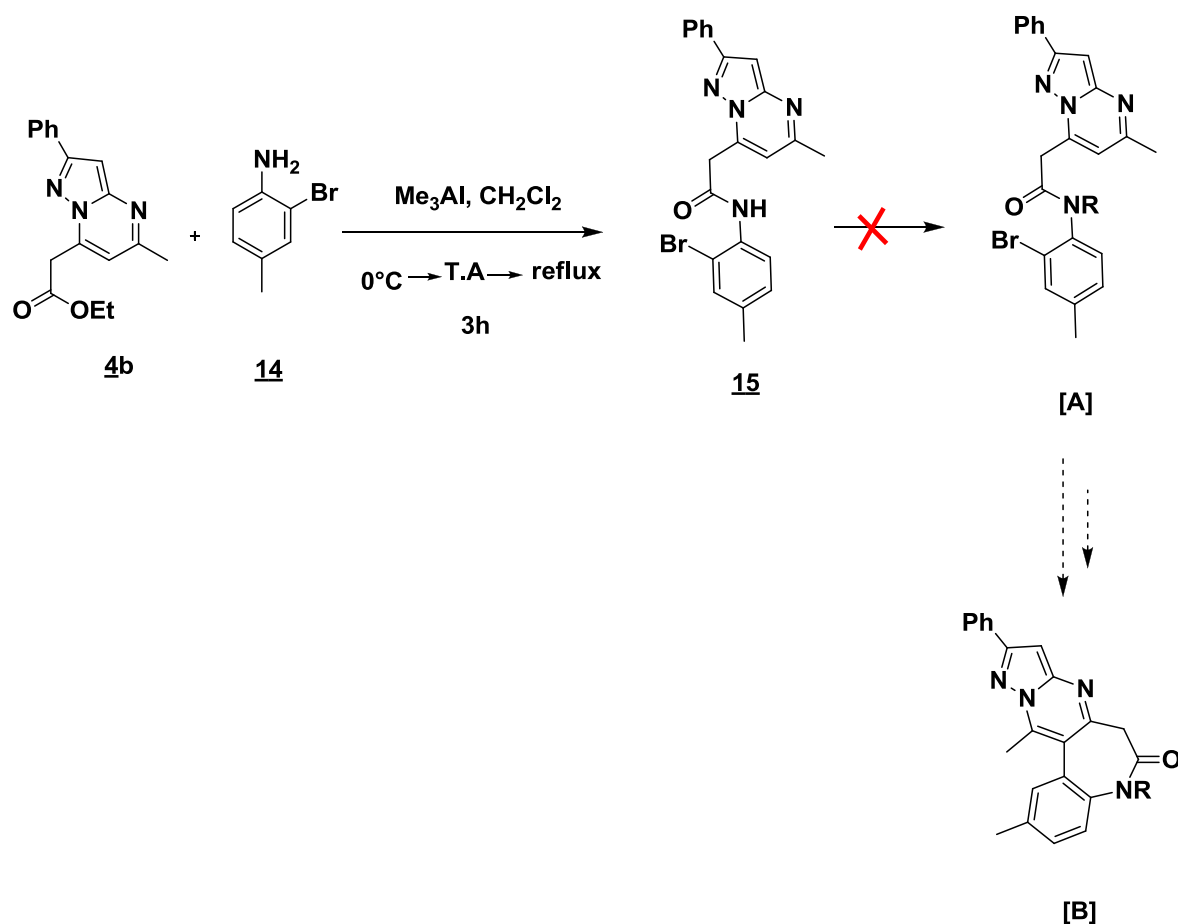


Schéma 71

Par la suite, nous avons développé une nouvelle voie de synthèse très facile de mise en œuvre permettant l'(hétéro)arylation régiosélective tant en position 3 que sur le méthyle situé sur le sommet 7 de la 5,7-diméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine **5**. Ce travail constitue, à notre connaissance, la première étude d'arylation directe pallado-catalysée réalisée sur cette série hétérocyclique (schéma 72).

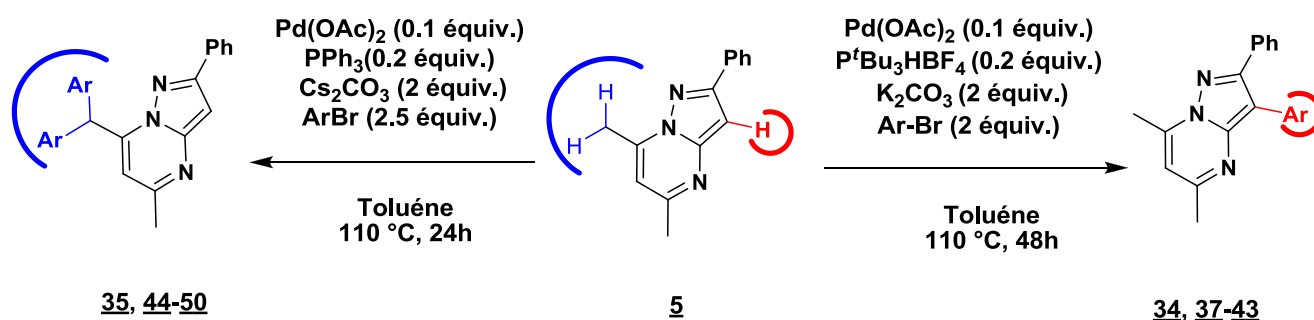


Schéma 72

Cette séquence a permis d'accéder efficacement à des bibliothèques de 3-(hétéro)aryl-5,7-diméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines (**34**, **37-43**) et de 5-méthyl-7-(di-(hétéro)aryl)-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines (**35**, **44-50**) (schéma 72).

Cette procédure n'a cependant pas permis la monofonctionnalisation régiosélective sur le méthyle situé en position 7 du composé **5**.

Afin d'élaborer les pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines fonctionnalisées dans cette position par des entités benzyliques, nous avons développé une nouvelle stratégie basée sur l'emploi d'une combinaison "one-pot", sous irradiation micro-onde, d'une réaction d'arylation directe suivie d'une saponification-décarboxylation au départ de la 7-éthoxycarbonylméthyl-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine **4b** (schéma 73).

En comparant notre méthode à celle décrite dans la littérature, nous avons démontré que la procédure développée offre plusieurs avantages: des temps plus courts, un nombre d'étapes réduit tout en conservant des rendements similaires voire supérieurs à ceux observés avec la méthode classique rapportée dans la littérature.

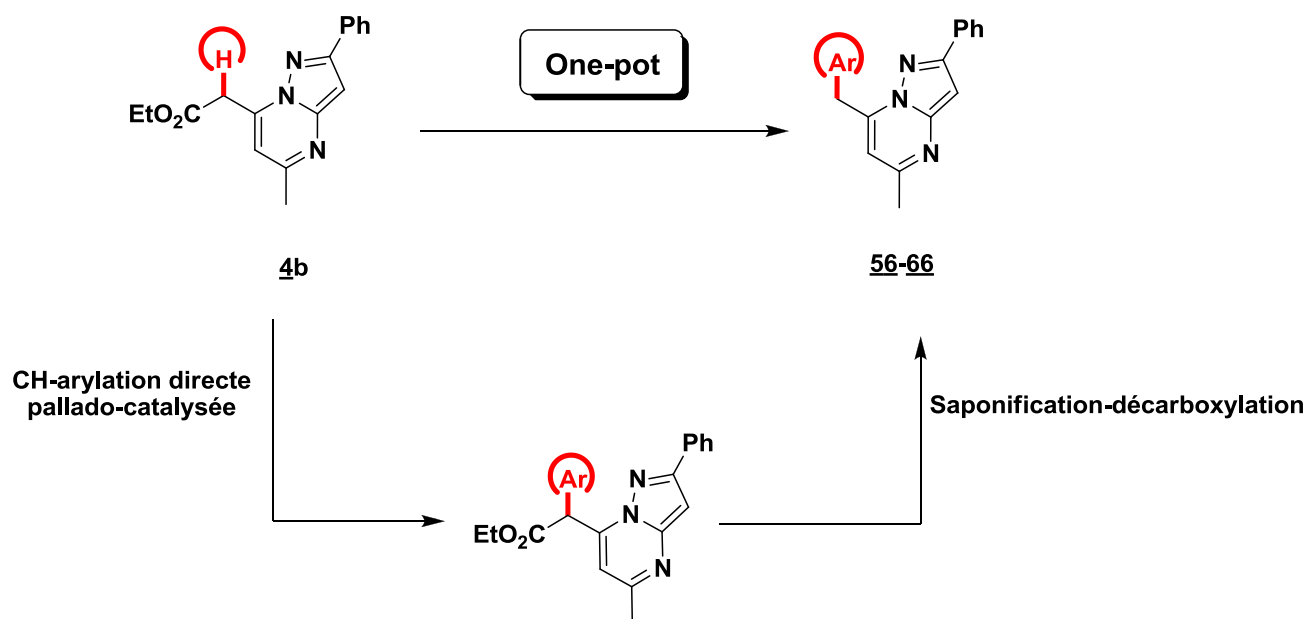


Schéma 73

En conclusion, les objectifs que nous nous étions fixés ont été remplis puisque nous avons réussi à synthétiser, de manière satisfaisante, les molécules que nous projetions d'élaborer.

Au jour, une nouvelle méthodologie est actuellement en cours de développement, au sein de notre laboratoire, pour accéder à des analogues d'inhibiteurs de kinases à structure pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinique **II** et ce, via une séquence « one-pot » combinant une CH-arylation directe pallado-catalysée et une réaction d'amination permettant la création d'une liaison carbone-azote (schéma 74).

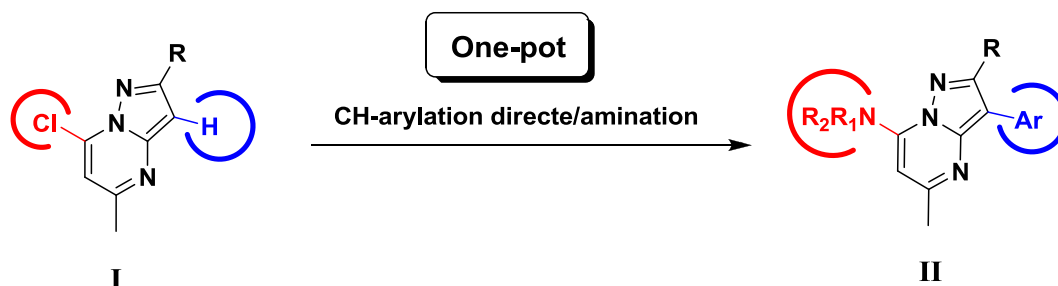


Schéma 74

Au niveau perspectives, nous souhaitons axer nos futurs travaux vers l'élaboration de dérivés pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidiniques tétrasubstitués comme le montre le schéma 75 et ce, *via* des couplages catalysés par le palladium ou le cuivre ou le fer.

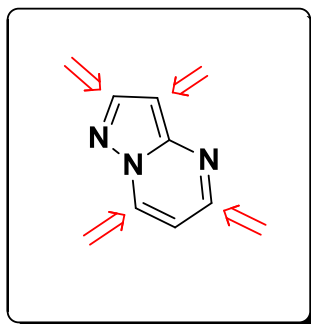


Schéma 75

En outre, nous proposons une nouvelle possibilité d'accès aux composés à structure 5,7-dihydropyrazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-*d*]benzazépin-6-onique **[D]** que nous n'avons pas réussi à préparer dans le troisième chapitre (schéma 76). La stratégie envisagée repose sur la préparation de la substance **[B]** qui sera, ensuite, engagée dans une réaction de Suzuki afin d'obtenir le produit **[C]**. Ce dernier devrait conduire, après une réaction d'amidification intramoléculaire, au dérivé souhaité **[D]** (schéma 76).

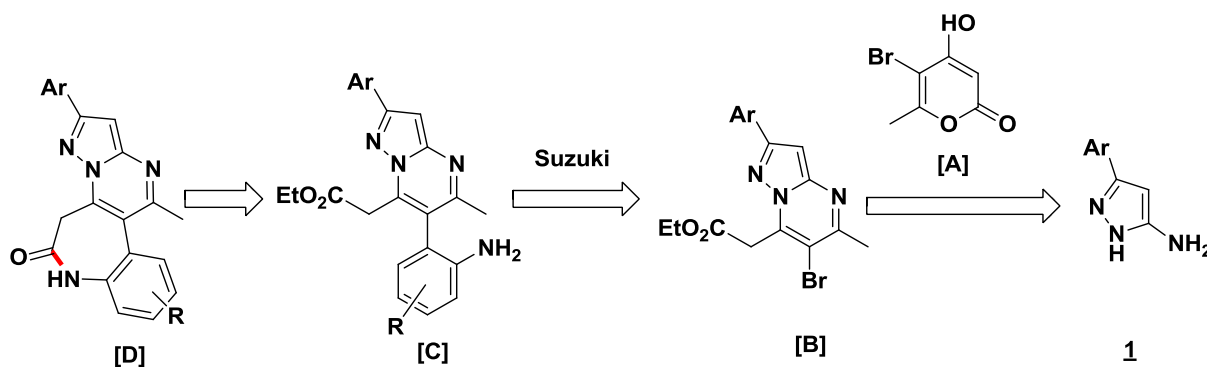


Schéma 76

De plus, nous envisageons la synthèse des molécules à structure 5-méthyl-10*H*-indéno[1,2-*e*]pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinique **[F]** et ce, *via* une cyclisation intramoléculaire du dérivé **[E]**, lui-même généré par une séquence « one-pot » combinant une CH-arylation directe pallado-catalysée et une réaction de saponification-décarboxylation au départ du composé **[B]** (schéma 77).

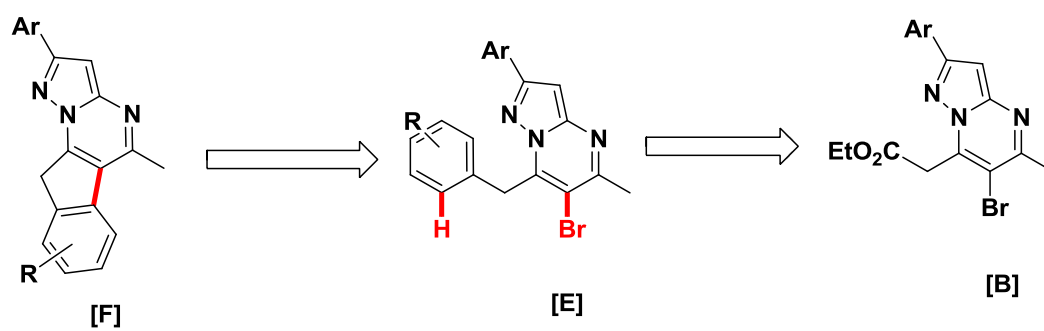
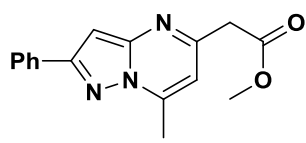
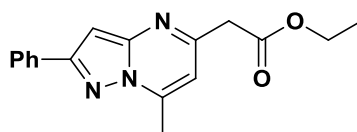


Schéma 77

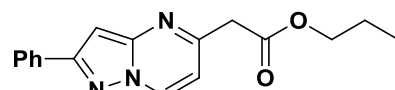
TABLEAUX RECAPITULATIFS DES PRODUITS SYNTHETISES



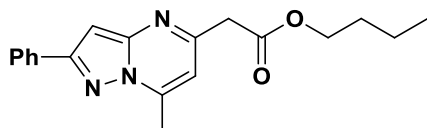
3a



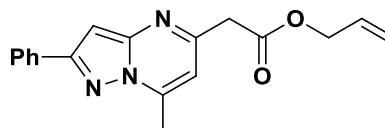
3b



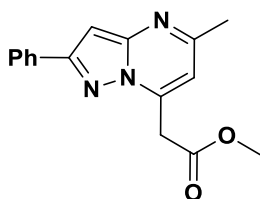
3c



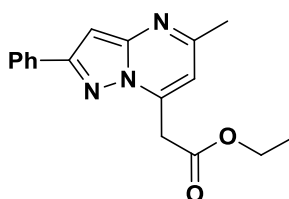
3d



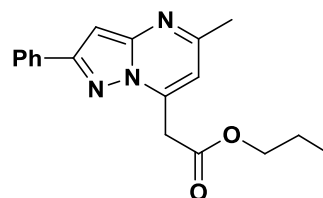
3e



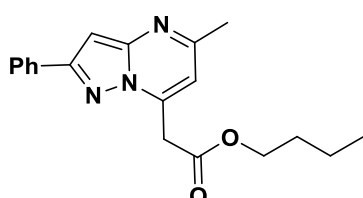
4a



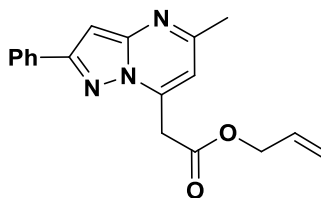
4b



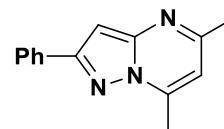
4c



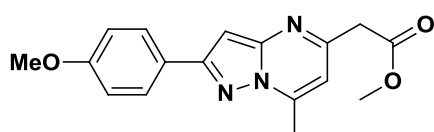
4d



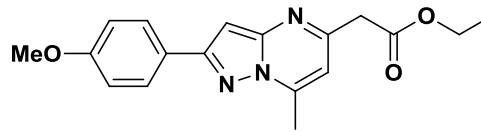
4e



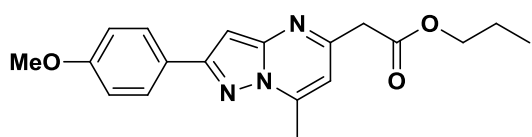
5



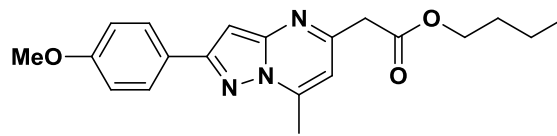
7a



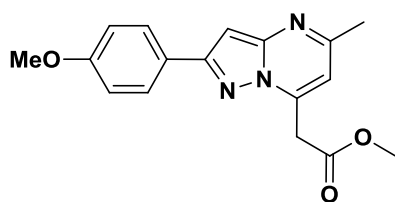
7b



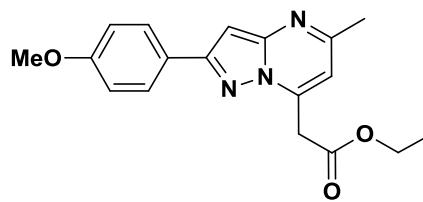
7c



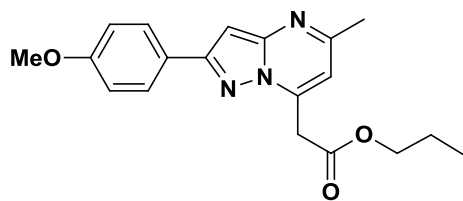
7d



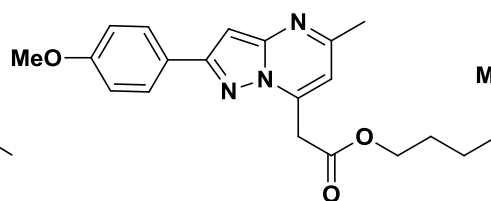
8a



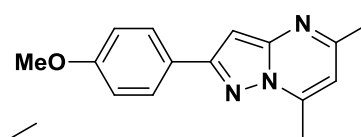
8b



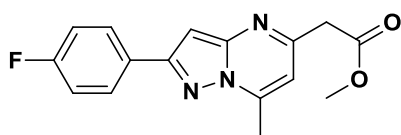
8c



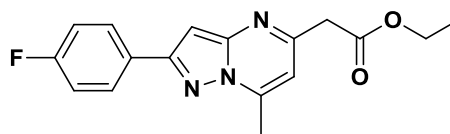
8d



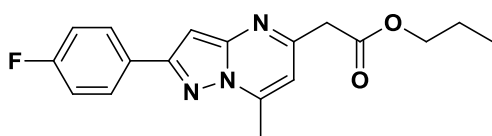
9



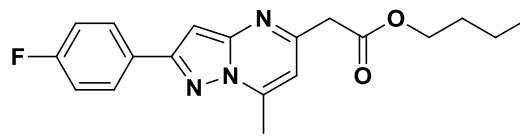
11a



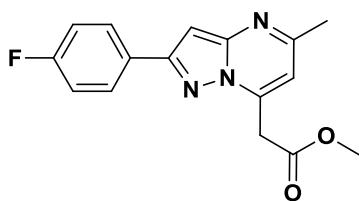
11b



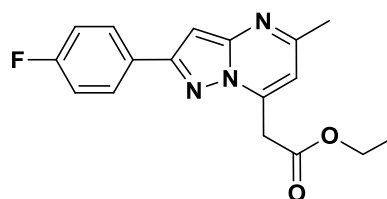
11c



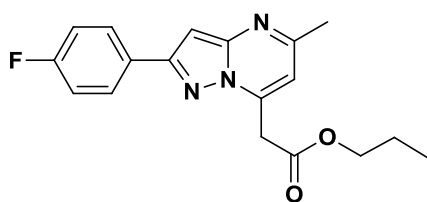
11d



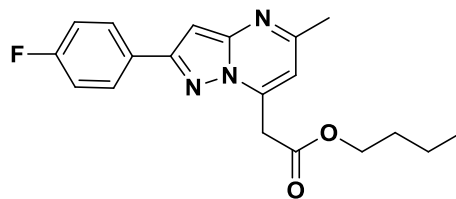
12a



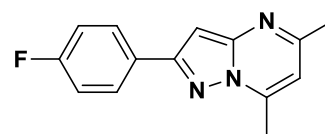
12b



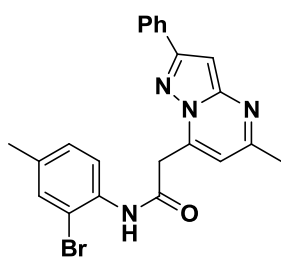
12c



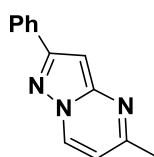
12d



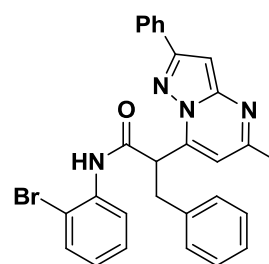
13



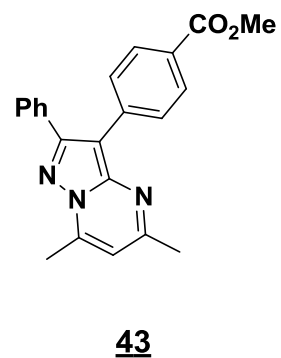
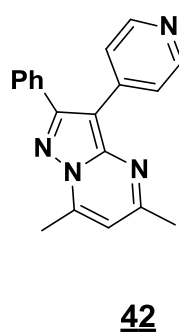
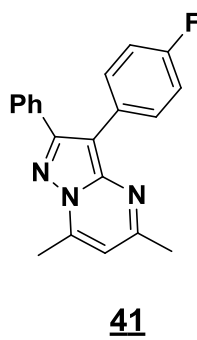
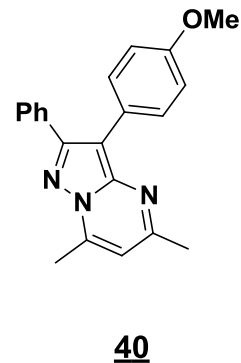
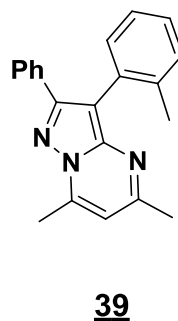
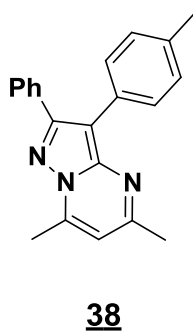
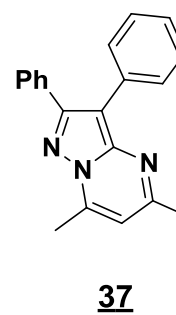
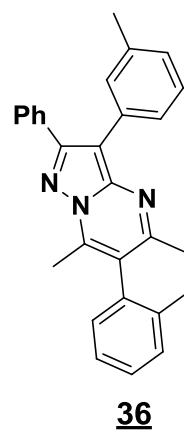
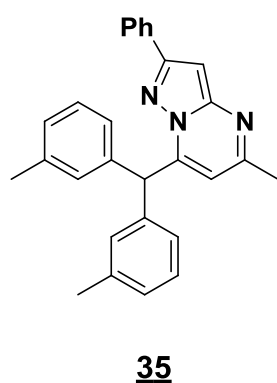
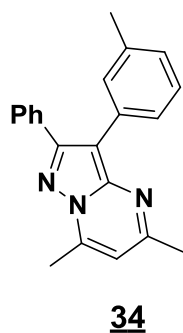
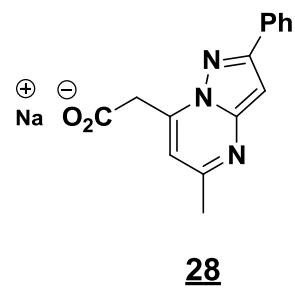
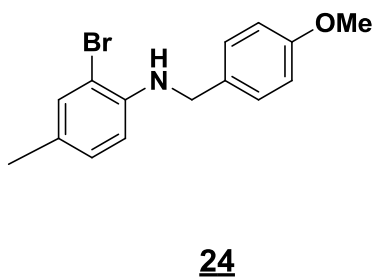
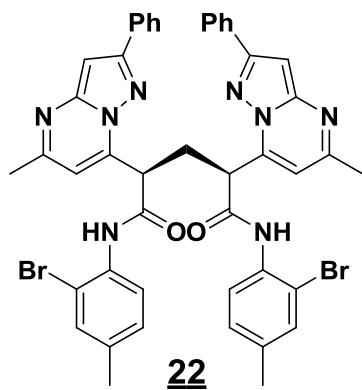
15

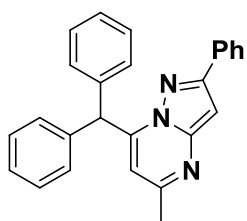


18

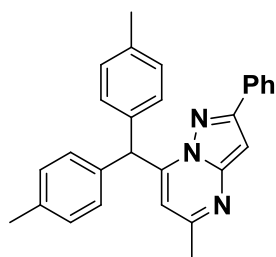


20

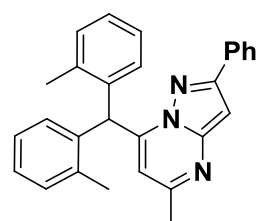




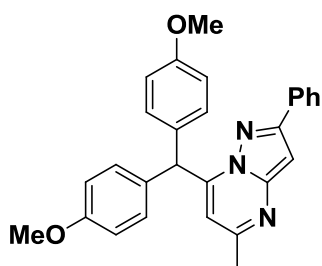
44



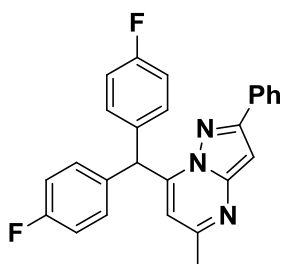
45



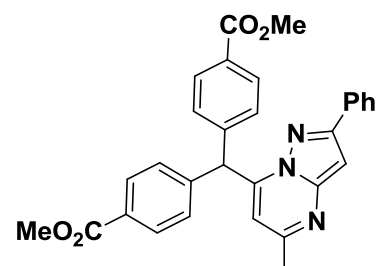
46



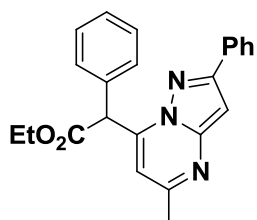
47



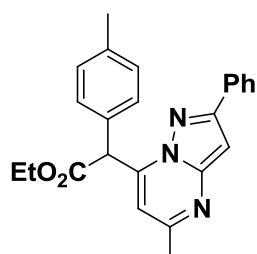
48



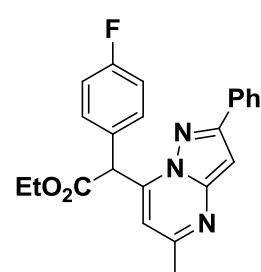
50



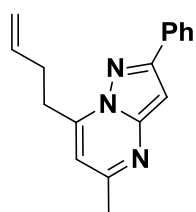
51



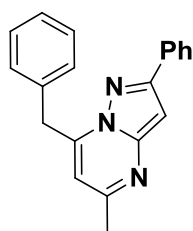
52



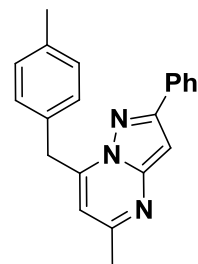
53



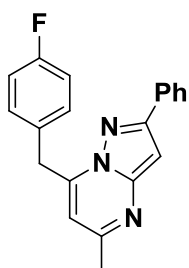
55



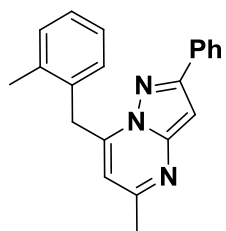
56



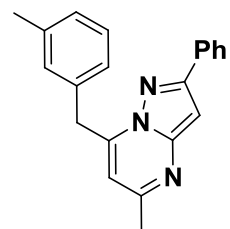
57



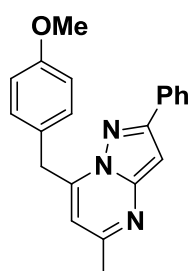
58



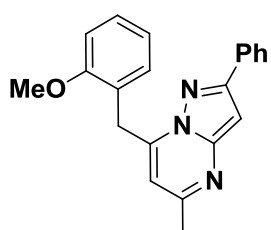
59



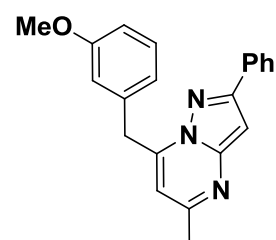
60



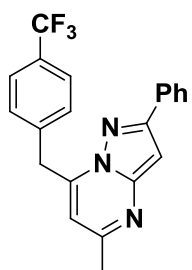
61



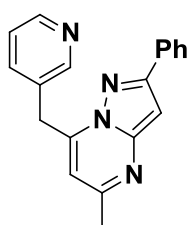
62



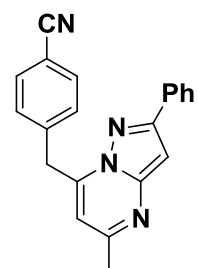
63



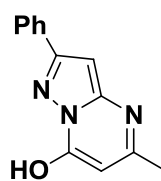
64



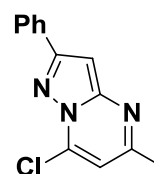
65



66



68



71

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodes générales

▪ Purification des solvants :

Les solvants anhydres sont de qualité HPLC et ne sont pas distillés sauf pour le dichlorométhane et le toluène qui sont distillés sur hydruure de calcium et le tétrahydrofurane sur sodium et benzophénone.

▪ Purifications des produits :

L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM), sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0,2 mm). La révélation est réalisée sous lampe à ultra-violet à 254 et 365 nm puis par une solution de permanganate de potassium, de vanilline ou de *p*-anisaldéhyde avec chauffage.

Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-70 μm (230-400 mesh) sous pression d'air comprimé.

▪ Techniques d'analyses et appareillages :

Les expériences sous irradiation micro-ondes sont effectuées sur un appareil Biotage InitiatorTM, la température est mesurée par une sonde infrarouge.

Les points de fusions (**F**) sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Büchi SMP-20 et ne sont pas corrigés.

Les spectres infra-rouge (**IR**) sont enregistrés sur un spectromètre Thermo Scientific Nicolet iS10. Il s'agit d'un ATR (Réflexion Totale Atténuée) doté d'un cristal en germanium. L'échantillon est directement déposé sur le germanium et comprimé avant l'enregistrement du spectre. La longueur d'onde des bandes caractéristiques est exprimée en cm^{-1} .

Les spectres de masse (**SM**) sont réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer SCIEX de type API 300, Les échantillons sont préalablement solubilisés dans une solution MeOH/H₂O (9/1; v/v) puis ionisés par la technique d'« ionspray » (IS), en mode positif.

Les spectres de masse à haute résolution (**HRMS**) ont été effectués au Centre Régional de Mesure Physique, Service de Spectrométrie de Masse, de l'Université Blaise Pascal de Clermont-Ferrand, puis à l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA), service de Spectrométrie de Masse, de l'université d'Orléans.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (**RMN**) sont réalisés sur un appareil Bruker Advance DPX250 (250 MHz pour le ^1H et 62,9 MHz pour le ^{13}C) ou de type Bruker Advance 400 (400 MHz pour le ^1H et 100,6 MHz pour le ^{13}C).

Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en partie par million (ppm) par rapport aux références internes appropriées à chaque type de solvant:

➤ Pour le proton:

- ☒ Au tétraméthylsilane pris comme référence interne pour les spectres effectués dans le chloroforme deutérié (CDCl_3).
- ☒ Signal du solvant résiduel (2,50 ppm) dans le DMSO- d_6 .

➤ Pour le carbone:

- ☒ CDCl_3 (raie centrale à 77,16 ppm).
- ☒ DMSO- d_6 (raie centrale à 39,52 ppm).

Les constantes de couplages (J) sont exprimées en hertz (Hz) et la multiplicité est représentée de manière suivante: singulet (**s**), doublet (**d**), doublet dédoublé (**dd**), triplet (**t**), triplet dédoublé (**td**), quadruplet (**q**), multiplet (**m**).

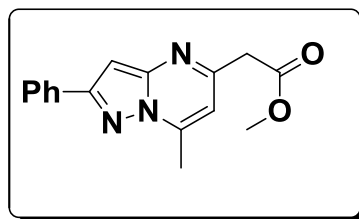
Les analyses radiocristallographiques ont été réalisées dans le Laboratoire de Pharmacochimie des Professeurs Jean-Michel Léger et Christian Jarry de l'Université Victor Segalen de Bordeaux II.

Chapitre II : Etude de la condensation du 3(5)-amino-5(3)-arylpirazole sur la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one dans des alcools aliphatiques

Méthode A. Par chauffage classique : A une solution de 1g (6,3 mmol) de 3-amino-5-phénylpirazole 1 dans 40 ml d'alcool sont additionnés, sous atmosphère d'argon, 1,6 g (12,6 mmol) de 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one 2. Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 48 h. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) ce qui permet d'isoler les composés 3(a-e), 4(a-e) et 5.

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes: Sous atmosphère d'argon, 0,16 g (1,26 mmol) de 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one 2 sont additionnés à 0.1 g (0,63 mmol) de 5(3)-amino-3(5)-arylpirazole (1, 6, 10) dissous dans 4 ml d'alcool, puis le réacteur est scellé et soumis à l'irradiation micro-ondes. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/9) ce qui permet d'isoler les composés (3, 7, 11), (4, 8, 12) et (5, 9, 13).

5-Méthoxycarbonylméthyl-7-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [3a]



$C_{16}H_{15}N_3O_2$
281 g.mol⁻¹

Méthode A. Par chauffage classique : Le composé **3a** est préparé à partir du 3-amino-5-phénylpyrazole **1** à reflux du méthanol. Une chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) permet d'isoler le produit attendu sous la forme d'un solide blanc (19%).

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : Le composé **3a** est préparé à partir du 3-amino-5-phénylpyrazole **1** au sein du méthanol à 120°C pendant une heure et purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9), ce qui permet d'isoler le produit attendu sous la forme d'un solide blanc (28%).

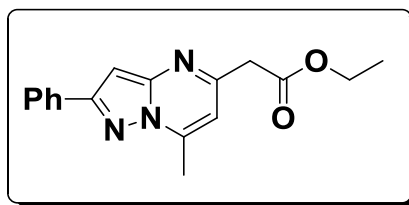
F = 96-97 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.01 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 8.0 Hz), 7.47 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.4 Hz), 7.39 (t, 1H, **H_{Ar}**, *J* = 7.3 Hz), 6.93 (s, 1H, **H₃**), 6.70 (s, 1H, **H₆**), 3.86 (s, 2H, **CH₂-CO**), 3.76 (s 3H, **CH₃-O**), 2.82 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz) : δ 170.1 (CO), 156.0 (C), 153.6 (C), 149.5 (C), 145.9 (C), 133.1 (C), 128.9 (CH), 128.7 (2×CH), 126.6 (2×CH), 108.0 (CH), 93.4 (CH), 52.4 (CH₃), 43.8 (CH₂), 17.3 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1150 (C-N), 1552 (C=C), 1721 (C=O).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+Na]⁺ masse calculée pour C₁₆H₁₅N₃O₂Na: 304.1072, masse mesurée: 304.1062.

5-Ethoxycarbonylméthyl-7-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine**[3b]****C₁₇H₁₇N₃O₂****295 g.mol⁻¹**

Méthode A. Par chauffage classique : Le composé **3b** est préparé à partir du 3-amino-5-phénylpyrazole **1** à reflux d'éthanol. Le produit **3b** n'a pas été isolé mais il est détectable par analyse RMN ¹H sous la forme d'un mélange (**3b/5**) (17%).

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : Le composé **3b** est préparé à partir du 3-amino-5-phénylpyrazole **1** au sein d'éthanol à 120°C pendant une heure et purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9), ce qui permet d'isoler le produit attendu sous la forme d'un solide blanc (15%).

F = 92-93 °C.

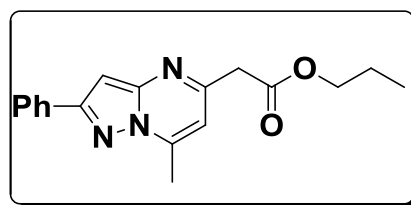
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.01(d, 2H, H_{Ar}, J= 8.0 Hz), 7.47 (t, 2H, H_{Ar}, J= 7.4 Hz), 7.39 (t, 1H, H_{Ar}, J= 7.3 Hz), 6.92 (s, 1H, H₃), 6.72 (s, 1H, H₆), 4.22 (q, 2H, CH₂-O, J= 7.1 Hz), 3.84 (s, 2H, CH₂-CO), 2.83 (s, 3H, CH₃) 1.29 (t, 3H, CH₃, J= 7.1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 169.5 (CO), 155.7 (C), 153.6 (C), 149.3 (C), 145.7 (C), 132.9 (C), 128.7 (CH), 128.5 (2×CH), 126.4 (2×CH), 107.8 (CH), 93.2 (CH), 61.2 (CH₂), 43.8 (CH₂), 17.1 (CH₃), 14.0 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1023 (C-N), 1551 (C=C), 1722 (C=O).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+Na]⁺ masse calculée pour C₁₇H₁₇N₃O₂Na: 318.1229, masse mesurée: 318.1218.

7-Méthyl-5-propoxycarbonylméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [3c]



C₁₈H₁₉N₃O₂
309 g.mol⁻¹

Méthode A. Par chauffage classique : Le composé **3c** est préparé à partir du 3-amino-5-phénylpyrazole **1** à reflux du 1-propanol. Le produit **3c** n'a pas été isolé mais il est détectable par analyse RMN ¹H sous la forme d'un mélange (**3c/5**) (**16%**).

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : Le composé **3c** est préparé à partir du 3-amino-5-phénylpyrazole **1** dans 1-propanol à 130°C pendant une heure et purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) pour isoler le produit attendu sous la forme d'un solide blanc (**23%**).

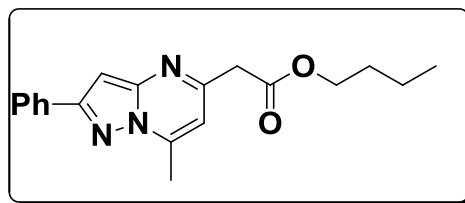
F = 79-80 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.06 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 6.8 Hz), 7.45 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.4 Hz), 7.43 (t, 1H, **H_{Ar}**, *J* = 7.3 Hz), 7.16 (s, 1H, **H₃**), 6.98 (s, 1H, **H₆**), 4.05 (t, 2H, **CH₂-O**, *J* = 6.6 Hz), 3.91 (s, 2H, **CH₂-CO**), 2.77 (s, 3H, **CH₃**), 1.64-1.56 (m, 2H, **CH₂**), 0.87 (t, 3H, **CH₃**, *J* = 7.4 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100.62 MHz): δ 169.5(CO), 154.8(C), 154.6 (C), 148.9 (C), 145.6 (C), 132.6 (C), 128.9 (CH), 128.8 (2×CH), 126.2 (2×CH), 108.79 (CH), 92.78(CH), 66.02 (CH₂), 43.11 (CH₂), 21.47 (CH₂), 16.63 (CH₃), 10.18 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1149 (C-N), 1553 (C=C), 1720 (C=O).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+Na]⁺ masse calculée pour C₁₈H₁₉N₃O₂Na: 332.1388, masse mesurée: 332.1375.

5-Butoxycarbonylméthyl-7-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine**[3d]****C₁₉H₂₁N₃O₂****323 g.mol⁻¹**

Méthode A. Par chauffage classique : le composé **3d** est préparé à partir du 3-amino-5-phénylpyrazole **1** à reflux du 1-butanol. Une chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) permet d'isoler le produit attendu sous la forme d'un solide blanc (17%).

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé **3d** est préparé à partir du 3-amino-5-phénylpyrazole **1** au sein du 1-butanol à 138°C pendant une heure et purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9), ce qui permet d'isoler le produit attendu sous la forme d'un solide blanc (27%).

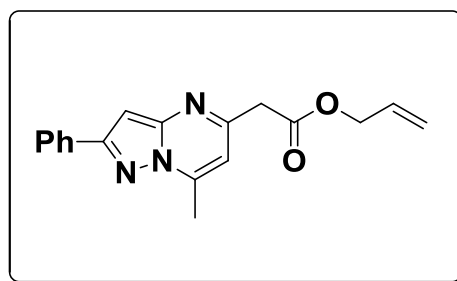
F = 75-76 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.06 (d, 2H, H_{Ar}, *J* = 7.2 Hz), 7.50 (t, 2H, H_{Ar}, *J* = 7.4 Hz), 7.42 (t, 1H, H_{Ar}, *J* = 7.3 Hz), 7.15 (s, 1H, H₃), 6.97 (d, 1H, H₆, *J* = 0.8 Hz), 4.09 (t, 2H, CH₂-O, *J* = 6.6 Hz), 3.90 (s, 2H, CH₂-CO), 2.77 (s, 3H, CH₃), 1.60-1.53 (m, 2H, CH₂), 1.34-1.27 (m, 2H, CH₂), 0.87 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.4 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100.62 MHz): δ 169.5 (CO), 154.7 (C), 154.6 (C), 148.9 (C), 145.6 (C), 132.6 (C), 128.9 (CH), 128.8 (2×CH), 126.2 (2×CH), 108.8 (CH), 92.8 (CH), 64.3 (CH₂), 40.1 (CH₂), 30.1 (CH₂), 18.5 (CH₂), 16.6 (CH₃), 13.5 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1209 (C-N), 1555 (C=C), 1717 (C=O).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₉H₂₂N₃O₂: 324.1713, masse mesurée: 324.1712.

Allyl-2-(7-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5-yl)acétate**[3e]****C₁₈H₁₇N₃O₂****307 g.mol⁻¹**

Méthode A. Par chauffage classique : le composé **3e** est préparé à partir du 3-amino-5-phénylpyrazole **1** à reflux du 2-propèn-1-ol pendant 9 heures. Une chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) permet d'isoler le produit attendu sous la forme d'un solide blanc (22%).

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : Le composé **3e** est préparé à partir du 3-amino-5-phénylpyrazole **1** dans le 2-propèn-1-ol à 150°C pendant demi-heure et purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) pour isoler le produit attendu sous la forme d'un solide blanc (20%).

F = 86-87 °C

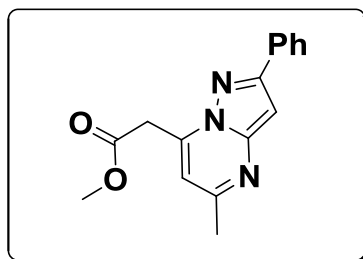
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.01 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J*= 7.2 Hz), 7.67 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J*= 7.4 Hz), 7.38 (t, 1H, **H_{Ar}**, *J*= 7.4 Hz), 6.92 (s, 1H, **H₃**), 6.17 (d, 1H, **H₆**, *J*= 0.8 Hz), 5.88-5.98 (m, 1H, **CH**), 5.32 (dd, 1H, **CH**, *J*= 1.6, 17.2 Hz), 5.25 (dd, 1H, **CH**, *J*= 1.2, 10.4 Hz), 4.66 (dd, 2H, **CH₂**, *J*= 1.2, 6 Hz), 3.89 (s, 2H, **CH₂**), 2.82 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 169.5 (CO), 156.1 (C), 153.7 (C), 149.6 (C), 146.1 (C), 133.2 (C), 131.8 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (2×CH), 126.7 (2×CH), 118.9 (CH), 108.1 (CH), 93.6 (CH), 66.1 (CH₂), 44.0 (CH₂), 17.4 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 687 et 767 (C-H), 1173 (C-O), 1620 (C=C), 1719 (C=O).

SM (IS): *m/z* = 308 [*M* + 1].

7-Méthoxycarbonylméthyl-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [4a]



$C_{16}H_{15}N_3O_2$
281 g.mol⁻¹

Méthode A. Par chauffage classique : le composé **4a** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3a**. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (**34%**).

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé **4a** est préparé à partir selon le protocole expérimental décrit pour **3a**. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (**68%**).

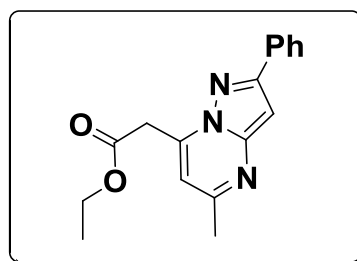
F = 118-119 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.98 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 8.0 Hz), 7.45 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.4 Hz), 7.38 (t, 1H, **H_{Ar}**, *J* = 7.3 Hz), 6.87 (s, 1H, **H₃**), 6.69 (s, 1H, **H₆**), 4.20 (s, 2H, **CH₂-CO**), 3.78 (s, 3H, **CH₃**), 2.60 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 168.4 (CO), 158.4 (C), 155.58 (C), 149.6 (C), 140.7 (C), 133.0 (C), 128.8 (CH), 128.7 (2×CH), 126.5 (2×CH), 109.0 (CH), 92.9 (CH), 52.6 (CH₃), 36.0 (CH₂), 24.8 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1203 (C-N), 1556 (C=C), 1731 (C=O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₆H₁₆N₃O₂: 282.1257, masse mesurée: 282.1243.

7-Ethoxycarbonylméthyl-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine**[4b]****C₁₇H₁₇N₃O₂****295 g.mol⁻¹**

Méthode A. Par chauffage classique : le composé **4b** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3b**. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'un solide blanc (32%).

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé **4b** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3b**. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (67%).

F = 116-117 °C.

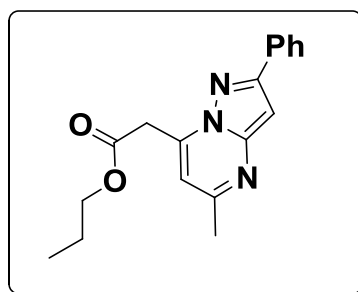
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.98 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J*= 6.8 Hz), 7.45 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J*= 7.4 Hz), 7.38 (t, 1H, **H_{Ar}**, *J*= 7.3 Hz), 6.87 (s, 1H, **H₃**), 6.69 (s, 1H, **H₆**), 4.24 (t, 2H, **CH₂-O**, *J*= 7.1 Hz), 4.18 (s, 2H, **CH₂-CO**), 2.60 (s, 3H, **CH₃**) 1.27 (t, 3H, **CH₃**, *J*= 7.1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 167.9 (CO), 158.4 (C), 155.5 (C), 149.6 (C), 140.9 (C), 133.0 (C), 128.8 (CH), 128.7 (2×CH), 126.5 (2×CH), 109.0 (CH), 92.8 (CH), 61.6 (CH₂), 36.2 (CH₂), 24.8 (CH₃), 14.1 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1027 (C-N), 1555 (C=C), 1722 (C=O).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+Na]⁺ masse calculée pour C₁₇H₁₇N₃O₂Na: 318.1215, masse mesurée: 318.1218.

5-Méthyl-7-propoxycarbonylméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [4c]

 $C_{18}H_{19}N_3O_2$ 309 g.mol^{-1}

Méthode A. Par chauffage classique : le composé **4c** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3c**. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'un solide blanc (**41%**).

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé **4c** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3c**. le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (**66%**).

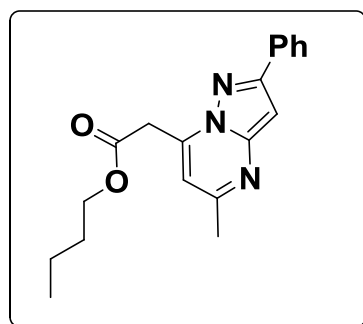
F = 102-104 °C.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 7.99 (d, 2H, H_{Ar} , J = 7.2 Hz), 7.48 (t, 2H, H_{Ar} , J = 7.4 Hz), 7.41 (t, 1H, H_{Ar} , J = 7.3 Hz), 7.09 (s, 1H, H_3), 6.98 (s, 1H, H_6), 4.27 (s, 2H, CH_2 -CO), 4.05 (t, 2H, CH_2 -O, J = 6.6 Hz), 2.54 (s, 3H, CH_3), 1.59-1.50 (m, 2H, CH_2), 0.75 (t, 3H, CH_3 , J = 7.4 Hz).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100.62 MHz): δ 167.9 (CO), 158.7 (C), 154.2 (C), 149.1 (C), 141.2 (C), 132.6 (C), 128.9(CH), 128.8 (2×CH), 126.0 (2×CH), 109.9 (CH), 92.3 (CH), 66.2 (CH_2), 36.0 (CH_2), 24.3 (CH_3), 21.4 (CH_2), 10.0 (CH_3).

IR: ν (cm^{-1}) = 1181 (C-N), 1555 (C=C), 1729 (C=O).

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{18}H_{20}N_3O_2$: 310.1561, masse mesurée: 310.1556.

7-Butoxycarbonylméthyl-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine**[4d]****C₁₉H₂₁N₃O₂****323 g.mol⁻¹**

Méthode A. Par chauffage classique : le composé **4d** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3d**. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (**21%**).

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé **4d** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3d**. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'un solide blanc (**69%**).

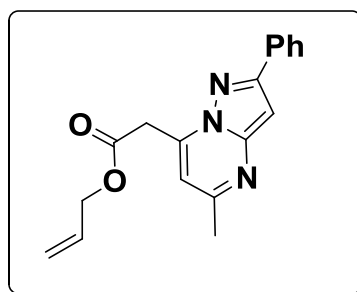
F = 98-99 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 8.00 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J*= 7.2 Hz), 7.48 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J*= 7.3 Hz), 7.41 (t, 1H, **H_{Ar}**, *J*= 7.3 Hz), 7.09 (s, 1H, **H₃**), 6.98 (s, 1H, **H₆**), 4.26 (s, 2H, **CH₂-CO**), 4.09 (t, 2H, **CH₂-O**, *J*= 6.4 Hz), 2.54 (s, 3H, **CH₃**) 1.53-1.46 (m, 2H, **CH₂**), 1.22-1.13 (m, 2H, **CH₂**), 0.74 (t, 3H, **CH₃**, *J*= 7.4 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100.62 MHz): δ 167.9 (CO), 158.7 (C), 154.2 (C), 149.1 (C), 141.2 (C), 132.6 (C), 128.9 (CH), 128.7 (2×CH), 126.0 (2×CH), 109.9(CH), 92.2 (CH), 64.4 (CH₂), 36.1 (CH₂), 30.1 (CH₂), 24.3 (CH₃), 18.4 (CH₂), 13.4 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1197 (C-N), 1556 (C=C), 1722 (C=O).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₉H₂₂N₃O₂: 324.1713, masse mesurée: 324.1712.

Allyl-2-(5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)acétate**[4e]** $C_{18}H_{17}N_3O_2$
307 g.mol⁻¹

Méthode A. Par chauffage classique : le composé **4e** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3e** ce qui permet d'isoler le produit attendu sous la forme d'un solide blanc (60%).

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé **4e** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3e**. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 73%.

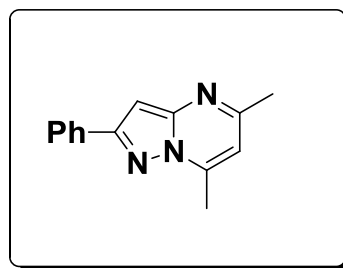
F = 109-110 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.98 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J*= 7.2 Hz), 7.44 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J*= 7.2 Hz), 7.36 (t, 1H, **H_{Ar}**, *J*= 7.6 Hz), 6.87 (s, 1H, **H₃**), 6.69 (d, 1H, **H₆**), 5.86-5.95 (m, 1H, **CH**), 5.31 (dd, 1H, **CH**, *J*= 1.2, 17.2 Hz), 5.22 (dd, 1H, **CH**, *J*= 1.2, 10.4 Hz), 4.68 (d, 2H, **CH₂**, *J*= 5.6 Hz), 4.22 (s, 2H, **CH₂**), 2.60 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 167.7 (CO), 158.6 (C), 155.7 (C), 149.7 (C), 140.8 (C), 133.1 (C), 131.7 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (2×CH), 126.7 (2×CH), 118.9 (CH), 109.2 (CH), 93.0 (CH), 66.3 (CH₂), 36.3 (CH₂), 24.9 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 689 et 769 (C-H), 1168 (C-O), 1627 (C=C), 1729 (C=O).

SM (IS): *m/z* = 308 [M + 1].

5,7-Diméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [5] $C_{14}H_{13}N_3$ 223 g.mol⁻¹

Méthode A. Par chauffage classique : le composé **5** est préparé à partir du 3-amino-5-phénylpyrazole **1** selon le protocole expérimental décrit pour les produits **3a-e** et **4a-e**. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'un solide beige avec des rendements oscillant entre 4 % et 7 % (Tableau 2, Chapitre II).

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé **5** est préparé à partir du 3-amino-5-phénylpyrazole **1** selon le protocole expérimental décrit pour les produits **3a-e** et **4a-e** en conduisant au produit attendu sous la forme d'un solide beige avec des rendements oscillant entre 1 % et 8 % (Tableaux 3, Chapitre II).

Méthode C. Sous atmosphère d'argon, 0.72 mL d'acétylacétone (7.02 mmol) est additionné à une solution de 1g de 3-amino-5-phénylpyrazole **1** (6.282 mmol) dans 7mL d'acide chlorhydrique 37%. La solution est ensuite portée à reflux pendant 10 h. Après le retour à température ambiante, le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution saturée de carbonate de sodium puis extrait au dichlorométhane (3 × 40 ml). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées puis purifiées par la recristallisation dans le mélange éthanol/hexane (4/1) pour conduire au produit **5** sous la forme d'un solide beige (72%).

F = 154-155 °C.

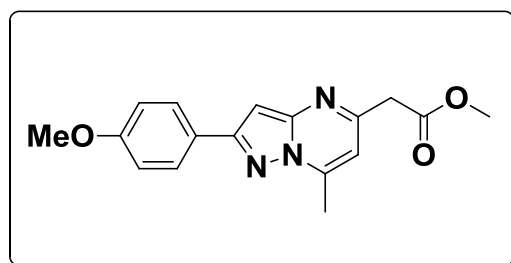
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.01 (d, 2H, H_{Ar}, J= 8.0 Hz), 7.46 (t, 2H, H_{Ar}, J= 7.5 Hz), 7.38 (t, 1H, H_{Ar}, J= 7.3 Hz), 6.85 (s, 1H, H₃), 6.54 (s, 1H, H₆), 2.79 (s, 3H, CH₃), 2.56(s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 158.3 (C), 155.6 (C), 149.7 (C), 145.2 (C), 133.2 (C), 128.7 (CH), 128.7 (2×CH), 126.5 (2×CH), 108.3 (CH), 92.6 (CH), 24.6 (CH₃), 17.1 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1030 (C-N), 1549 (C=C).

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₄H₁₄N₃: 224.1202, masse mesurée: 224.1188.

**5-Méthoxycarbonylméthyl-2-(4-méthoxyphényl)-7-méthyl-
pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [7a]**

 $C_{17}H_{17}N_3O_3$ 311 g.mol⁻¹

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé **7a** est préparé à partir du 3-amino-5-(4-méthoxyphényl)-pyrazole **6** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3a**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant : acétone /éther de pétrole, 1/9) permet d'isoler le produit attendu sous la forme d'un solide blanc (**20%**).

F = 86-87 °C.

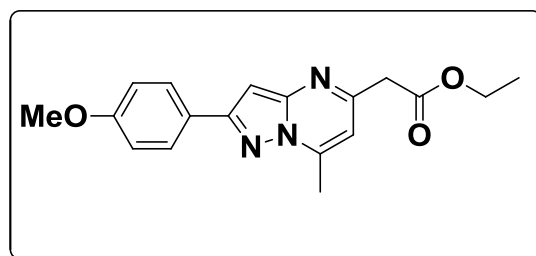
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.94 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 8.4 Hz), 6.99 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 8.4 Hz), 6.84 (s, 1H, **H₃**), 6.67 (s, 1H, **H₆**), 3.87 (s, 3H, **CH₃-O**), 3.84 (s, 2H, **CH₂**), 3.75 (s, 3H, **CH₃**), 2.81 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 170.2 (CO), 160.3 (C), 155.9 (C), 153.5 (C), 149.5 (C), 145.8 (C), 127.9 (2xCH), 125.8 (C), 114.1 (2xCH), 107.7 (CH), 92.7 (CH), 55.3 (CH₃), 52.4 (CH₃), 43.8 (CH₂), 17.3 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1031 (C-O), 1155 (C-N), 1532 (C=C), 1729 (C=O).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₇H₁₈N₃O₃: 312.1362, masse mesurée: 312.1346.

**5-Ethoxycarbonylméthyl-2-(4-méthoxyphényl)-7-méthyl-
pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [7b]**

 $C_{18}H_{19}N_3O_3$ 325 g.mol⁻¹

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé **7b** est préparé à partir du 3-amino-5-(4-méthoxyphényl)-pyrazole **6** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3b**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant : acétone /éther de pétrole, 1/9) permet d'isoler le produit attendu sous la forme d'un solide blanc (**15%**).

F = 101-102 °C.

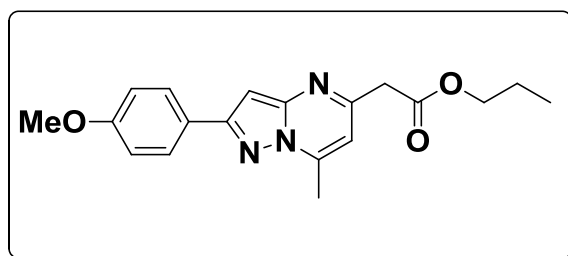
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ 7.94 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 8.9 Hz), 6.99 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 8.9Hz), 6.84 (s, 1H, **H₃**), 6.68 (d, 1H, **H₆**, *J* = 0.8Hz), 4.22 (q, 2H, **CH₂-O**, *J* = 7.0 Hz), 3.87 (s, 3H, **CH₃-O**), 3.83 (s, 2H, **CH₂**), 2.81 (d, 3H, **CH₃**, *J* = 0.6 Hz), 1.28 (t, 3H, **CH₃**, *J* = 7.0 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.89 MHz): δ 169.8 (CO), 160.3 (C), 153.7 (C), 149.5 (C), 145.7 (C), 127.9 (2xCH), 125.8 (C), 114.1 (2xCH), 107.7 (CH), 92.7 (CH), 61.3 (CH₂), 55.3 (CH₃), 44.0 (CH₂), 17.3 (CH₃), 14.2 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1022 (C-O), 1174 (C-N), 1526 (C=C), 1726 (C=O).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₈H₂₀N₃O₃: 326.1515, masse mesurée: 326.1505.

**2-(4-Méthoxyphényl)-7-méthyl-5-propoxycarbonylméthyl-
pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [7c]**



$C_{19}H_{21}N_3O_3$
339 g.mol⁻¹

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé **7c** est préparé à partir du 3-amino-5-(4-méthoxyphényl)-pyrazole **6** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3c**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant : acétone /éther de pétrole, 1/9) permet d'isoler le produit attendu sous la forme d'un solide blanc (17%).

F = 68-69 °C.

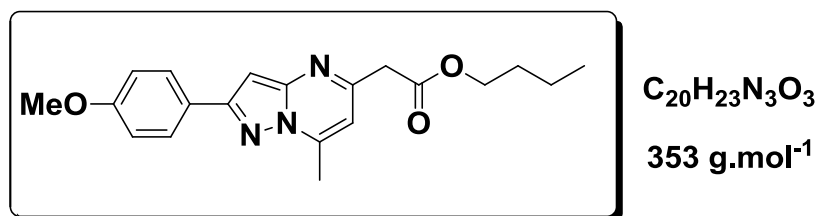
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.98 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J*= 8.8 Hz), 7.06 (s, 1H, **H₃**), 7.05 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J*= 8.8 Hz), 6.93 (d, 1H, **H₆**, *J*= 0.8 Hz), 4.05 (t, 2H, **CH₂-O**, *J*= 6.6 Hz), 3.89 (s, 2H, **CH₂**), 3.82(s, 3H, O-**CH₃**), 2.76 (d, 3H, **CH₃**, *J*= 0.4Hz), 1.64-1.55 (m, 2H, **CH₂**), 0.87 (t, 3H, **CH₃**, *J*= 7.4 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100.62 MHz): δ 169.6 (CO), 159.9 (C), 154.5 (C), 149.0 (C), 145.4 (C), 127.6 (2xCH), 125.1 (C), 114.2 (2xCH), 108.4 (CH), 92.0 (CH), 66.0 (CH₂), 55.2 (CH₃), 40.1 (CH₂), 21.5 (CH₂), 16.6 (CH₃), 10.2 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1031 (C-O), 1174 (C-N), 1533 (C=C), 1729 (C=O).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₉H₂₂N₃O₃: 340.1660, masse mesurée: 340.1661.

**5-Butoxycarbonylméthyl-2-(4-méthoxyphényl)-7-méthyl-
pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [7d]**



Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé **7d** est préparé à partir du 3-amino-5-(4-méthoxyphényl)-pyrazole **6** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3d**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant : acétone /éther de pétrole, 1/9) permet d'isoler le produit attendu sous la forme d'un solide blanc (**20%**).

F = 77-78 °C.

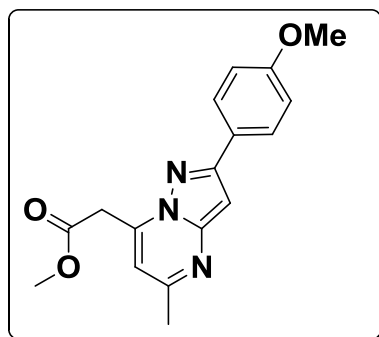
RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.98 (d, 2H, H_{Ar} , J = 8.8 Hz), 7.05 (s, 1H, H_3), 7.06 (d, 2H, H_{Ar} , J = 8.8 Hz), 6.93 (d, 1H, H_6 , J = 0.8 Hz), 4.09 (t, 2H, CH_2 -O, J = 6.6 Hz), 3.88 (s, 2H, CH_2 -CO), 3.82 (s, 3H, O- CH_3), 2.75 (d, 3H, CH_3 , J = 0.8 Hz), 1.60-1.53 (m, 2H, CH_2), 1.31 (dq, 2H, CH_2 , J = 14.6, 7.4 Hz), 0.87 (t, 3H, CH_3 , J = 7.4 Hz).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100.62 MHz): δ 169.5 (CO), 159.9 (C), 154.5 (C), 149.0 (C), 145.4 (C), 127.6 (2xCH), 125.1 (C), 114.2 (2xCH), 108.4 (CH), 92.0 (CH), 64.2 (CH_2), 55.2 (CH_3), 39.7 (CH_2), 30.1 (CH_2), 18.5 (CH_2), 16.6 (CH_3), 13.5 (CH_3).

IR: ν (cm^{-1}) = 1030 (C-O), 1163 (C-N), 1534 (C=C), 1735 (C=O).

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{20}H_{24}N_3O_3$: 354.1833, masse mesurée: 354.1818.

**7-Méthoxycarbonylméthyl-2-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-
pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine **[8a]****

 $C_{17}H_{17}N_3O_3$ 311 g.mol⁻¹

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé **8a** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **7a** ce qui permet d'isoler le produit attendu sous la forme d'un solide blanc (**48%**).

F = 128-129 °C.

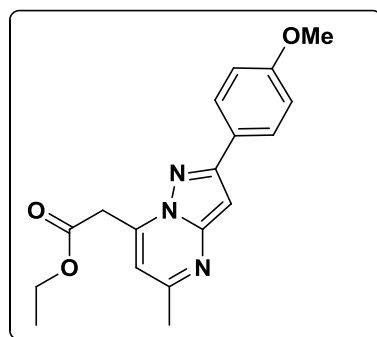
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.91 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J*=8.8Hz), 6.97 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J*= 8.8 Hz), 6.78 (s, 1H, **H₃**), 6.65 (s, 1H, **H₆**), 4.18 (s, 2H, **CH₂-CO**), 3.86 (s, 3H, **CH₃-O**), 3.77 (s, 3H, **CH₃-O**), 2.59 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 168.4 (CO), 160.2 (C), 158.3 (C), 155.5 (C), 149.6 (C), 140.6 (C), 127.8 (2xCH), 125.7 (C), 114.1 (2xCH), 108.7 (CH), 92.2 (CH), 55.3 (CH₃), 52.6 (CH₃), 36.0 (CH₂), 24.7 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1029 (C-O), 1179 (C-N), 1533 (C=C), 1731 (C=O).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₇H₁₈N₃O₃: 312.1364, masse mesurée: 312.1348.

**7-Ethoxycarbonylméthyl-2-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-
pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [8b]**

 $C_{18}H_{19}N_3O_3$ 325 g.mol⁻¹

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé **8b** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **7b**. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (48%).

F = 109-110 °C.

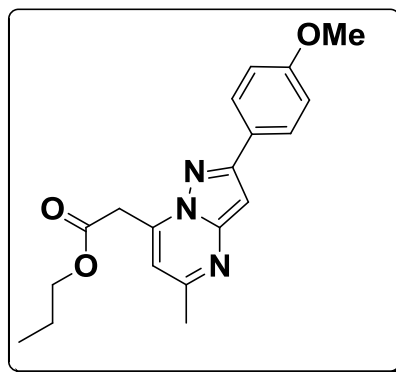
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.91 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 8.4 Hz), 6.97 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 8.4 Hz), 6.78 (s, 1H, **H₃**), 6.65 (s, 1H, **H₆**), 4.24 (q, 2H, **CH₂-O**, *J* = 7.2 Hz), 4.16 (s, 2H, **CH₂-CO**), 3.85 (s, 3H, **O-CH₃**), 2.58 (s, 3H, **CH₃**), 1.26 (t, 3H, **CH₃**, *J* = 7.2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz) : δ 167.9 (CO), 160.2 (C), 158.2 (C), 155.3 (C), 149.6 (C), 140.8 (C), 127.7 (2xCH), 125.7 (C), 114.0 (2xCH), 108.6 (CH), 92.1 (CH), 61.6 (CH₂), 55.3 (CH₃), 36.2 (CH₂), 24.7 (CH₃), 14.1 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1028 (C-O), 1174 (C-N), 1531 (C=C), 1730 (C=O).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₈H₂₀N₃O₃: 326.1504, la masse mesurée: 326.1505.

**2-(4-Méthoxyphényl)-5-méthyl-7-propoxycarbonylméthyl-
pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [8c]**



C₁₉H₂₁N₃O₃
339 g.mol⁻¹

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé **8c** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le dérivé **7c** ce qui permet d'isoler le produit attendu sous la forme d'un solide blanc (**40%**).

F = 99-101 °C.

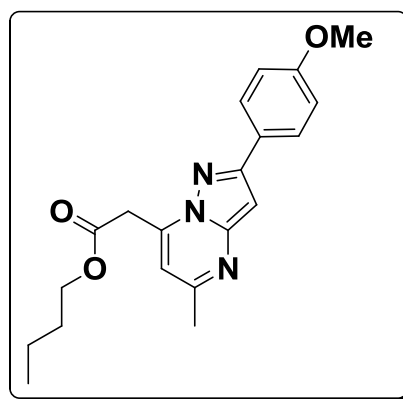
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ 7.92 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J*= 8.8 Hz), 7.03 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J*= 8.8 Hz), 6.99 (s, 1H, **H₃**), 6.93 (s, 1H, **H₆**), 4.25 (s, 2H, **CH₂-CO**), 4.04 (t, 2H, **CH₂-O**, *J*= 6.4 Hz), 3.82 (s, 3H, **O-CH₃**), 2.53 (s, 3H, **CH₃**), 1.59-1.50 (m, 2H, **CH₂**), 0.76 (t, 3H, **CH₃**, *J*= 7.4 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100.62 MHz): δ 167.9 (CO), 159.9 (C), 158.4 (C), 154.2 (C), 149.1 (C), 141.1 (C), 127.4 (2xCH), 125.1 (C), 114.2 (2xCH), 109.5 (CH), 91.5 (CH), 66.2 (CH₂), 55.2 (CH₃), 36.0 (CH₂), 24.3 (CH₃), 21.4 (CH₂), 10.06 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1036 (C-O), 1185 (C-N), 1531 (C=C), 1730 (C=O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₉H₂₂N₃O₃: 340.1677, masse mesurée: 340.1661.

**7-Butoxycarbonylméthyl-2-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-
pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [8d]**



$C_{20}H_{23}N_3O_3$
353 g.mol⁻¹

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé **8d** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **7d** ce qui permet d'isoler le dérivé attendu sous la forme d'un solide blanc (56%).

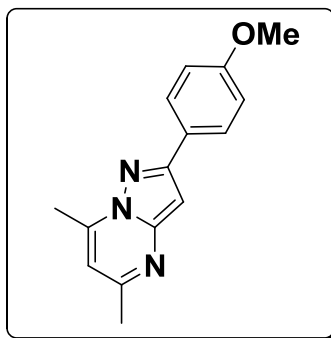
F = 74-75 °C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7.92 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J*= 8.8 Hz), 7.03 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J*= 8.8 Hz), 6.99 (s, 1H, **H₃**), 6.93 (s, 1H, **H₆**), 4.24 (s, 2H, **CH₂-CO**), 4.08 (t, 2H, **CH₂-O**, *J*= 6.4 Hz), 3.81 (s, 3H, **O-CH₃**), 2.53 (s, 3H, **CH₃**), 1.52-1.46 (m, 2H, **CH₂**), 1.17 (dq, 2H, **CH₂**, *J*=14.6, 7.4 Hz), 0.74 (t, 3H, **CH₃**, *J*= 7.4 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100.62 MHz): δ 167.9 (CO), 159.9 (C), 158.4 (C), 154.2 (C), 149.1 (C), 141.1 (C), 127.4 (2xCH), 125.1 (CH), 114.1 (2xCH), 109.5 (CH), 91.5 (CH), 64.3 (CH₂), 55.2 (CH₃), 36.1 (CH₂), 30.1 (CH₂), 24.3 (CH₃), 18.4 (CH₂), 13.4 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1025 (C-O), 1182 (C-N), 1534 (C=C), 1726 (C=O).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₀H₂₄N₃O₃: 354.1805, masse mesurée: 354.1818.

5,7-Diméthyl-2-(4-méthoxyphényl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [9] $C_{15}H_{15}N_3O$ 253 g.mol⁻¹

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé **9** est préparé à partir du 3-amino-5-(4-méthoxyphényl)-pyrazole **6** selon le protocole expérimental décrit pour les produits **7a-d** et **8a-d**. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune avec des rendements oscillant entre 1 % et 2 % (Tableau 4, Chapitre II).

F = 150-151 °C.

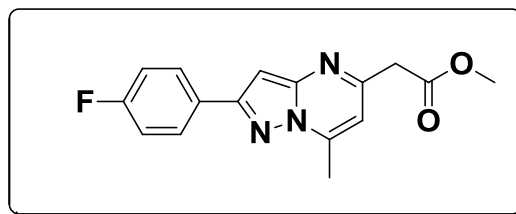
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : δ 7.94 (d, 2H, *H*_{Ar}, *J*= 9 Hz), 6.99 (d, 2H, *H*_{Ar}, *J*= 9 Hz), 6.76 (s, 1H, *H*₃), 6.60 (d, 1H, *H*₆, *J*=0.7 Hz), 3.86 (s, 3H, CH₃-O), 2.76 (s, 3H, CH₃), 2.55 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.89 MHz): δ 160.2 (C), 158.1 (C), 155.5 (C), 149.7 (C), 145.1 (C), 127.8 (2xCH), 125.9 (C), 114.1 (2xCH), 108.0 (CH), 91.9 (CH), 55.3 (CH₃), 24.6 (CH₃), 17.1 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1025 (C-O), 1172 (C-N), 1520 (C=C).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₅H₁₆N₃O: 254.1306, masse mesurée: 254.1293.

**2-(4-Fluorophényl)-5-méthoxycarbonylméthyl-7-méthyl-
pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine 11a**

 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}$ 299 g.mol⁻¹

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé 11a est préparé à partir du 5-amino-3-(4-fluorophényl)-pyrazole 10 selon le protocole expérimental décrit pour le produit 3a pendant 70 minutes. Une chromatographie sur gel de silice (éluant : acétone /éther de pétrole, 1/9) permet d'isoler le produit attendu sous la forme d'un solide blanc (**14%**).

F = 153-154 °C.

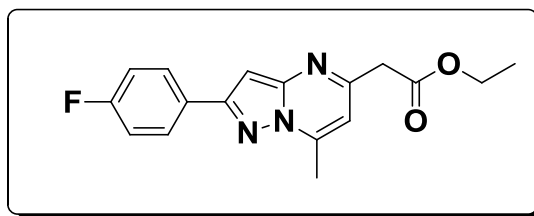
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ 7.99 (dd, 2H, **H_{Ar}**, *J_{H,H}*= 8.8 Hz, ⁴*J_{H,F}*=5.4 Hz), 7.15 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J_{HH}*= ³*J_{H,F}*=8.8 Hz), 6.87 (s, 1H, **H₃**), 6.71 (d, 1H, **H₆**, *J*= 0.7 Hz), 3.86 (s, 2H, **CH₂-CO**), 3.76 (s, 3H, **CH₃-O**), 2.82 (d, 3H, **CH₃**, *J*= 0.7 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 170.1 (CO), 163.3 (d, C, ¹*J_{CF}*= 248.5 Hz), 155.0 (C), 153.8 (C), 149.5 (C), 145.9 (C), 129.3 (C), 128.4 (d, 2xCH, ³*J_{CF}*= 8.05 Hz), 115.7 (d, 2xCH, ²*J_{CF}*= 21.1 Hz), 108.1 (CH), 93.2 (CH), 52.4 (CH₃), 43.8 (CH₂), 17.2 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1158 (C-N), 1205 (C-F), 1523 (C=C), 1730 (C=O).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₆H₁₅N₃O₂F: 300.1157, masse mesurée: 300.1148.

**5-Ethoxycarbonylméthyl-2-(4-fluorophényl)-7-méthyl-
pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [11b]**

 $C_{17}H_{16}N_2O_3F$ 315 g.mol⁻¹

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé 11b est préparé à partir du 5-amino-3-(4-fluorophényl)-pyrazole 10 selon le protocole expérimental décrit pour le produit 3b pendant 65 minutes. Une chromatographie sur gel de silice (éluant : acétone /éther de pétrole, 1/9) permet d'isoler le produit attendu sous la forme d'un solide blanc (**11%**).

F = 107-108 °C.

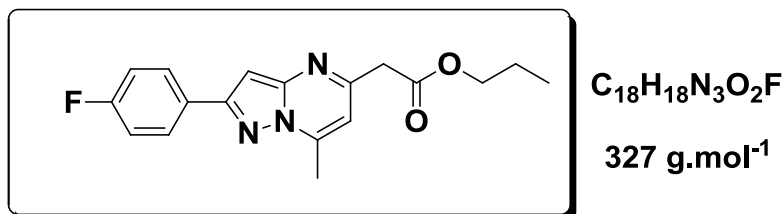
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.98 (dd, 2H, **H_{Ar}**, $J_{H,H}= 8.8$ Hz, $^4J_{H,F}=5.2$ Hz), 7.15 (t, 2H, **H_{Ar}**, $J_{HH}= ^3J_{H,F}= 8.8$ Hz), 6.86 (s, 1H, **H₃**), 6.72 (d, 1H, **H₆**, $J= 0.4$ Hz), 4.22 (q, 2H, **CH₂-O**, $J= 7.1$ Hz), 3.84 (s, 2H, **CH₂-CO**), 2.81 (s, 3H, **CH₃**), 1.29 (t, 3H, **CH₃**, $J= 7.1$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 169.7 (CO), 163.3 (d, C, $^1J_{CF}= 248.5$ Hz), 155.0 (C), 154.0 (C), 149.5 (C), 145.9 (C), 129.3 (d, C, $^4J_{CF}= 3.02$ Hz), 128.4 (d, 2xCH, $^3J_{CF}= 8.05$ Hz), 115.7 (d, 2xCH, $^2J_{CF}= 22.1$ Hz), 108.1 (CH), 93.1 (CH), 61.4 (CH₂), 44.0 (CH₂), 17.2 (CH₃), 14.2 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1155 (C-N), 1201 (C-F), 1534 (C=C), 1720 (C=O).

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₇H₁₇N₃O₂F: 314.1309, masse mesurée: 314.1305.

**2-(4-Fluorophényl)-7-méthyl-5-propoxycarbonylméthyl-
pyrazolo[1,5-a]pyrimidine 11c**



Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé **11c** est préparé à partir du 5-amino-3-(4-fluorophényl)-pyrazole **10** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **3c**. Une chromatographie sur gel de silice (éluant : acétone /éther de pétrole, 1/9) permet d'isoler le produit attendu sous la forme d'un solide beige (**13%**).

F = 94-95 °C.

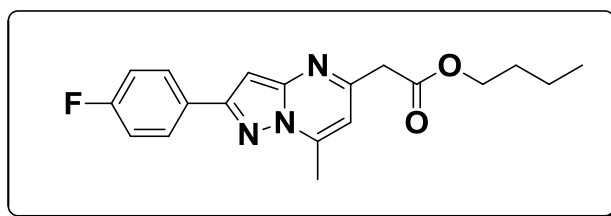
RMN ¹H (DMSO-d₆, 250 MHz): δ 8.10 (dd, 2H, **H_{Ar}**, $J_{H,H}= 8.9$ Hz, $^4J_{H,F}=5.6$ Hz), 7.33 (t, 2H, **H_{Ar}**, $J_{HH}= ^3J_{H,F}= 8.9$ Hz), 7.16 (s, 1H, **H₃**), 6.98 (s, 1H, **H₆**), 4.05 (t, 2H, **CH₂-O**, $J= 6.6$ Hz), 3.91 (s, 2H, **CH₂-CO**), 2.77 (s, 3H, **CH₃**), 1.67-1.53 (m, 2H, **CH₂**), 1.29 (t, 3H, **CH₃**, $J= 7.4$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 169.8 (CO), 163.3 (d, C, $^1J_{CF}= 247.5$ Hz), 155.0 (C), 154.0 (C), 149.5 (C), 145.8 (C), 129.3 (d, C, $^4J_{CF}= 3.02$ Hz), 128.3 (d, 2xCH, $^3J_{CF}= 9.05$ Hz), 115.7 (d, 2xCH, $^2J_{CF}= 22.1$ Hz), 108.1 (CH), 93.1 (CH), 66.9 (CH₂), 44.0 (CH₂), 21.9 (CH₂), 17.2 (CH₃), 10.3 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1163 (C-N), 1204 (C-F), 1526 (C=C), 1726 (C=O).

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₈H₁₉N₃O₂F: 328.1477, masse mesurée: 328.1461.

**5-Butoxycarbonylméthyl-2-(4-fluorophényl)-7-méthyl-
pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [11d]**



C₁₉H₂₀N₃O₂F

341 g.mol⁻¹

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé 11d est préparé à partir du 5-amino-3-(4-fluorophényl)-pyrazole 10 selon le protocole expérimental décrit pour le produit 3d. Une chromatographie sur gel de silice (éluant : acétone /éther de pétrole, 6/94) permet d'isoler le produit attendu sous la forme d'un solide blanc (15%).

F = 135-136 °C.

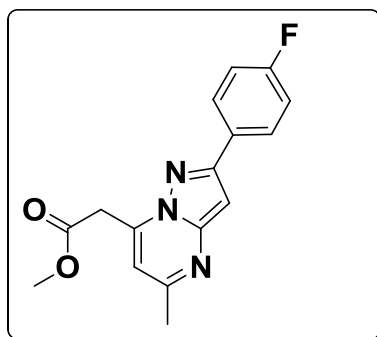
RMN ¹H (DMSO-d₆, 250 MHz): δ 8.10 (dd, 2H, **H_{Ar}**, *J*_{H,H}= 8.8 Hz, ⁴*J*_{H,F}=5.7 Hz), 7.33 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J*_{HH}= ³*J*_{H,F}= 8.8 Hz), 7.16 (s, 1H, **H₃**), 6.98 (s, 1H, **H₆**), 4.09 (t, 2H, **CH₂-O**, *J*= 6.5 Hz), 3.90 (s, 2H, **CH₂-CO**), 2.77 (s, 3H, **CH₃**), 1.61-1.47 (m, 2H, **CH₂**), 1.31 (dq, 2H, **CH₂**, *J*= 14.5, 7.3 Hz), 0.87 (t, 3H, **CH₃**, *J*= 7.3 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 169.8 (CO), 163.3 (d, **C**, ¹*J*_{CF}= 248.5 Hz), 155.0 (C), 154.0 (C), 149.5 (C), 145.8 (C), 129.3 (C), 128.3 (d, 2xCH, ³*J*_{CF}= 8.0 Hz), 115.7 (d, 2xCH, ²*J*_{CF}= 22.1 Hz), 108.1 (CH), 93.1 (CH), 65.3 (CH₂), 44.0 (CH₂), 30.5 (CH₂), 19.1 (CH₂), 17.2 (CH₃), 13.6 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1164 (C-N), 1206 (C-F), 1535 (C=C), 1727 (C=O).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₉H₂₁N₃O₂F: 342.1617, la masse mesurée: 342.1618.

**2-(4-Fluorophényl)-7-Méthoxycarbonylméthyl-5-méthyl-
pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [12a]**



C₁₆H₁₄N₃O₂F

299 g.mol⁻¹

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé **12a** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **11a** ce qui permet d'isoler le dérivé attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (25%).

F = 115-116 °C.

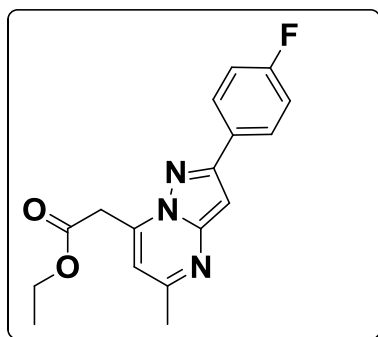
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.95 (dd, 2H, **H_{Ar}**, *J*_{H,H} = 8.8 Hz, ⁴*J*_{H,F} = 5.6 Hz), 7.13 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J*_{HH} = ³*J*_{H,F} = 8.8 Hz), 6.81 (s, 1H, **H₃**), 6.69 (d, 1H, **H₆**, *J* = 0.7 Hz), 4.18 (s, 2H, **CH₂-CO**), 3.77 (s, 3H, **CH₃-O**), 2.60 (d, 3H, **CH₃**, *J* = 0.7 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 168.3 (CO), 163.3 (d, C, ¹*J*_{CF} = 247.5 Hz), 158.6 (C), 154.6 (C), 149.6 (C), 140.7 (C), 129.2 (d, C, ⁴*J*_{CF} = 4.02 Hz), 128.2 (d, 2xCH, ³*J*_{CF} = 8.05 Hz), 115.6 (d, 2xCH, ²*J*_{CF} = 22.1 Hz), 109.1 (CH), 92.6 (CH), 52.6 (CH₃), 35.9 (CH₂), 24.8 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1156 (C-N), 1201 (C-F), 1526 (C=C), 1731 (C=O).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₆H₁₅N₃O₂F: 300.1150, masse mesurée: 300.1148.

**7-Ethoxycarbonylméthyl-2-(4-fluorophényl)-5-méthyl-
pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine 12b**

 $C_{17}H_{16}N_3O_2F$ 313 g.mol⁻¹

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé 12b est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le dérivé 11b. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (28%).

F = 130-131 °C.

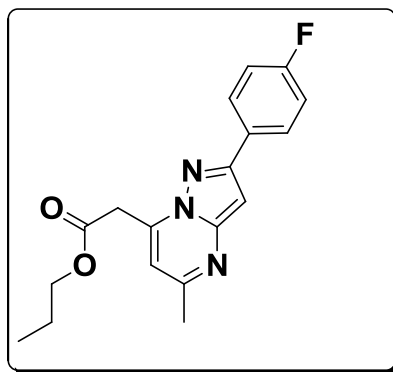
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.95 (dd, 2H, **H_{Ar}**, $J_{H,H} = 8.6$ Hz, $^4J_{H,F} = 5.4$ Hz), 7.13 (t, 2H, **H_{Ar}**, $J_{HH} = ^3J_{H,F} = 8.6$ Hz), 6.81 (s, 1H, **H₃**), 6.69 (s, 1H, **H₆**), 4.24 (q, 2H, **CH₂-O**, $J = 7.1$ Hz), 4.17 (s, 2H, **CH₂-CO**), 2.60 (s, 3H, **CH₃**), 1.27 (t, 3H, **CH₃**, $J = 7.1$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 167.9 (CO), 163.2 (d, C, $^1J_{CF} = 248.5$ Hz), 158.6 (C), 154.5 (C), 149.6 (C), 140.9 (C), 129.2 (C), 128.2 (d, 2xCH, $^3J_{CF} = 8.05$ Hz), 115.6 (d, 2xCH, $^2J_{CF} = 22.1$ Hz), 109.1 (CH), 92.5 (CH), 61.6 (CH₂), 36.2 (CH₂), 24.8 (CH₃), 14.1 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1156 (C-N), 1196 (C-F), 1529 (C=C), 1724 (C=O).

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₇H₁₇N₃O₂F: 314.1300, masse mesurée: 314.1305.

**2-(4-Fluorophényl)-5-méthyl-7-propoxycarbonylméthyl-
pyrazolo[1,5-a]pyrimidine 12c**

 $C_{18}H_{18}N_3O_2F$ 327 g.mol⁻¹

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé 12c est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le dérivé 11c. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (37%).

F = 112-113 °C.

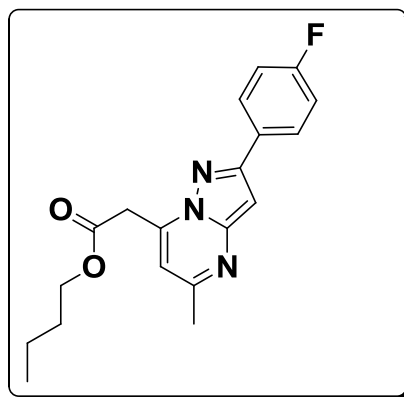
RMN ¹H (DMSO-d₆, 250 MHz): δ 8.03 (dd, 2H, **H_{Ar}**, $J_{H,H}= 8.7$ Hz, $^4J_{H,F}=5.6$ Hz), 7.32 (t, 2H, **H_{Ar}**, $J_{HH}= ^3J_{H,F}= 8.7$ Hz), 7.09 (s, 1H, **H₃**), 6.99 (s, 1H, **H₆**), 4.27 (s, 2H, **CH₂-CO**), 4.04 (t, 2H, **CH₂-O**, $J= 6.4$ Hz), 2.54 (s, 3H, **CH₃**), 1.60-1.46 (m, 2H, **CH₂**), 0.74 (t, 3H, **CH₃**, $J= 7.4$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 167.9 (CO), 163.3 (d, C, $^1J_{CF}= 247.5$ Hz), 158.6 (C), 154.6 (C), 149.6 (C), 140.9 (C), 129.2 (C), 128.2 (d, 2xCH, $^3J_{CF}= 8.0$ Hz), 115.6 (d, 2xCH, $^2J_{CF}= 22.1$ Hz), 109.1 (CH), 92.6 (CH), 67.2 (CH₂), 36.3 (CH₂), 24.8 (CH₂), 21.9 (CH₃), 10.2 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1155 (C-N), 1195 (C-F), 1524 (C=C), 1725 (C=O).

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₈H₁₉N₃O₂F: 328.1468, masse mesurée: 328.1461.

**7-Butoxycarbonylméthyl-2-(4-fluoroxyphényl)-5-méthyl-
pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [12d]**

 $C_{19}H_{20}N_3O_2F$ 341 g.mol⁻¹

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé **12d** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **11d**. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (46%).

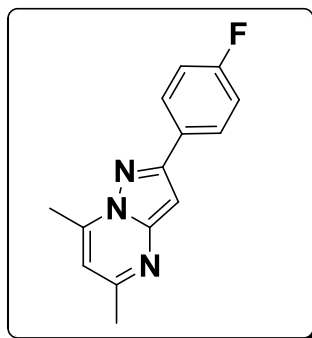
F = 105-106 °C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz): δ 8.03 (dd, 2H, **H_{Ar}**, *J*_{H,H}= 8.8 Hz, ⁴*J*_{H,F}=5.5 Hz), 7.32 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J*_{HH}= ³*J*_{H,F}= 8.8 Hz), 7.09 (s, 1H, **H₃**), 6.98 (s, 1H, **H₆**), 4.26 (s, 2H, **CH₂-CO**), 4.08 (t, 2H, **CH₂-O**, *J*= 6.4 Hz), 2.54 (s, 3H, **CH₃**), 1.54-1.42 (m, 2H, **CH₂**), 1.20-1.08 (m, 2H, **CH₂**), 0.73 (t, 3H, **CH₃**, *J*= 7.3 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 167.9 (CO), 163.3 (d, C, ¹*J*_{CF}= 248.5 Hz), 158.6 (C), 154.6 (C), 149.6 (C), 140.9 (C), 129.2 (d, C, ⁴*J*_{CF}= 3.0 Hz), 128.2 (d, 2xCH, ³*J*_{CF}= 8.0 Hz), 115.6 (d, 2xCH, ²*J*_{CF}= 22.1 Hz), 109.1 (CH), 92.5 (CH), 65.5 (CH₂), 36.3 (CH₂), 30.5 (CH₂), 24.8 (CH₂), 19.0 (CH₃), 13.6 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1159 (C-N), 1210 (C-F), 1531 (C=C), 1722 (C=O).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₉H₂₁N₃O₂F: 342.1608, masse mesurée: 342.1618.

5,7-diméthyl-2-(4-Fluorophényl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [13]**C₁₄H₁₂N₃F****241 g.mol⁻¹**

Méthode B. Sous irradiation micro-ondes : le composé **13** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour les dérivés **11a-d** et **12a-d** ce qui permet d'isoler le produit attendu sous la forme d'un solide jaune avec des rendements oscillant entre 1 % et 2 % (Tableau 4, Chapitre II).

F = 186-187 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ 7.98 (dd, 2H, **H_{Ar}**, *J*_{H,H} = 8.8 Hz, ⁴*J*_{H,F} = 5.5 Hz), 7.14 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J*_{HH} = ³*J*_{H,F} = 8.8 Hz), 6.79 (s, 1H, **H₃**), 6.54 (s, 1H, **H₆**), 2.77 (s, 3H, **CH₃**), 2.56 (s, 3H, **CH₃**).

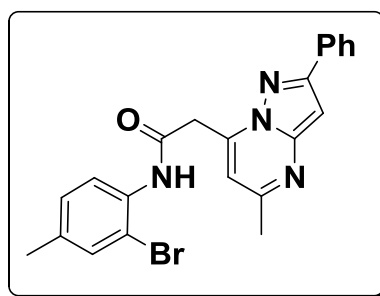
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 163.2 (d, **C**, ¹*J*_{CF} = 248.5 Hz), 158.4 (**C**), 154.6 (**C**), 149.7 (**C**), 145.2 (**C**), 129.2 (d, **C**, ⁴*J*_{CF} = 3.02 Hz), 128.3 (d, 2x**CH**, ³*J*_{CF} = 8.05 Hz), 115.6 (d, 2x**CH**, ²*J*_{CF} = 22.1 Hz), 108.4 (**CH**), 92.3 (**CH**), 24.6 (**CH₃**), 17.0 (**CH₃**).

IR: ν (cm⁻¹) = 1159 (C-N), 1200 (C-F), 1529 (C=C).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₄H₁₃N₃F: 242.1086, masse mesurée: 242.1094

Chapitre III : développement et application de l'arylation intramoléculaire pallado-catalysée à la synthèse de nouvelles entités à structure 5,7-dihydro-pyrazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-*d*]benzazépin-6-one

N-(2-bromo-4-méthylphényl)-2-(5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)acétamide **[15]**



$C_{22}H_{19}BrN_4O$
435 g.mol⁻¹

A une solution de 2-bromo-4-méthylaniline (0.1 ml, 0.788 mmol) dans 4 ml de dichlorométhane sous atmosphère inerte et à 0 °C, est additionné lentement de triméthylaluminium en solution dans le toluène (2M, 0.8 ml, 1.60 mmol). Le milieu est agité pendant 15 minutes à 0 °C avant d'ajouter 0.2 g (0.68 mmol) de la 7-ethoxycarbonyl-méthyl-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine **4b**. Ensuite, le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à température ambiante, puis chauffé à reflux pendant 5 heures. Le milieu est refroidi, extrait avec de dichlorométhane et lavé avec de la solution saturée de NaCl. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/ éther de pétrole, 6/4) pour conduire au dérivé **15** sous forme d'un solide beige avec (85 %).

F = 190-191 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.24 (s, 1H, NH), 8.02 (d, 2H, H_{Ar}, J= 6.8 Hz), 7.98 (s, 1H, H_{Ar}), 7.39-7.48 (m, 3H, H_{Ar}), 7.21 (s, 1H, H_{Ar}), 7.04 (d, 1H, H_{Ar}, J= 8.4 Hz), 6.90 (s, 1H, H₃), 6.80 (s,

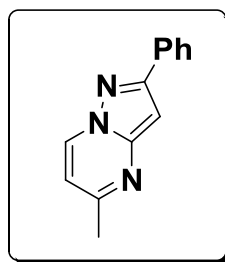
^1H , H_6), 4.33 (s, 2H, CH_2), 2.60 (s, 3H, CH_3), 2.22 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.62 MHz): δ 165.3 (CO), 159.6 (C), 156.5 (C), 150.0 (C), 141.0 (C), 135.9 (C), 133.3 (C), 132.8 (CH), 132.7 (C), 129.3 (CH), 128.8 (2 $\times$ CH), 128.7 (CH), 127.0 (2 $\times$ CH), 123.0 (CH), 114.2 (C), 109.4 (CH), 93.7 (CH), 40.6 (CH_2), 24.9 (CH_3), 20.6 (CH_3).

IR: ν (cm^{-1}) = 695 (C-Br), 1527 (C=C), 1617 (NH), 1686 (C=O).

SM (IS): m/z = 435 [M + 1 pour ^{79}Br]

437 [M + 1 pour ^{81}Br]

5-Méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [18]

$C_{13}H_{11}N_3$
209 g.mol⁻¹

Réaction d'arylation directe catalysée par le cuivre en chauffage classique : sous atmosphère d'argon, 58.4 mg (0,55 mmol) de carbonate de sodium et 43 mg (0.16 mmol) de triphénylphosphine sont additionnés à 0,12 g (0,27 mmol) du composé **15** dissous dans 2 ml de DMF. Après 10 minutes d'agitation sous argon, 15 mg (0,08 mmol) d'iodure de cuivre sont ajoutés puis la réaction est chauffée à 140 °C pendant 6 heures. Le milieu est évaporé à sec, dilué avec de l'eau et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) ce qui permet d'isoler le composé **18** sous la forme d'un solide marron (23 %).

F = 171-172 °C

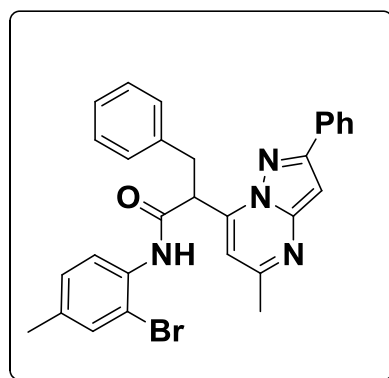
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.53 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 7.97 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2 Hz), 7.47 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.4 Hz), 7.40 (t, 1H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2 Hz), 6.84 (s, 1H, **H₃**), 6.66 (d, 1H, **H₆**, *J* = 7.2 Hz), 2.61 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 159.2 (C), 156.5 (C), 149.6 (C), 134.4 (C), 133.0 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (2×CH), 126.6 (2×CH), 108.9 (CH), 92.7 (CH), 25.0 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1029 (C-N), 1515 et 1544 (C=C).

SM (IS): *m/z* = 210 [*M* + 1].

N-(2-bromo-4-méthylphényl)-2-(5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-3phénylpropanamide [20]



C₂₉H₂₅BrN₄O
525 g.mol⁻¹

En milieu anhydre, 18.2 mg (0,76 mmol) d'hydruure de sodium à 60% sont mis en suspension dans 10 ml de tétrahydrofurane, puis le milieu est refroidi avec un bain de glace. Une solution de 300 mg (0,69 mmol) du composé **15** dans 8 ml de THF est alors introduite goutte à goutte. Le milieu est agité pendant 1 heure à température ambiante avant d'ajouter goutte à goutte une solution de bromure de benzyle (0,09 ml, 0,76 mmol) dans du tétrahydrofurane (5 mL). Après une agitation à température ambiante pendant 72 heures, le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite puis lavé avec une solution saturée de NH₄Cl et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées puis purifiées par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/ éther de pétrole, 2/8) pour conduire au produit **20** sous la forme d'un solide blanc (**20%**).

F = 144-145 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.95 (s, 1H, NH), 8.03 (d, 2H, H_{Ar}, J= 7.2 Hz), 7.97 (d, 1H, H_{Ar}, J= 8.4 Hz), 7.41-7.48 (m, 3H, H_{Ar}), 7.36 (d, 2H, H_{Ar}, J= 7.2 Hz), 7.30 (t, 2H, H_{Ar}, J= 7.6 Hz), 7.22 (d, 1H, H_{Ar}, J= 7.2 Hz), 7.16 (d, 1H, H_{Ar}, J= 0.8 Hz), 7.01 (d, 1H, H_{Ar}, J= 8.4 Hz), 6.90 (s, 1H, H₃), 6.82 (s, 1H, H₆), 5.24 (dd, 1H, J= 6, 9.2 Hz), 3.84 (dd, 1H, J= 9.2, 14 Hz), 3.34 (dd, 1H, J= 5.6, 14 Hz), 2.60 (s, 3H, CH₃), 2.20 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 167.1 (CO), 159.5 (C), 156.2 (C), 149.9 (C), 145.1 (C), 138.1 (C), 135.9 (C), 133.9 (C), 132.8 (C), 132.7 (CH), 129.3 (CH), 129.1 (2×CH), 128.9 (2×CH), 128.8 (2×CH), 128.7 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (2×CH), 122.8 (CH), 114.1 (C), 107.0 (CH), 93.7 (CH),

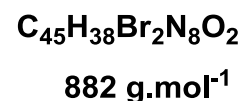
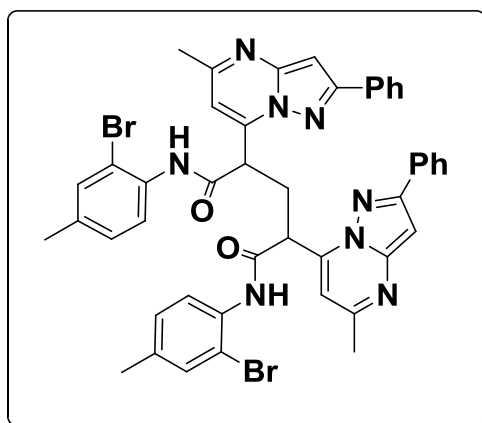
48.1 (CH), 34.9 (CH₂), 25.1 (CH₃), 20.6 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 692 (C-Br), 1507 (C=C), 1619 (NH), 1693 (C=O).

SM (IS): m/z = 525 [M + 1 pour ⁷⁹Br]

527 [M + 1 pour ⁸¹Br]

N¹,N⁵-bis-(2-bromo-4-méthylphényl)-2,4-bis-(5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)pentanediamide [22]



En milieu anhydre, 14 mg (0,60 mmol) d'hydruure de sodium à 60% sont mis en suspension dans 3 ml de tétrahydrofurane, puis le milieu est refroidi avec un bain de glace. Une solution de 200 mg (0,46 mmol) du composé **15** dans 2 mL de THF est alors introduite goutte à goutte. Le milieu est agité pendant 30 minutes à 0 °C avant d'ajouter goutte à goutte 0.05 mL de chlorométhylméthyléther (0,69 mmol). Le milieu réactionnel est, ensuite, agité à température ambiante pendant 24 heures. Après l'addition de 10 mL d'acide chlorhydrique (1N), la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3x20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, évaporées puis purifiées par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/ éther de pétrole, 2/8) pour conduire au produit **22** sous la forme d'un solide blanc (**11%**).

F = 215-216 °C

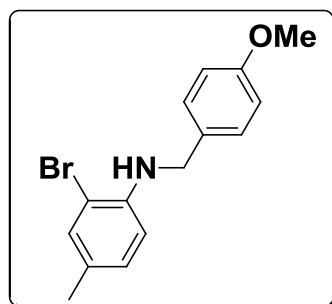
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.07 (s, 2H, 2x NH), 7.97-7.94 (m, 6H, H_{Ar}), 7.38-7.45 (m, 6H, H_{Ar}), 7.26 (s, 2H, H_{Ar}), 7.02 (d, 2H, H_{Ar}, J= 8.4 Hz), 6.86 (s, 2H), 6.78 (s, 2H), 5.20 (t, 2H, J= 7.0 Hz), 3.24 (s, 2H, J= 7.0 Hz), 2.56 (s, 6H, 2xCH₃), 2.23 (s, 6H, 2xCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 167.0 (2×CO), 159.4 (2×C), 156.3 (2×C), 149.9 (2×C), 144.5 (2×C), 136.3 (2×C), 133.2 (2×C), 132.8 (2×CH), 132.6 (2×C), 129.3 (2×CH), 128.8 (6×CH), 127.0 (4×CH), 123.0 (2×CH), 114.5 (2×C), 106.8 (2×CH), 93.8 (2×CH), 44.7 (2×CH), 28.7 (CH₂), 25.1

(2×CH₃), 20.6 (2×CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 693 (C-Br), 1521 (C=C), 1621 (NH), 1684 (C=O).

SM (IS): m/z = 883 [M + 1].

2-Bromo-N-(4-méthoxybenzyl)-4-méthylaniline [24] $C_{15}H_{16}BrNO$ 306 g.mol⁻¹

En milieu anhydre, 3.2 mL (26,6 mmol) d'anisaldéhyde **23** et 54 mL (12 mL/g de composé **14**) d'acétate d'isopropyle *i*-PrOAc sont additionnés à 3 mL de 2-bromo-4-méthylaniline **14** (24.18 mmol) dans 3.5 mL (48.4 mmol) de TFA. Après une minute d'agitation sous argon, 6.1 g (29 mmol) de triacétoxyborohydrure de sodium sont ajoutés puis la solution est agitée pendant 6 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est, ensuite, traité par une solution de NaOH (10%) jusqu'à pH= 8-9 puis extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) ce qui permet d'isoler le composé **24** sous la forme d'un solide jaune (71 %).

F = 42-43°C

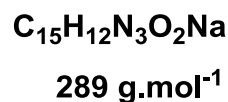
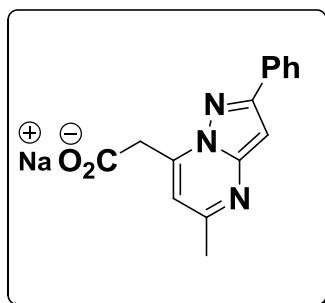
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.23-7.28 (m, 3H, H_{Ar}), 6.92 (d, 1H, H_{Ar}, J= 8.4 Hz), 6.87 (d, 2H, H_{Ar}, J= 8.8 Hz), 6.52 (d, 1H, H_{Ar}, J= 8.4 Hz), 4.50 (s, 1H, NH), 4.28 (s, 2H, CH₂), 3.78 (s, 3H, O-CH₃), 2.20 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 159.0 (C), 142.7 (C), 132.8 (CH), 131.0 (C), 129.1 (CH), 128.6 (2×CH), 127.5 (C), 114.2 (2×CH), 111.8 (CH), 109.7 (C), 55.4 (CH₃), 47.9 (CH₂), 20.1 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1427, 1459, 1506 et 1608 (C=C), 1242 (C-O), 1031 (N-H), 671 (C-Br).

SM (IS): *m/z* = 306 [M + 1 pour ⁷⁹Br] et 308 [M + 1 pour ⁸¹Br]

2-(5-Méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)acétate de sodium [28]



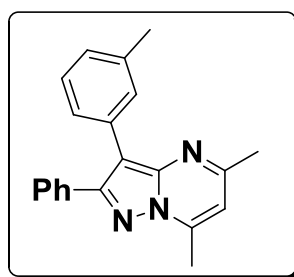
0.13 mL (0,81 mmol, 6M) de la soude est additionnés à 0,2 g (0,67 mmol) du composé **4b** dissous dans 4 ml du méthanol. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le milieu est évaporé à sec, dilué avec de l'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases aqueuses sont regroupées puis concentrées sous vide pour donner quantitativement le produit souhaité **28** sous forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (D₂O, 250 MHz): δ 8.01 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J*= 7.0 Hz), 7.48-7.54 (m, 3H, **H_{Ar}**), 6.95 (s, 1H, **H₃**), 6.88 (s, 1H, **H₆**), 4.07 (s, 2H, **CH₂**), 2.55 (s, 3H, **CH₃**).

IR: ν (cm⁻¹) = 1558 et 1406 (CO₂⁻).

Chapitre IV : arylation directe pallado-catalysée de la 5,7-diméthyl-2-phényl-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine

5,7-Diméthyl-2-phényl-3-*m*-tolylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [34]



$C_{21}H_{19}N_3$
313 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 0.11 mL (0.9 mmol) de 3-bromotoluène **33**, 123.6 mg (0.9 mmol) de carbonate de potassium et 26 mg (0.09 mmol) de $P^tBu_3HBF_4$ sont additionnés à 0.1g (0.45 mmol) de 5,7-diméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine **5** dissous dans 2mL de toluène. Après 10 minutes d'agitation à température ambiante, 10mg (0,045 mmol) d'acétate de palladium sont ajoutés puis la réaction est chauffée à 110 °C pendant 48 heures. Le milieu est évaporé à sec, dilué avec de l'eau (15 mL) et extrait avec du dichlorométhane (3x15 mL). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) conduisant ainsi au composé **34** sous la forme d'un solide marron (62%).

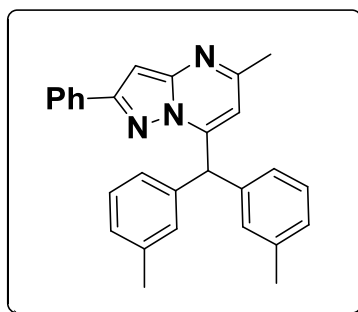
F = 134-135 °C.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.66-7.64 (m, 2H, H_{Ar}), 7.39 (s, 1H, H_{Ar}), 7.35-7.34 (m, 3H, H_{Ar}), 7.29 (d, 1H, H_{Ar} , $J = 7.6$ Hz), 7.23 (t, 1H, H_{Ar} , $J = 7.6$ Hz), 7.08(d, 1H, H_{Ar} , $J = 7.6$ Hz), 6.58 (s, 1H, H_6), 2.80 (s, 3H, CH_3), 2.57 (s, 3H, CH_3), 2.34 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.62 MHz): δ 158.7 (C), 153.6 (C), 146.9 (C), 145.0 (C), 137.9 (C), 133.8 (C), 132.3 (C), 130.8 (CH), 129.2 (2×CH), 128.5 (2×CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (CH), 127.4 (CH), 109.0 (CH), 108.3 (CH), 25.0 (CH_3), 21.7 (CH_3), 17.2 (CH_3).

IR: ν (cm⁻¹) = 698 (C-H), 1229 (C-N), 1620 (C=C).

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₁H₂₀N₃: 314.1657, la masse mesurée: 314.1645.

7-(Di-m-tolylméthyl)-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine**[35]****C₂₈H₂₅N₃****403 g.mol⁻¹**

Sous atmosphère d'argon, 0.13 mL (1.12 mmol) de 3-bromotoluène **33**, 291.8 mg (0.9 mmol) de carbonate de césium et 23.5 mg (0.09 mmol) de triphénylphosphine sont additionnés à 0.1g (0.45 mmol) de 5,7-diméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine **5** solubilisés dans 2 mL de toluène. Après 10 minutes d'agitation à température ambiante, 10mg (0,045 mmol) d'acétate de palladium sont ajoutés puis le mélange réactionnel est chauffée à 110 °C pendant 24 heures. Le milieu est évaporé à sec, dilué avec de l'eau (15 mL) et extrait avec du dichlorométhane (3x15 mL). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 2/8) ce qui permet d'isoler le composé **35** sous la forme d'un solide marron (**50%**).

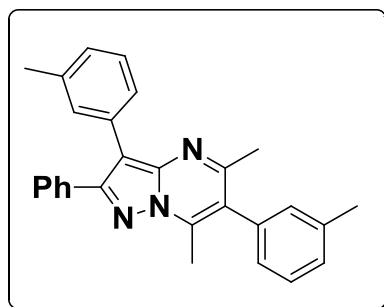
F = 144-145 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.89 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2 Hz), 7.41 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.4 Hz), 7.34 (t, 1H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2 Hz), 7.22 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.4 Hz), 7.10-7.01 (m, 6H, **H_{Ar}**), 6.83 (s, 1H, **H₃**), 6.44 (s, 1H, **H₆**), 6.26 (s, 1H, **CH**), 2.54 (s, 3H, **CH₃**), 2.32 (s, 6H, 2×**CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 158.4 (C), 155.3 (C), 150.4 (C), 149.9 (C), 139.3 (2×C), 138.4 (2×C), 133.4 (C), 130.2 (2×CH), 128.8 (CH), 128.7 (2×CH), 128.6 (2×CH), 128.2 (2×CH), 126.7 (2×CH), 126.5 (2×CH), 108.9 (CH), 92.6 (CH), 51.0 (CH), 25.1 (CH₃), 21.6 (2×CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 694, 729 et 761 (C-H), 1217 (C-N), 1618 (C=C).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₈H₂₆N₃: 404.2127, la masse mesurée: 404.2138.

5,7-Diméthyl-2-phényl-3,6-di-*m*-tolylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [36]

$C_{28}H_{25}N_3$
403 g.mol⁻¹

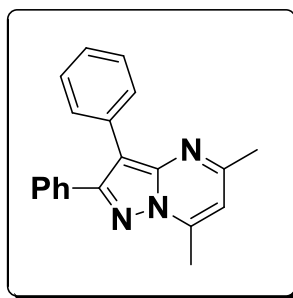
Le composé **36** est préparé à partir de la 5,7-diméthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine **5** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **34** au départ de 0.08 mL (0.67 mmol) de 3-bromotoluène **33** et 23.1 mg (0.09 mmol) de triphénylphosphine (**Tableau 7, Entrée 1, Chapitre III**). Le produit attendu est isolé sous la forme d'une huile brune avec un rendement de 2%.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.66-7.69 (m, 2H, H_{Ar}), 7.33-7.44 (m, 7H, H_{Ar}), 7.23-7.27 (m, 1H, H_{Ar}), 7.04-7.10 (m, 3H, H_{Ar}), 2.60 (s, 3H, CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3), 2.33 (s, 3H, CH_3).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 158.1 (C), 153.4 (C), 145.7 (C), 142.9 (C), 138.8 (C), 137.9 (C), 136.1 (C), 133.9 (C), 132.9 (C), 130.8 (CH), 130.7 (CH), 129.2 (2×CH), 128.9 (d, 4×CH, $J=3$ Hz), 128.5 (3×CH), 128.3 (d, 2×CH, $J=3$ Hz), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 122.6 (C), 108.3 (C), 25.1 (CH_3), 21.7 (CH_3), 21.6 (CH_3), 15.2 (CH_3).

IR: ν (cm⁻¹) = 693 et 727 (C-H), 1219 (C-N), 1621 (C=C).

SM (IS): m/z = 404 [$M + 1$].

5,7-Diméthyl-2,3-diphénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [37]

C₂₀H₁₇N₃
299 g.mol⁻¹

Le composé **37** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **34** au départ de 0.09 mL (0.9 mmol) de bromobenzène. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (**65%**).

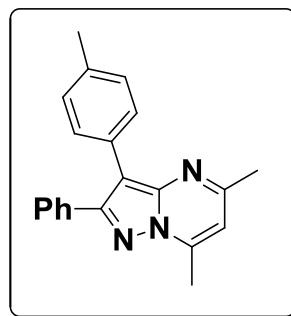
F = 161-162 °C.¹²

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.66-7.63 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.55 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J*= 7.2 Hz), 7.37-7.34 (m, 5H, **H_{Ar}**), 7.28-7.24 (m, 1H, **H_{Ar}**), 6.58 (d, 1H, **H₆** *J*= 0.8 Hz), 2.80 (d, 3H, **CH₃**, *J*= 0.4 Hz), 2.58 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 158.9 (C), 153.7 (C), 146. (C), 145.04 (C), 133.8 (C), 132.5 (C), 130.1 (2×CH), 129.3 (2×CH), 128.5 (2×CH), 128.4 (3×CH), 126.5 (CH), 109.0 (CH), 108.2 (C), 25.1 (CH₃), 17.2 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 697, 761 et 780 (C-H), 1229 (C-N), 1622 (C=C).

SM (IS): *m/z* = 300 [**M** + 1].

5,7-Diméthyl-2-phényl-3-*p*-tolylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [38] $C_{21}H_{19}N_3$ 313 g.mol⁻¹

Le composé **38** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **34** en présence de 0.11 mL (0.9 mmol) de 4-bromotoluène. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (**61%**).

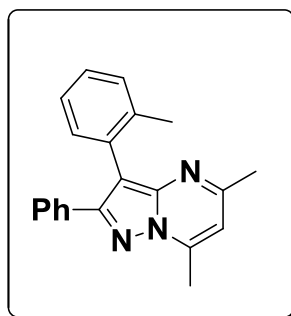
F = 167-168 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.67-7.65 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.43 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 8 Hz), 7.36 (dd, 3H, **H_{Ar}**, *J* = 5.2, 2 Hz), 7.17 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 8 Hz), 6.58 (s, 1H, **H₆**), 2.79 (s, 3H, **CH₃**), 2.57 (s, 3H, **CH₃**), 2.37 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 158.7 (C), 153.5 (C), 146.9 (C), 144.9 (C), 136.1 (C), 133.9 (C), 130.0 (2×CH), 129.4 (C), 129.2 (4×CH), 128.5 (2×CH), 128.4 (CH), 108.9(CH), 108.2 (C), 25.0 (CH₃), 21.4 (CH₃), 17.2 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 699 (C-H), 1229 (C-N), 1619 (C=C).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₁H₂₀N₃: 314.1657, masse mesurée: 314.1637.

5,7-Diméthyl-2-phényl-3-*o*-tolylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [39] $C_{21}H_{19}N_3$ 313 g.mol⁻¹

Le composé **39** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **34** en présence de 0.11 mL (0.9 mmol) de 2-bromotoluène. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (**58%**).

F = 109-110 °C.

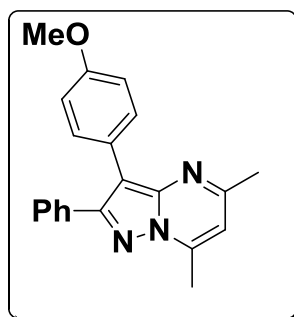
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.53-7.51 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.21-7.16 (m, 7H, **H_{Ar}**), 6.49 (d, 1H, **H₆**, *J* = 0.8 Hz), 2.74 (d, 3H, **CH₃**, *J* = 0.4 Hz), 2.45 (s, 3H, **CH₃**), 2.00 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 158.5 (C), 153.3 (C), 147.1 (C), 144.9 (C), 138.2 (C), 133.9 (C), 132.1 (C), 132.0 (CH), 130.4 (CH), 128.5 (2×CH), 128.3 (CH), 128.1 (2×CH), 127.7 (CH), 125.9 (CH), 108.8(CH), 108.1 (C), 24.9 (CH₃), 20.5 (CH₃), 17.1 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 696 et 739 (C-H), 1230 (C-N), 1618 (C=C).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₁H₂₀N₃: 314.165544, masse mesurée: 314.165174.

5,7-Diméthyl-3-(4-méthoxyphényl)-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [40]



$C_{21}H_{19}N_3O$
329 g.mol⁻¹

Le composé **40** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **34** en présence de 0.11 mL (0.9 mmol) de 1-bromo-4-méthoxybenzène. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (**78%**).

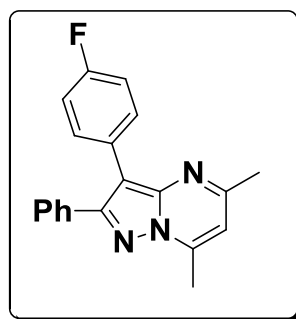
F = 173-174 °C.⁶⁶

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.67-7.64 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.46 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 8.8 Hz), 7.35 (dd, 3H, **H_{Ar}**, *J* = 5.2, 1.6 Hz), 6.92 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 8.8 Hz), 6.57 (s, 1H, **H₆**), 3.83 (s, 3H, **CH₃-O**), 2.79 (s, 3H, **CH₃**), 2.57 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 158.6 (C), 158.4 (C), 153.4 (C), 146.8 (C), 145.0 (C), 133.9 (C), 131.2 (2×CH), 129.2 (2×CH), 128.5 (2×CH), 128.4 (CH), 124.8 (C), 114.1 (2×CH), 108.9 (CH), 107.9 (C), 55.4 (O-CH₃), 25.0 (CH₃), 17.2 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 694 (C-H), 1227 (C-N), 1101 (C-O), 1622 (C=C).

SM (IS): *m/z* = 330 [*M* + 1].

5,7-Diméthyl-3-(4-fluorophényl)-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine**[41]**

C₂₀H₁₆N₃F
317 g.mol⁻¹

Le composé **41** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **34** en présence de 0.10 mL (0.9 mmol) de 1-bromo-4-fluorobenzène. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (**64%**).

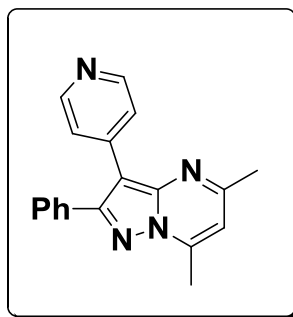
F = 152-153°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.63-7.60 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.50 (dd, 2H, **H_{Ar}**, $J_{H,H} = 8.8$, $^4J_{H,F} = 5.6$ Hz), 7.37-7.35 (m, 3H, **H_{Ar}**), 7.04 (t, 2H, **H_{Ar}**, $J_{H,H} = ^3J_{H,F} = 8.8$ Hz), 6.59 (s, 1H, **H₆**), 2.79 (s, 3H, **CH₃**), 2.57 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 161.8 (d, C, $^1J_{CF} = 245.1$ Hz), 159.0 (C), 153.6 (C), 146.8 (C), 145.1 (C), 133.6 (C), 131.6 (d, 2×CH, $^3J_{CF} = 7.8$ Hz), 129.2 (2×CH), 128.6 (2×CH), 128.5 (CH), 128.4 (d, C, $^4J_{CF} = 3.3$ Hz), 115.4 (d, 2×CH, $^2J_{CF} = 21.3$ Hz), 109.1 (CH), 107.1 (C), 25.0 (CH₃), 17.2 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 689 (C-H), 1225 (C-N), 1197 (C-F), 1618 (C=C).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₀H₁₇N₃F: 318.1407, la masse mesurée: 318.1422.

5,7-Diméthyl-2-phényl-3-(pyridine-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine**[42]****C₁₉H₁₆N₄**
300 g.mol⁻¹

Le composé **42** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **34** en présence de 261.6 mg (1.35 mmol) de 4-bromopyridine hydrochloride. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (55%).

F = 141-142 °C.

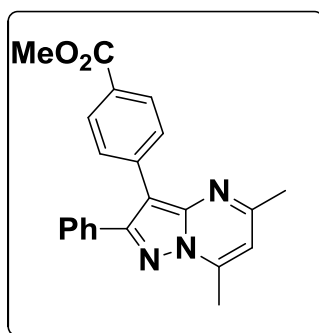
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.53 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 5.6 Hz), 7.63-7.60 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.56 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 6.0 Hz), 7.43-7.41 (m, 3H, **H_{Ar}**), 6.68 (s, 1H, **H₆**), 2.81 (s, 3H, **CH₃**), 2.63 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 160.0 (C), 154.6 (C), 149.7 (2×CH), 147.1 (C), 145.6 (C), 140.8 (C), 133.3 (C), 129.4 (2×CH), 129.0 (CH), 128.8 (2×CH), 123.9 (2×CH), 109.7 (CH), 105.0 (C), 25.1 (CH₃), 17.2 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 698 (C-H), 1225 (C-N), 1622 (C=C), 1668 (C=N).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₉H₁₇N₄: 301.1453, masse mesurée: 301.1461.

Méthyl-4-(5,7-diméthyl-2-phénylpyrazolo[1, 5-*a*]pyrimidin-3-yl)benzoate [43]



$C_{22}H_{19}N_3O_2$
357 g.mol⁻¹

Le composé **43** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **34** en présence de 193 mg (0.9 mmol) de la méthyl-4-bromobenzoate. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide jaune (**59%**).

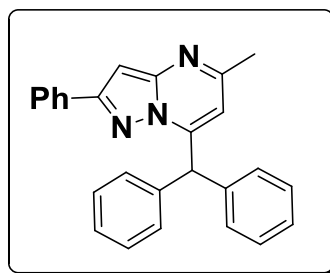
F = 205-206 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.01 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 8.4 Hz), 7.66 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 8.4 Hz), 7.62-7.60 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.39-7.37 (m, 3H, **H_{Ar}**), 6.64 (s, 1H, **H₆**), 3.91 (s, 3H, **CH₃-O**). 2.81 (s, 3H, **CH₃**), 2.60 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 167.4 (CO), 159.5 (C), 154.1 (C), 146.9 (C), 145.3 (C), 137.6 (C), 133.5 (C), 129.7 (2×CH), 129.6 (2×CH), 129.3 (2×CH), 128.7 (CH), 128.7 (2×CH), 127.7 (C), 109.4 (CH), 107.1 (C), 52.1 (O-CH₃), 25.1 (CH₃), 17.2 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 1179 (C-O), 1629 (C=C), 1743 (C=O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₂H₂₀N₃O₂: 358.1556, masse mesurée: 358.1571.

7-(Diphénylméthyl)-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine [44] $C_{26}H_{21}N_3$ 375 g.mol⁻¹

Le composé **44** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **35** en présence de 0.11 mL (1.12 mmol) de bromobenzène. Le produit désiré est isolé sous la forme d'un solide beige (57%).

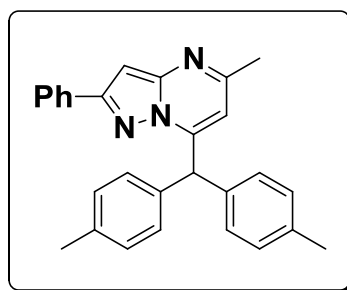
F = 209-210 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.87 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2 Hz), 7.39 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2 Hz), 7.30 (dd, 7H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2, 16 Hz), 7.25-7.23 (m, 4H, **H_{Ar}**), 6.84 (s, 1H, **H₃**), 6.51 (s, 1H, **H₆**), 6.24 (s, 1H, **CH-C₇**), 2.52 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 158.3 (C), 155.3 (C), 150.2 (C), 149.9 (C), 139.2 (2×C), 133.3 (C), 130.2 (2×CH), 129.4 (5×CH), 128.8 (4×CH), 128.7 (2×CH), 127.4 (2×CH), 126.6 (2×CH), 108.8 (CH), 92.7 (CH), 51.1 (CH), 25.1 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 695 et 739 (C-H), 1234 (C-N), 1617 (C=C).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₆H₂₂N₃: 376.1814, masse mesurée: 376.1819.

7-(Di-*p*-tolylméthyl)-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine**[45]****C₂₈H₂₅N₃**
403 g.mol⁻¹

Le composé **45** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **35** en présence de 0.15 mL (1.12 mmol) de 4-bromotoluène. Le produit attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (55%).

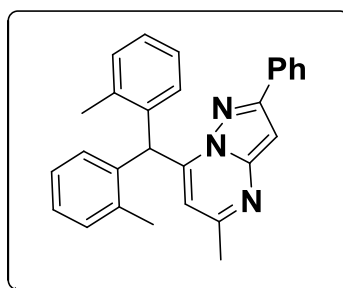
F = 150-151 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.89 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2 Hz), 7.40 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.6 Hz), 7.33 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2 Hz), 7.12 (s, 8H, **H_{Ar}**), 6.82 (s, 1H, **H₃**), 6.43 (s, 1H, **H₆**), 6.26 (s, 1H, **CH-C₇**), 2.53 (s, 3H, **CH₃**), 2.33 (s, 6H, 2×**CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 158.3 (C), 155.2 (C), 150.6 (C), 149.8 (C), 136.9 (2×C), 136.4 (2×C), 133.3 (C), 129.4 (4×CH), 129.2 (4×CH), 128.7 (CH), 128.7 (2×CH), 126.6 (2×CH), 108.6 (CH), 92.5 (CH), 50.2 (CH), 25.1 (C₅-CH₃), 21.2 (2×CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 694 et 759 (C-H), 1228 (C-N), 1512 et 1618 (C=C).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₈H₂₆N₃: 404.2127, masse mesurée: 404.2146.

7-(Di-*o*-tolylméthyl)-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine**[46]****C₂₈H₂₅N₃**
403 g.mol⁻¹

Le composé **46** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **35** en présence de 0.13 mL (1.12 mmol) de 2-bromotoluène. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'un solide marron (**49%**).

F = 205-206 °C.

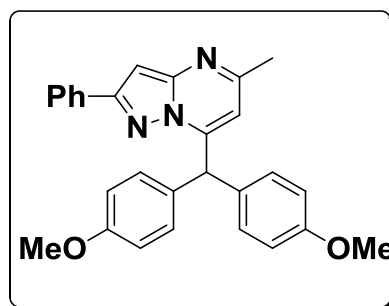
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.89 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 6.8 Hz), 7.37 (dt, 3H, **H_{Ar}**, *J* = 7.4 Hz), 7.24-7.19 (m, 4H, **H_{Ar}**), 7.11 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.4 Hz), 6.91 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.6 Hz), 6.85 (s, 1H, **H₃**), 6.69 (s, 1H, **H₆**), 6.15 (s, 1H, **CH-C₇**), 2.53 (s, 3H, **CH₃**), 2.32 (s, 6H, 2×**CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 158.3 (C), 155.3 (C), 149.8 (2×C), 137.4 (2×C), 137.1 (2×C), 133.3 (C), 130.9 (2×CH), 128.8 (CH), 128.7 (2×CH), 128.3 (2×CH), 127.5 (2×CH), 126.6 (2×CH), 126.2 (2×CH), 108.8 (CH), 92.6 (CH), 44.6 (CH), 25.1 (C₅-CH₃), 19.7 (2×CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 692 et 742 (C-H), 1229 (C-N), 1619 (C=C).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+Na]⁺ masse calculée pour C₂₈H₂₅N₃Na: 426.194119, masse mesurée: 426.194069.

7-(Bis (4-méthoxyphényl)-méthyl)-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [47]



$C_{28}H_{25}N_3O_2$
 435 g.mol^{-1}

Le composé **47** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **35** en présence de 0.14 mL (1.12 mmol) de 1-bromo-4-méthoxybenzène. Le produit souhaité est isolé sous la forme d'un solide jaune (**53%**).

F = 131-132 °C.

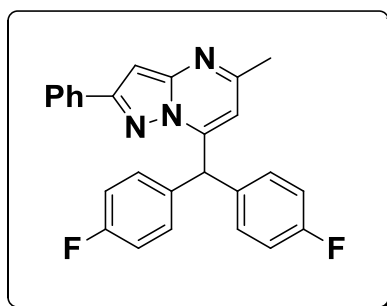
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.89 (d, 2H, H_{Ar} , $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.37 (ddd, 3H, H_{Ar} , $J = 6.8, 7.6, 27.6 \text{ Hz}$), 7.14 (d, 4H, H_{Ar} , $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.86 (d, 4H, H_{Ar} , $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.83 (s, 1H, H_3), 6.40 (s, 1H, H_6), 6.24 (s, 1H, CH-C_7), 3.79 (s, 6H, $2 \times (\text{O-CH}_3)$), 2.53 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.62 MHz): δ 158.8 ($2 \times \text{C}$), 158.4 (C), 155.3 (C), 150.9 (C), 149.9 (C), 133.4 (C), 131.6 ($2 \times \text{C}$), 130.4 ($4 \times \text{CH}$), 128.8 (CH), 128.7 ($2 \times \text{CH}$), 126.6 ($2 \times \text{CH}$), 114.1 ($4 \times \text{CH}$), 108.6 (CH), 92.6 (CH), 55.4 ($2 \times \text{O-CH}_3$), 49.5 (CH), 25.1 (CH_3).

IR: $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 1032 \text{ (C-O)}, 1228 \text{ (C-N)}, 1624 \text{ (C=C)}.$

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ masse calculée pour $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$: 436.2025, masse mesurée: 436.2026.

7-(Bis (4-fluorophényl)-méthyl)-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [48]



$C_{26}H_{19}N_3F_2$
411 g.mol⁻¹

Le composé **48** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **35** en présence de 0.12 mL (1.12 mmol) de 1-bromo-4-fluorobenzène ce qui permet d'isoler le produit attendu sous la forme d'un solide marron (**63%**).

F = 170-171 °C.

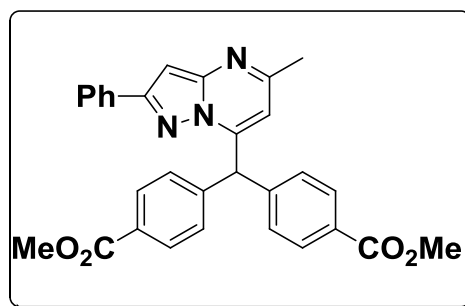
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.86 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 6.8 Hz), 7.41 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2 Hz), 7.35 (t, 1H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2 Hz), 7.18 (dd, 4H, **H_{Ar}**, *J_{H,H}* = 8.4, ⁴*J_{H,F}* = 5.2 Hz), 7.04 (t, 4H, **H_{Ar}**, *J_{H,H}* = ³*J_{H,F}* = 8.4 Hz), 6.85 (s, 1H, **H₃**), 6.44 (s, 1H, **H₆**), 6.18 (s, 1H, **CH-C₇**), 2.54 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 162.2 (d, 2×C, ¹*J_{CF}* = 246.6 Hz), 158.4 (C), 155.6 (C), 149.9 (C), 149.7 (C), 134.8 (d, 2×C, ⁴*J_{CF}* = 3.3 Hz), 133.1 (C), 130.9 (d, 4×CH, ³*J_{CF}* = 8 Hz), 129.0 (CH), 128.8 (2×CH), 126.6 (2×CH), 115.9 (d, 4×CH, ²*J_{CF}* = 21.5 Hz), 108.6 (CH), 92.9 (CH), 49.6 (CH), 25.14 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 692 et 748 (C-H), 1094 (C-F), 1230 (C-N), 1514 et 1622 (C=C).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₆H₂₀N₃F₂: 412.1625, masse mesurée: 412.1640.

**Diméthyl-4,4'-((5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)-
méthylène)-dibenzoate [50]**



$C_{30}H_{25}N_3O_4$
491 g.mol⁻¹

Le composé **50** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **35** en présence de 241 mg (1.12 mmol) de 1-bromo-4-fluorobenzène. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'un solide jaune (**50%**).

F = 224-225 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.03 (d, 4H, **H_{Ar}**, *J* = 8 Hz), 7.83 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2 Hz), 7.41-7.34 (m, 3H, **H_{Ar}**), 7.30 (d, 4H, **H_{Ar}**, *J* = 8 Hz), 6.86 (s, 1H, **H₃**), 6.56 (s, 1H, **H₆**), 6.17 (s, 1H, C7-CH), 3.91 (s, 6H, 2×(CH₃-O)), 2.53 (s, 3H, CH₃).

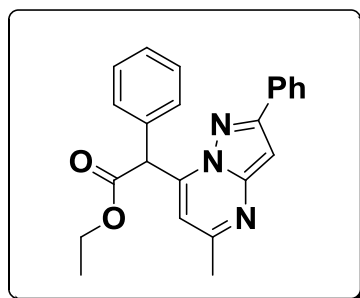
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 166.8 (2×CO), 158.4 (C), 155.7 (C), 149.8 (C), 148.5 (2×C), 143.6 (C), 133.0 (C), 130.3 (4×CH), 129.7 (2×C), 129.4 (4×CH), 129.0 (CH), 128.8 (2×CH), 126.6 (2×CH), 108.9 (CH), 93.0 (CH), 52.3 (2×CH₃), 51.1 (CH), 25.1 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 691 et 740 (C-H), 1232 (C-N), 1519 et 1624 (C=C), 1700 (C=O).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₃₀H₂₆N₃O₄ : 492.1923, masse mesurée: 492.1901.

Chapitre IV : synthèse des pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines substituées en position 7 par des motifs benzyliques *via* une procédure « one-pot » sous irradiation micro-onde

Ethyl-2-(5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)-2-phénylacétate [51]



$C_{23}H_{21}N_3O_2$
371 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 0.07 mL (0.68 mmol) du bromobenzène, 221 mg (0.68 mmol) de carbonate de césium et 27 mg (0.068 mmol) de la 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-diméthylamino) biphenyle sont additionnés à 0.1g (0.34 mmol) de la 7-ethoxycarbonyl-méthyl-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine **4b** dissous dans 2 mL de toluène. Après 10 minutes d'agitation à température ambiante, 7.61 mg (0,034 mmol) de palladium acétate sont ajoutés puis le réacteur est scellé et soumis au chauffage sous irradiation micro-ondes à 158 °C pendant 30 minutes. Le milieu réactionnel est évaporé à sec, lavé par de l'eau (15 mL) et extrait avec du dichlorométhane (3x15 mL). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) conduisant au composé **51** sous la forme d'un solide jaune (81%).

F = 156-157 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.01 (d, 2H, H_{Ar}, J = 7.2 Hz), 7.50-7.36 (m, 8H, H_{Ar}), 6.88 (s, 1H, H₃), 6.31 (s, 1H, H₆), 5.77 (s, 1H), 4.35-4.16 (m, 2H, CH₂-O), 2.51(s, 3H, CH₃), 1.25 (t, 3H, CH₃, J = 7.0 Hz).

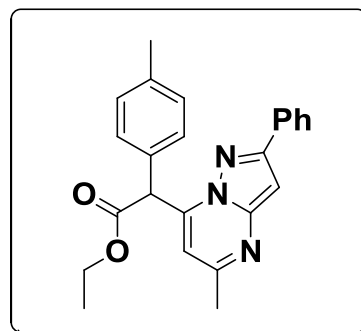
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 169.4 (CO), 158.6 (C), 155.2 (C), 149.5 (C), 145.1 (C), 133.2 (C), 133.0 (C), 129.3 (2×CH), 129.2 (2×CH), 128.8 (CH), 128.7 (2×CH), 128.6 (CH), 126.4

(2×CH), 108.2 (CH), 92.7 (CH), 61.9 (CH₂), 52.4 (CH), 24.9 (CH₃), 14.1 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 693 (C-H), 1021 (C-N), 1618 (C=C), 1723 (C=O).

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₂₂N₃O₂: 372.17065, masse mesurée: 372.17103.

Ethyl-2-(5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)-2-*p*-tolylacétate [52]

 $C_{24}H_{23}N_3O_2$ 385 g.mol⁻¹

Le composé **52** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **51** en présence de 0.08 mL (0.68 mmol) de 4-bromotoluène. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) conduisant au produit attendu sous la forme d'un solide jaune (**78%**).

F = 122-123 °C.

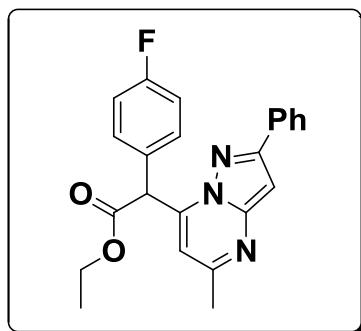
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8.04 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.6 Hz), 7.52-7.41 (m, 5H, **H_{Ar}**), 7.28 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 8.0 Hz), 7.14 (s, 1H, **H₃**), 6.31 (s, 1H, **H₆**), 5.78 (s, 1H), 4.20-4.07 (m, 2H, **CH₂-O**), 2.46 (s, 3H, **CH₃**), 2.34 (s, 3H, **CH₃**), 1.13 (t, 3H, **CH₃**, *J* = 7.0 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100.62 MHz): δ 169.1 (CO), 158.9 (C), 154.1 (C), 149.1 (C), 145.2 (C), 137.8 (C), 132.5 (C), 130.0 (C), 129.6 (2×CH), 129.2 (2×CH), 128.9 (CH), 128.8 (2×CH), 125.9 (2×CH), 108.2 (CH), 92.3 (CH), 61.2 (CH₂), 51.5 (CH), 24.5 (CH₃), 20.7 (CH₃), 13.9 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 692 et 755 (C-H), 1022 (C-N), 1620 (C=C), 1733 (C=O).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ masse calculée pour C₂₄H₂₃N₃O₂Na: 408.16825, masse mesurée: 408.16822.

Ethyl-2-(4-fluorophényl)-2-(5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)acétate [53]



C₂₃H₂₁N₃O₂F
389 g.mol⁻¹

Le composé **53** est préparé selon le protocole expérimental décrit pour le produit **51** en présence de 0.07 mL (0.68 mmol) de 1-bromo-4-fluorobenzène. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) conduisant au produit attendu sous la forme d'un solide jaune (**94%**).

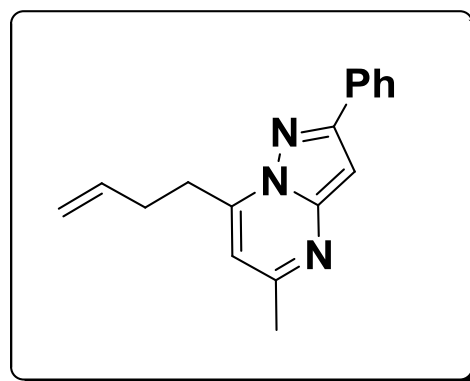
F = 160-161 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.00 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2 Hz), 7.50-7.37 (m, 2H, **H_{Ar}**), 7.47 (dd, 2H, **H_{Ar}**, *J_{H,H}* = 8.4, ⁴*J_{H,F}* = 3.6 Hz), 7.14 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J_{H,H}* = ³*J_{H,F}* = 8.4 Hz), 6.88 (s, 1H, **H₃**), 6.33 (s, 1H, **H₆**), 5.75 (s, 1H), 4.34-4.17 (m, 2H, **CH₂-O**), 2.53 (s, 3H, **CH₃**), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 169.5 (CO), 161.7 (C), 157.1(d, C, ¹*J_{CF}* = 334.7 Hz), 149.7 (C), 144.9 (C), 133.1 (2×C), 131.2 (d, 2×CH, ³*J_{CF}* = 8.3 Hz), 129.2 (d, C, ⁴*J_{CF}* = 3.3 Hz), 129.0 (CH), 128.8 (2×CH), 126.6 (2×CH), 116.3 (d, 2×CH, ²*J_{CF}* = 21.6 Hz), 108.2 (CH), 92.9 (CH), 62.2 (CH₂), 51.7 (CH), 25.2 (CH₃), 14.2 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 692 et 766 (C-H), 1021 (C-N), 1150 (C-F), 1509 et 1620 (C=C), 1722 (C=O).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₂₁N₃O₂F: 390.16123, masse mesurée: 390.16152.

7-(but-3-ényl)-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [55]

C₁₇H₁₇N₃
263 g.mol⁻¹

Le composé **55** est préparé à partir de 0.06g (0.19 mmol) de l'allyl-2-(5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)acétate **4e** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **51** au départ de 0.04 mL (0.38 mmol) de bromobenzène. Une chromatographie sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) permet d'isoler le produit attendu sous la forme d'un solide jaune (**49%**) accompagné de composé **5** (**35%**).

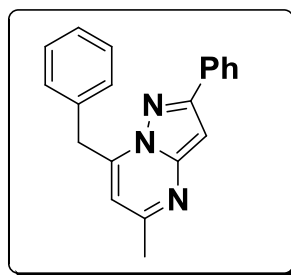
F = 103-104 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.01 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2 Hz), 7.46 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.4 Hz), 7.38 (t, 1H, **H_{Ar}**, *J* = 7.4 Hz), 6.84 (s, 1H, **H₃**), 6.51 (s, 1H, **H₆**), 5.87-5.97 (m, 1H), 5.13 (dd, 1H, *J* = 1.6, 17.2 Hz), 5.07 (dd, 1H, *J* = 1.2, 10.4 Hz), 3.28 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.65-2.71 (m, 2H), 2.60 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 158.6 (C), 156.7 (C), 149.7 (C), 140.8 (C), 133.1 (C), 132.7 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (2×CH), 126.7 (2×CH), 118.9 (CH), 109.4 (CH), 93.0 (CH), 66.3 (CH₂), 36.3 (CH₂), 24.9 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 694 et 770 (C-H), 1522 et 1548 (C=C), 1618 (C=N).

SM (IS): *m/z* = 264 [*M* + 1].

7-Benzyl-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine [56] $C_{20}H_{17}N_3$ 299 g.mol⁻¹

Méthode A. Réaction de la saponification-décarboxylation sous irradiation micro-ondes : 17 mg (0.40 mmol) d'hydroxyde de lithium monohydraté et 0.2 ml d'eau sont additionnés à 6.5 mg (0.17 mmol) du composé **51** dissous dans 4mL d'éthanol. Ensuite, le réacteur est scellé et soumis au chauffage sous irradiation micro-ondes à 120 °C pendant 20 minutes. Après le retour à température ambiante, le milieu réactionnel est évaporé à sec, lavé par de l'eau (15 mL) et extrait avec de l'acétate d'éthyle (3x15 mL). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: dichlorométhane/éther de pétrole, 6/4) conduisant au composé **56** sous la forme d'un solide jaune (87%).

Méthode B. Réaction selon une procédure one-pot : sous atmosphère d'argon, 0.07 mL (0.68 mmol) de bromobenzène, 221 mg (0.68 mmol) de carbonate de césium et 27 mg (0.068 mmol) de 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-diméthylamino) biphenyle sont additionnés à 0.1g (0.34 mmol) du composé **4b** dissous dans 2mL de toluène. Après 10 minutes d'agitation à température ambiante, 7.61 mg (0,034 mmol) de palladium acétate sont ajoutés puis le réacteur est scellé et soumis au chauffage sous irradiation micro-ondes à 158 °C pendant 30 minutes. Le milieu réactionnel est évaporé à sec puis 32.7 mg (0.78 mmol) d'hydroxyde de lithium monohydraté et 0.2 ml de l'eau sont additionnés au résidu solubilisé dans 4 mL d'éthanol. Le réacteur est scellé et soumis au chauffage sous irradiation micro-ondes à 120°C pendant 20 minutes. Après le retour à température ambiante, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite, lavé par de l'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle (3x 15 mL). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) conduisant au dérivé **56** sous la forme d'un solide jaune (81%).

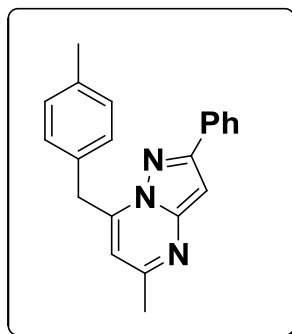
F = 115-116 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.03 (d, 2H, H_{Ar} , $J = 7.6$ Hz), 7.47 (t, 2H, H_{Ar} , $J = 7.6$ Hz), 7.40 (d, 2H, H_{Ar} , $J = 3.6$ Hz), 7.41-7.31 (m, 4H, H_{Ar}), 6.87 (s, 1H, H_3), 6.23 (s, 1H, H_6), 4.53 (s, 2H, CH_2), 2.50 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.62 MHz): δ 158.7 (C), 155.6 (C), 149.8 (C), 148.2 (C), 13.2 (C), 133.4 (C), 130.0 (2 $\times$ CH), 129.0 (2 $\times$ CH), 128.9 (CH), 128.8 (2 $\times$ CH), 127.5 (CH), 126.7 (2 $\times$ CH), 107.7 (CH), 92.8 (CH), 36.4 (CH_2), 24.9 (CH_3).

IR: ν (cm^{-1}) = 693 et 766 (C-H), 1618 (C=N).

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ masse calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3$: 300.14952, masse mesurée: 300.14995.

5-Méthyl-7-(4-méthylbenzyl)-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [57] $C_{21}H_{19}N_3$ 313 g.mol⁻¹

Méthode A. Réaction de la saponification-décarboxylation sous irradiation micro-ondes : le composé **57** est préparé à partir de 60 mg (0.15 mmol) du composé **52** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **56** en présence de 15 mg (0.35 mmol) d'hydroxyde de lithium monohydraté. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) permet d'obtenir le composé **57** sous la forme d'un solide blanc (**91%**).

Méthode B. Réaction selon une procédure one-pot : le composé **57** est préparé à partir de 0.1 g (0.34 mmol) du composé **4b** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **56** en présence de 0.08 mL (0.35 mmol) de 4-bromotoluène et 32.7 mg (0.78 mmol) d'hydroxyde de lithium monohydraté. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) conduisant au composé **57** sous la forme d'un solide blanc (**78%**).

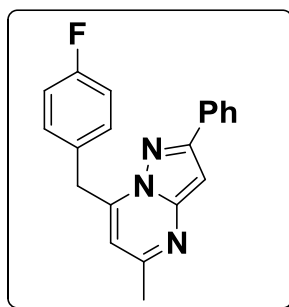
F = 142-143 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.03 (d, 2H, *H*_{Ar}, *J* = 7.2 Hz), 7.43 (ddd, 3H, *H*_{Ar}, *J* = 7.2, 7.6, 32.4 Hz), 7.28 (d, 2H, *H*_{Ar}, *J* = 8.0 Hz), 7.20 (d, 2H, *H*_{Ar}, *J* = 8.0 Hz), 6.86 (s, 1H, *H*₃), 6.23 (s, 1H, *H*₆), 4.48 (s, 2H, CH₂), 2.49 (s, 3H, CH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 158.7 (C), 155.6 (C), 149.8 (C), 148.5 (C), 137.2 (C), 133.4 (C), 132.1 (C), 129.9 (2×CH), 129.7 (2×CH), 128.9 (CH), 128.8 (2×CH), 126.7 (2×CH), 107.6 (CH), 92.7 (CH), 36.0 (CH₂), 24.9 (CH₃), 21.3 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 685 et 755 (C-H), 1028 (C-N), 1618 (C=C).

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₁H₂₀N₃: 314.16517, la masse mesurée: 314.16558.

7-(4-Fluorobenzyl)-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine [58]

$C_{20}H_{16}N_3F$
317 g.mol⁻¹

Méthode A. Réaction de la saponification-décarboxylation sous irradiation micro-ondes : le composé **58** est préparé à partir de 60 mg (0.15 mmol) du composé **53** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **56** en présence de 15 mg (0.35 mmol) d'hydroxyde de lithium monohydraté. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) conduisant au composé **58** sous la forme d'un solide blanc jaunâtre (77%).

Méthode B. Réaction selon une procédure one-pot : le composé **58** est préparé à partir de 0.1 g (0.34 mmol) du composé **4b** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **56** en présence de 0.07 mL (0.68 mmol) de 1-bromo-4-fluorobenzène et 32.7 mg (0.78 mmol) d'hydroxyde de lithium monohydraté. Une chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) permet d'isoler le composé **58** sous la forme d'un solide blanc jaunâtre (78%).

Méthode C. Réaction selon le couplage de Nigishi (schéma 68) : sous atmosphère d'argon, 0.13 g (0.55 mmol) du composé **69**, 30 mg (0.026 mmol) de tétrakis (triphenylphosphine) palladium (0) sont additionnés au chlorure de 4-fluorophénylzinc en solution dans THF (0.5 M, 4 mL, 2 mmol) puis le réacteur est scellé et chauffé à 90 °C pendant 5 heures. Après le retour à température ambiante, le milieu réactionnel est traité avec 0.4 mL d'acide chlorhydrique (4N) ensuite avec de l'eau. Après l'extraction avec de l'acétate d'éthyle les phases organiques sont regroupées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) conduisant au composé désiré **58** sous la forme d'un solide blanc jaunâtre (69%).

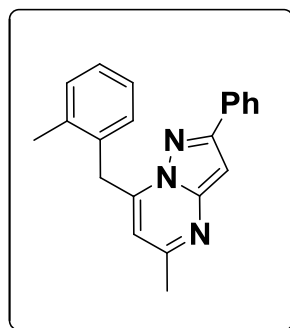
F = 139 -140 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.02 (d, 2H, H_{Ar} , $J = 7.2$ Hz), 7.50-7.40 (m, 2H, H_{Ar}), 7.37 (dd, 2H, H_{Ar} , $J_{\text{H,H}} = 8.4$, $^4J_{\text{H,F}} = 5.6$ Hz), 7.07 (t, 2H, H_{Ar} , $J_{\text{H,H}} = ^3J_{\text{H,F}} = 8.4$ Hz), 6.87 (s, 1H, H_3), 6.23 (s, 1H, H_6), 4.49 (s, 2H, CH_2), 2.51 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.62 MHz): δ 157.2 (d, C, $^1J_{\text{CF}} = 300.0$ Hz), 149.9 (C), 147.8 ($2\times\text{C}$), 133.3 ($2\times\text{C}$), 131.5 (d, $2\times\text{CH}$, $^3J_{\text{CF}} = 7.9$ Hz), 130.9 (d, C, $^4J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz), 129.0 (CH), 128.9 ($2\times\text{CH}$), 126.7 ($2\times\text{CH}$), 115.9 (d, $2\times\text{CH}$, $^2J_{\text{CF}} = 21.4$ Hz), 107.6 (CH), 92.9 (CH), 35.6 (CH_2), 24.9 (CH_3).

IR: ν (cm^{-1}) = 688 et 764 (C-H), 1219 (C-F), 1511 et 1619 (C=C).

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ masse calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{F}$: 318.14010, masse mesurée: 318.14041.

5-Méthyl-7-(2-méthylbenzyl)-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine .**[59]****C₂₁H₁₉N₃**
313 g.mol⁻¹

Méthode B. Réaction selon une procédure one-pot : le composé **59** est préparé à partir de 0.1 g (0.34 mmol) du composé **4b** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **56** en présence de 0.08 ml (0.68 mmol) de 2-bromotoluène et 32.7 mg (0.78 mmol) d'hydroxyde de lithium monohydraté d. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) conduisant au composé **59** sous la forme d'un solide blanc (**65%**).

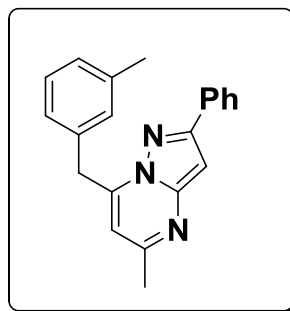
F = 210-211 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.04 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2 Hz), 7.48 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.4 Hz), 7.24 (t, 1H, **H_{Ar}**, *J* = 7.4 Hz), 7.24-7.30 (m, 4H, **H_{Ar}**), 6.89 (s, 1H, **H₃**), 6.00 (s, 1H, **H₆**), 4.53 (s, 2H, **CH₂**, *J* = 0.4 Hz), 2.46 (s, 3H, **CH₃**), 2.29 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 158.7 (C), 155.7 (C), 149.8 (C), 147.6 (C), 137.5 (C), 133.4 (C), 133.3 (C), 131.0 (CH), 130.8 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (2×CH), 127.9 (CH), 126.7 (2×CH), 126.6 (CH), 107.1 (CH), 92.8 (CH), 34.0 (CH₂), 24.9 (CH₃), 19.6 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 697 et 765 (C-H), 1520 et 1549 (C=C), 1616 (C=N).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₁H₂₀N₃: 314.165174, masse mesurée: 314.165632.

5-Méthyl-7-(3-méthylbenzyl)-2-phénylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine [60]

$C_{21}H_{19}N_3$
 313 g.mol^{-1}

Méthode B. Réaction selon une procédure one-pot : le composé **60** est préparé à partir de 0.1 g (0.34 mmol) du composé **4b** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **56** en présence de (0.68 mmol) de 3-X-toluène (X= Br, Cl, I) et 32.7 mg (0.78 mmol) d'hydroxyde de lithium monohydraté durant un temps global oscillant entre 60 et 65 minutes (**Tableau 14, entrées 5-7, Chapitre IV**). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) conduisant au composé **60** sous la forme d'un solide jaune (**64%** pour X= Br, **52%** pour X= Cl et **60%** pour X= I).

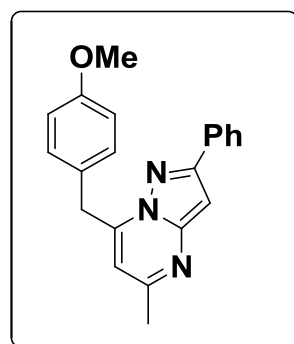
F = 118-119 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.03 (d, 2H, H_{Ar} , $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.42-7.37 (m, 3H, H_{Ar}), 7.30-7.14 (m, 3H, H_{Ar}), 7.20 (s, 1H, H_{Ar}), 6.87 (s, 1H, H_3), 6.23 (s, 1H, H_6), 4.48 (s, 2H, CH_2), 2.50 (s, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.62 MHz): δ 158.7 (C), 155.6 (C), 149.8 (C), 148.3 (C), 138.6 (C), 135.1 (C), 133.4 (C), 130.8 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (3 $\times$ CH), 128.3 (CH), 127.1 (CH), 126.7 (2 $\times$ CH), 107.7 (CH), 92.8 (CH), 36.3 (CH_2), 24.9 (CH_3), 21.6 (CH_3).

IR: $\nu (\text{cm}^{-1}) = 694$ et 722 (C-H), 1620 (C=C).

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ masse calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3$: 314.16517, masse mesurée: 314.16560.

7-(4-Méthoxybenzyl)-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine**[61]** $C_{21}H_{19}N_3O$
329 g.mol⁻¹

Méthode B. Réaction selon une procédure one-pot : le composé **61** est préparé à partir de 0.1g (0.34 mmol) du composé **4b** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **56** en présence de 0.08 mL (0.68 mmol) de 1-bromo-4-méthoxybenzène et 65.4 mg (1.56 mmol) d'hydroxyde de lithium monohydraté avec un temps global de 70 minutes. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1.5/8.5) conduisant au composé **61** sous la forme d'un solide jaune (73%).

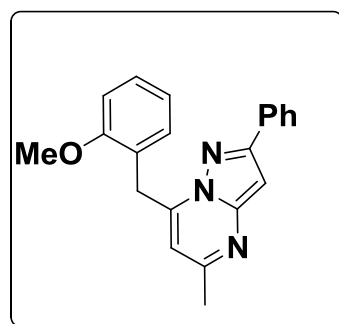
F = 133-134 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.03 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2 Hz), 7.43 (ddd, 3H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2, 7.6, 32.4 Hz), 7.31 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 8.4 Hz), 6.92 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 8.8 Hz), 6.86 (s, 1H, **H₃**), 6.22 (s, 1H, **H₆**), 4.46 (s, 2H, **CH₂**), 3.82 (s, 3H, **CH₃**), 2.50 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 159.0 (C), 158.7 (C), 155.6 (C), 149.9 (C), 148.6 (C), 133.4 (C), 131.1 (2×CH), 128.9 (CH), 128.8 (2×CH), 127.1 (C), 126.7 (2×CH), 114.4 (2×CH), 107.5 (CH), 92.7 (CH), 55.5 (CH₃), 35.5 (CH₂), 24.9 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 759 et 825 (C-H), 1248 (C-O), 1512 et 1617 (C=C).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₁H₂₀N₃O: 330.16009, masse mesurée: 330.16042.

7-(2-Méthoxybenzyl)-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine**[62]** $C_{21}H_{19}N_3O$
329 g.mol⁻¹

Méthode B. Réaction selon une procédure one-pot : le composé **62** est préparé à partir de 0.1g (0.34 mmol) du composé **4b** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **56** en présence de 0.08 mL (0.68 mmol) de 1-bromo-2-méthoxybenzène et 65.4 mg (1.56 mmol) de l'hydroxyde de lithium monohydraté avec un temps global de 150 minutes. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole/dichlorométhane, 0.4/5/5) conduisant au composé **62** sous la forme d'un solide jaune (**49%**).

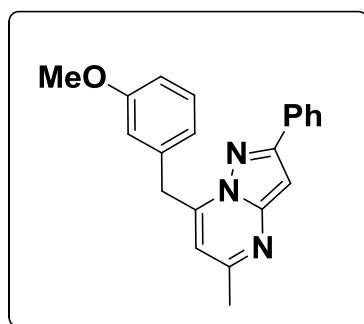
F = 113-114 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.06 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 8.0 Hz), 7.47 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.8 Hz), 7.41-7.32 (m, 3H, **H_{Ar}**), 6.98 (dd, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.6, 13.4 Hz), 6.86 (s, 1H, **H₃**), 6.14 (s, 1H, **H₆**), 4.54 (s, 2H, **CH₂**), 3.80 (s, 3H, **CH₃**), 2.47 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 158.6 (C), 158.1 (C), 155.5 (C), 149.9 (C), 148.0 (C), 133.5 (C), 131.9 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (3×CH), 126.7 (2×CH), 123.5 (C), 120.9 (CH), 110.9 (CH), 107.2 (CH), 92.6 (CH), 55.5 (CH₃), 30.8 (CH₂), 24.9 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 696 et 753 (C-H), 1029 (C-N), 1245 (C-O), 1619 (C=C).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₁H₂₀N₃O: 330.16009, masse mesurée: 330.16042.

7-(3-Méthoxybenzyl)-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine**[63]** $C_{21}H_{19}N_3O$
329 g.mol⁻¹

Méthode B. Réaction selon une procédure one-pot : le composé **63** est préparé à partir de 0.1g (0.34 mmol) du composé **4b** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **56** en présence de 0.08 mL (0.68 mmol) de 1-bromo-3-méthoxybenzène et 65.4 mg (1.56 mmol) de l'hydroxyde de lithium monohydraté avec un temps global de 75 minutes. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/éther de pétrole, 1/9) conduisant au composé **63** sous la forme d'un solide blanc jaunâtre (52%).

F = 218-219 °C.

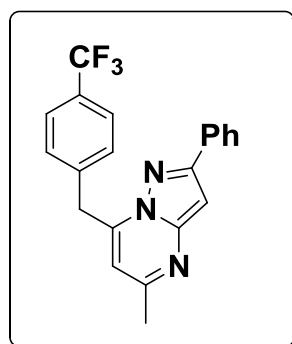
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.09 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2 Hz), 7.47 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.4 Hz), 7.39 (t, 1H, **H_{Ar}**, *J* = 7.4 Hz), 7.31 (t, 1H, **H_{Ar}**, *J* = 8.0 Hz), 6.88-6.69 (m, 3H, **H_{Ar}**), 6.87 (s, 1H, **H₃**), 6.25 (s, 1H, **H₆**), 4.50 (s, 2H, **CH₂**), 3.81 (s, 3H, **CH₃**), 2.50 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): 160.1 (C), 158.7 (C), 155.6 (C), 149.9 (C), 148.0 (C), 136.7 (C), 133.4 (C), 130.0 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (2×CH), 126.7 (2×CH), 122.4 (CH), 115.8 (CH), 112.8 (CH), 107.6 (CH), 92.8 (CH), 55.4 (CH₃), 36.4 (CH₂), 24.9 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 690, 769 et 797 (C-H), 1037 (C-N), 1260 (C-O), 1618 (C=C).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₁H₂₀N₃O: 330.160089, masse mesurée: 330.160571.

5-Méthyl-2-phényl-7-(4-(trifluorométhyl)-benzyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine **[64]**



C₂₁H₁₆N₃F₃
367 g.mol⁻¹

Méthode B. Réaction selon une procédure one-pot : le composé **64** est préparé à partir de 0.1g (0.34 mmol) du composé **4b** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **56** pendant 80 minutes de temps global. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: dichlorométhane) conduisant au composé **64** sous la forme d'un solide jaune (**80%**).

F = 148-149 °C.

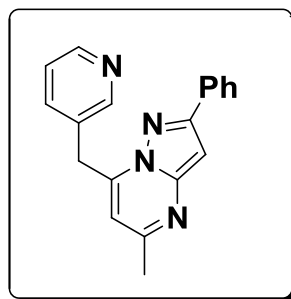
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.01 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2 Hz), 7.64 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 8.0 Hz), 7.53 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.6 Hz), 7.43 (dt, 3H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2 Hz), 6.88 (s, 1H, **H₃**), 6.26 (s, 1H, **H₆**), 4.57 (s, 2H, **CH₂**), 2.52 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 158.7 (C), 155.8(C), 149.9 (C), 146.8 (C), 139.4 (C), 133.2 (2×C), 130.3 (2×CH), 129.9 (d, C, ²*J_{CF}* = 32.6 Hz), 129.1 (CH), 128.9 (2×CH), 126.7 (2×CH), 125.9 (q, 2×CH, ⁴*J_{CF}* = 3.8 Hz), 107.7 (CH), 93.0 (CH), 36.2 (CH₂), 24.9 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 692 et 759 (C-H), 1018 (C-N), 1115 (C-F), 1618 (C=C).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₁H₁₇N₃F₃: 368.13691, masse mesurée: 368.13745.

5-Méthyl-2-phényl-7-(pyridin-3-yl-méthyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [65]



C₁₉H₁₆N₄
300 g.mol⁻¹

Méthode B. Réaction selon une procédure one-pot : le composé **65** est préparé à partir de 0.1g (0.34 mmol) du composé **4b** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **56** pendant 5 heures de temps global. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétone/éther de pétrole, 2/8) conduisant au composé **65** sous la forme d'un solide jaune (**84%**).

F = 159-160 °C.

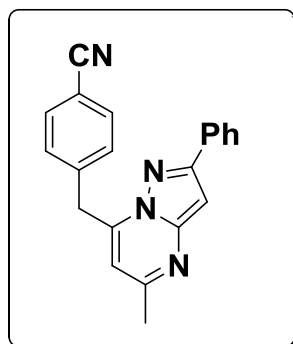
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.72 (s, 1H, **H_{Ar}**), 8.57 (d, 1H, **H_{Ar}**, *J* = 4.0 Hz), 8.01 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.6 Hz), 7.74 (d, 1H, **H_{Ar}**, *J* = 8.0 Hz), 7.43 (ddd, 3H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2, 7.6, 30.0 Hz), 7.30 (dd, 1H, **H_{Ar}**, *J* = 4.8, 7.6 Hz), 6.88 (s, 1H, **H₃**), 6.31 (s, 1H, **H₆**), 4.52 (s, 2H, **CH₂**), 2.53 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 158.7 (C), 155.8 (C), 151.0 (CH), 149.8 (C), 148.9 (CH), 146.6 (C), 137.3 (CH), 133.2 (C), 131.1 (C), 129.0 (CH), 12.9 (2×CH), 126.6 (2×CH), 123.8 (CH), 107.7 (CH), 93.0 (CH), 33.8 (CH₂), 24.9 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 690 et 723 (C-H), 1550 (C=N), 1618 (C=C).

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₉H₁₇N₄: 301.14477, masse mesurée: 301.14511.

**4-((5-Méthyl-2-phényl-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)-
méthyl)benzonitrile [66]**



C₂₁H₁₆N₄
324 g.mol⁻¹

Méthode B. Réaction selon une procédure one-pot : le composé **66** est préparé à partir de 0.1 g (0.34 mmol) du composé **4b** selon le protocole expérimental décrit pour le produit **56**. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: dichlorométhane) ce qui permet d'isoler le composé **66** sous la forme d'un solide jaune (**62%**).

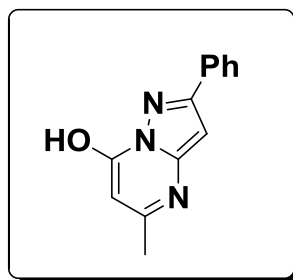
F = 162- 163 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.98 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2 Hz), 7.66 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 8.0 Hz), 7.54 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J* = 8.4 Hz), 7.43 (ddd, 3H, **H_{Ar}**, *J* = 7.2, 7.6, 28.4 Hz), 6.88 (s, 1H, **H₃**), 6.30 (s, 1H, **H₆**), 4.56 (s, 2H, **CH₂**), 2.54 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 158.7 (C), 155.9 (C), 149.8 (C), 146.1 (C), 140.9 (C), 133.1 (C), 132.7 (2×CH), 130.6 (2×CH), 129.1 (CH), 128.9 (2×CH), 126.6 (2×CH), 118.7 (C), 111.6 (C), 107.8 (CH), 93.1 (CH), 36.5 (CH₂), 24.9 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 688 et 759 (C-H), 1620 (C=C), 2225 (C≡N).

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₁H₁₇N₄: 325.14477, masse mesurée: 325.14522.

7-Hydroxy-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [68]

C₁₃H₁₁N₃O
225 g.mol⁻¹

Sous atmosphère d'argon, 1 mL (7.53 mmol) d'acétoacétate d'éthyle **67** est additionné à une solution de 1g (6.28 mmol) de 3-amino-5-phénylpyrazole **1** (6.28 mmol) dans 1 mL d'acide acétique. La solution est ensuite portée à reflux pendant 20 h. Après retour à température ambiante, le précipité formé est filtré, lavé par l'éthanol et recristallisé dans le mélange DMF/H₂O (2/1) pour conduire au produit **68** sous la forme d'un solide beige (**90 %**).

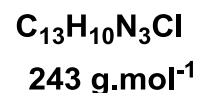
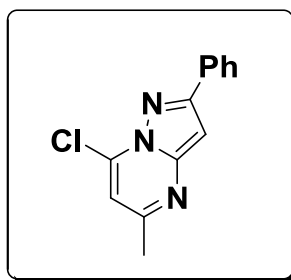
F = 325-326 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.34 (s, 1H, OH), 7.97 (d, 2H, H_{Ar}, J= 6.8 Hz), 7.46 (t, 2H, H_{Ar}, J= 7.4 Hz), 7.39 (t, 1H, H_{Ar}, J= 7.2 Hz), 6.56 (s, 1H, H₃), 5.59 (s, 1H, H₆), 2.29 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100.62 MHz): δ 156.1 (C), 152.9 (C), 150.1 (C), 142.7 (C), 132.5 (C), 128.8 (CH), 128.7 (2×CH), 126.1 (2×CH), 95.3 (CH), 85.4 (CH), 18.6 (CH₃).

IR: ν (cm⁻¹) = 691, 749 et 804 (CH), 1332 (C-OH), 1610 (C=C).

SM (IS): m/z = 226 [M + 1].

7-Chloro-5-méthyl-2-phénylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine [69]

Sous atmosphère d'argon, 0.8 mL (8.89 mmol) d'oxychlorure de phosphore et 1 mL (7 mmol) de triéthylamine sont additionnés à une solution de 0.8 g (3.5 mmol) du composé **68** dans 5 mL de 1,4-dioxane. La solution est ensuite portée à reflux pendant 3 h. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré puis le résidu est repris à 0 °C avec de l'eau ensuite avec une solution saturée de NaHCO₃ jusqu'à pH= 8. Après l'extraction avec du dichlorométhane les phases organiques sont regroupées, séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétone/éther de pétrole, 1/9) conduisant au composé **69** sous la forme d'un solide jaune (**83%**).

F = 180-181°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.01 (d, 2H, **H_{Ar}**, *J*= 7.2 Hz), 7.47 (t, 2H, **H_{Ar}**, *J*= 7.4 Hz), 7.40 (t, 1H, **H_{Ar}**, *J*= 7.2 Hz), 6.93 (s, 1H, **H₃**), 6.80 (s, 1H, **H₆**), 2.59 (s, 3H, **CH₃**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.62 MHz): δ 158.5 (C), 156.9 (C), 150.7 (C), 138.2 (C), 132.5 (C), 129.3 (CH), 128.9 (2×CH), 126.8 (2×CH), 108.8 (CH), 94.2 (CH), 24.7 (**CH₃**).

IR: ν (cm⁻¹) = 690 (C-Cl), 769 et 813 (C-H), 1602 (C=C).

SM (IS): *m/z* = 244 [*M* + 1 pour ³⁵Cl]

246 [*M* + 1 pour ³⁷Cl]

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]- Elotmani, B.; El Hakmoui, A.; Essassi, E.; Fifani, J.; Gueiffier, A. C. R. *Acad. Sci. Paris, Chemistry*. **2001**, 4, 285.
- [2]- Bendich, A.; Russell, P.J. Jr.; Fox, J.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 6073.
- [3]- Novinson, T.; Hanson, R.; Dimmitt, M. K.; Simon, L. N.; Robins, R. K.; O'Brien, D. E. *J. Med. Chem.*, **1974**, 17, 645.
- [4]- Shiota, T.; Yamamori, T.; Sakai, K.; Kiyokawa, M.; Honma, T.; Ogawa, M.; Hayashi, K.; Ishizuka, N.; Matsumura, K.; Hara, M.; Fujimoto, M.; Kawabata, T.; Nakajima, S. *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, 47, 928.
- [5]- Al-mansa, C.; Arriba, A.F.; Cavalcanti, F.L.; Gomez, L.A.; Miralles, A.; Forn J. *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 350.
- [6]- Gilligan, P.J.; Baldauf, C.; Cocuzza, A.; Chidester, D.; Zaczek, R.; Fitzgerald, L.W.; McElroy, J.; Smith, M.A.; Shen, H.-S. L.; Saye, J. A.; Christ, D.; Trainor, G.; Robertson, D. W.; Hartig, P. *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, 8, 181.
- [7]- Chen, C.; Wilcoxon, K.M.; Huang, C. Q.; McCarthy, J. R.; Chen, T.; Grigoriadis, D.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 3669.
- [8]- Wustrow, D. J.; Capiris, T.; Rubin, R.; Knobelsdorf, J. A.; Akunne, H.; Davis, M. D.; MacKenzie, R.; Pugsley, T. A.; Zoski, K. T.; Heffner, T. G.; Wise, L. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2067.
- [9] (a) Selleri, S.; Bruni, F.; Costagli, C.; Costanzo, A.; Guerrini, G.; Ciciani, G.; Costa, B.; Martini, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 2661. (b) Selleri, S.; Gratterer, P.; Costagli, C.; Bonaccini, C.; Costanzo, A.; Melani, F.; Guerrini, G.; Ciciani, G.; Costa, B.; Spinetti, F.; Martini, C.; Bruni, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4821.
- [10]- Larsen, S. D.; Spilman, C. H.; Bell, F. P.; Dinh, D. M.; Martinborough, E.; Wilson, G. J., *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 1721.
- [11]- Compton, D. R.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5681.
- [12]- Compton, D. R.; Sheng, S.; Carlson, K. E.; Rebacz, N. A.; Lee, I. Y.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5872.
- [13]- Zhou, H. B.; Sheng, S.; Compton, D. R.; Kim, Y.; Joachimiak, A.; Sharma, S.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, B. S.; Nettles, K. W.; Greene, G. L.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 399.

- [14]- Makarov, V. A.; Riabova, O. B.; Granik, V. G.; Dahse, H. M.; Stelzner, A.; Wutzler, P.; Schmidtke, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 37.
- [15]- Fraley, M. E.; Hoffman, W. F.; Rubino, R. S.; Hungate, R. W.; Tebben, A. J.; Rutledge, R. Z.; McFall, R. C.; Huckle, W. R.; Kendall, R. L.; Coll, K. E.; Thomas, K. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2767.
- [16]- Frey, R. R.; Curtin, M. L.; Albert, D. H.; Glaser, K. B.; Pease, L. J.; Soni, N. B.; Bouska, J. J.; Reuter, D.; Stewart, K. D.; Marcotte, P.; Bukofzer, G.; Li, J.; Davidson, S. K.; Michaelides, M. R. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 3777.
- [17]- Heathcote, D. A.; Patel, H.; Kroll, S. H. B.; Hazel, P.; Periyasamy, M.; Alikian, M.; Kanneganti, S. K.; Jogalekar, A. S.; Scheiper, B.; Barbazanges, M.; Blum, A.; Brackow, M.; Siwicki, A.; Pace, R. D. M.; Fuchter, M. J.; Snyder, J. P.; Liotta, D. C.; Freemont, P. S.; Aboagye, E. O.; Coombes, C.; Barrett, A. G. M.; Ali, S. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 8508.
- [18]- Dwyer, M.P.; Paruch, K.; Labroli, M.; Alvarez, C.; Keertikar, K.; Poker, C.; Rossman, R.; Duca, J.S.; Fischmann, T. O.; Madison, V.; Parry, D.; Davis, N.; Seghezzi, W.; Wiswell, D.; Guzi, T.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 21, 467.
- [19]- Labroli, M.; Paruch, K.; Dwyer, M.P.; Alvarez, C.; Keertikar, K.; Poker, C.; Rossman, R.; Duca, J.S.; Fischmann, T. O.; Madison, V.; Parry, D.; Davis, N.; Seghezzi, W.; Wiswell, D.; Guzi, T.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 21, 471.
- [20]- (a) Wang, S. Q.; Fang, L.; Liu, X. J.; Zhao, K. *Chin. Chem. Lett.* **2004**, 15, 885-888. (b) PCP George. *The Lancet*, **2001**, 358, 1623-1626. (c) B. Joachim. *TIOS*, **2000**, 21, 16. (d) T. A. D. Smith. *British. J. of Biomedical Science*, **2001**, 58, 111.
- [21]- Kirkpatrick, W. E.; Okabe, T.; Hillyard, I. W.; Robins, R. K.; Dren, A. T.; Novinson, T. *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 386.
- [22]- Shaikh, B. M.; Konda, S. G.; Chobe, S. S.; Mandawad, G. G.; Yemul, O. S.; Dawane, B. S. *J. Chem. Pharm. Res.*, **2011**, 3, 435.
- [23]- Gopalsamy, A.; Yang, H.; Ellingboe, J. W.; Tsou, H. R.; Zhang, N.; Honores, E.; Powell, D.; Miranda, M.; McGinnis, J. P.; Rabindran, S. K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1591.
- [24]- Novinson, T.; Robins, R. K.; Matthews, T. R. *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 296.

- [25]- Drizin, I.; Holladay, M. W.; Yi, L.; Zhang, H. Q.; Gopalakrishnan, S.; Gopalakrishnan, M.; Whiteaker, K. L.; Buckner, S. A.; Sullivan, J. P.; Carroll, W. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1481.
- [26]- Suzuki, M.; Iwasaki, H.; Fujikawa, Y.; Sakashita, M.; Kitahara, M.; Sakoda, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 1285.
- [27]- Ivachtchenko, A. V.; Golovina, E. S.; Kadieva, M. G.; Kysil, V. M.; Mitkin, O. D.; Tkachenko, S. E.; Okun, I. M. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 8161.
- [28]- Quelques exemples à voir: (a) Makarov, V. A.; Solov'eva, N. P.; Chernyshev, V. V.; Sonneveld, E. J.; Granik, V. G. *J. Heterocycl. Chem.*, **2000**, 36, 70. (b) Danagulyan, G. G.; Boyakhchyan, P. A.; Kirakosyan, V. G., *J. Chem. Heterocycl. Comp.*, **2010**, 46, 768. (c) Aly, A. A., *J. Heterocycl. Chem.*, **2009**, 46, 895. (d) Wu, Y. C.; Li, H. J.; Liu, L.; Wang, D.; Yang, H. Z.; Chen, Y. J., *J. Fluoresc.*, **2008**, 18, 357. (e) Tsai, P. C.; Wang, I. J., *Dyes Pigments*, **2007**, 74, 578. (f) Emelina, E. E.; Petrov, A. A.; Firsov, A. V., *Russ. J. Org. Chem.*, **2007**, 43, 471. (g) Bellec, C.; Lhommet, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 1793. (h) Senga, K.; Navinson, T.; Wilson, H. R. *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 610.
- [29]- Ghotekar, B. K.; Jachak, M. N.; Toche, R. B., *J. Heterocycl. Chem.*, **2009**, 46, 708.
- [30]- Barsy, M. A.; El-Rady, E. A., *J. Heterocycl. Chem.*, **2006**, 43, 523.
- [31]- Shioto, T.; Yamamori, T., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 453.
- [32]- Fraley, M. E.; Rubino, R. S.; Hoffman, W. F.; Hambaugh, S. R.; Thomas, K. A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 3537.
- [33]- Majo, V. J.; Prabhakaran, J.; Mann, J. J.; Kumar, J. S. D., *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 345, 620.
- [34]- Yin, L. X.; Liebscher, J., *Synthesis*, **2004**, 2329.
- [35]- Yin, L. X.; Liebscher, J., *Synthesis*, **2005**, 131.
- [36]- Luo, Z.; Slee, D.; Tellew, J. E.; Williams, J.; Zhang, X. PCT Int. Appl. 2005, WO 063755; *Chem Abstr.* **2005**, 86, 612293.
- [37]- Revue récente, consulter : (a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174. (b) Campeau, L.-C.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Aldrichimica Acta* **2007**, 40, 35. (c) Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2006**, 1253. (d) Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 200.

(e) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem.Soc. Rev.* **2007**, 36, 1173. (f) Li, B.-J.; Yang, S.-D.; Shi, Z.-J. *Synlett* **2008**, 949. (g) Pascual, S.; de Mendoza, P.; Echavarren, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2727. (h) Catellani, M.; Motti, E.; Della Ca', N.; Ferraccioli, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4153. (i) O. Daugulis, V. G. Zaitsev, D. Shabashov, Q. N. Pham, A. Lazareva, *Synlett* **2006**, 3382.

[38]- Exemples récents d'arylation catalysée par Pd⁽⁰⁾: (a) Koubachi, J., El Kazzouli, S., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G., *Synlett* **2006**, 3237. (b) Koubachi, J., El Kazzouli, S., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G., *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7650. (c)) El Akkaoui, A.; Koubachi, J., El Kazzouli, S., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G., *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2472. (d) Koubachi, J., El Kazzouli, S., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G., *Synlett* **2008**, 2537. (e) Lewis, J. C.; Berman, A. M.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2493. (f) Phipps, R. J.; Grimster, N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8172. (g) Yanagisawa, S.; Sudo, T.; Noyori, R.; Itami, K. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6073. (h) Hwang, S. H.; Cho, S. H.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16158. (i) Bellina, F.; Benelli, F.; Rossi, R. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5529. (j) Flegeau, E. F.; Popkin, M. E.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2717. (k) Martin, T.; Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2909. (l) Ban, I.; Sudo, T.; Taniguchi, T.; Itami, K. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3607. (m) Wang, D.-H.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17676. (n) Wang, J. X.; McCubbin, J. A.; Jin, M.; Laufer, R. S.; Mao, Y.; Crew, A. P.; Mulvihilland, M. J.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2923. (o) Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Audic, N.; Hitce, J.; Peglion, J.-L.; Clot, E.; Baudoin, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15157. (p) Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Baudoin, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 179. (r) Ackermann, L.; Althammer, A.; Fenner, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 201. (p) Kim, J.; Jo, M.; So, W.; No, Z. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1229. (s) Li, P.; Chai, Z.; Zhao, G.; Zhu, S. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1673. (t) Koubachi, J., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G., *Synthesis* **2009**, 271. (u) Koubachi, J., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G., *Tetrahedron* **2010**, 66, 1937. (v) El Akkaoui, A.; Koubachi, J., El Kazzouli, S., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G., *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 862. (w) Pierre, C.; Baudoin, O. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1819. (x) Baudoin, O. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 4902. (y) Guyonnet, M.; Baudoin, O. *Org. Lett.* **2012**, 14, 398.

[39]- A voir par exemple: (a) Kleinman, J. P.; Dubeck, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1544. (b) Herrmann, W. A.; Bolhm, V. P. W.; Reisinger, C.-P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 23. (c) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4055.

[40]- (a) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 2413. (b) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 3415. (c) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550.

- [41]- Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 4176.
- [42]- Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1379.
- [43]- (a) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 581. (b) García-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1066.
- [44]- Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 467.
- [45]-(a) Li, W.; Nelson, D. P.; Jensen, M. S.; Hoerner, R. S.; Javadi, G. J.; Cai, D.; Larsen, R. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4835; (b) Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1159.
- [46]-(a) Dangel, B. D.; Godula, K.; Youn, S. W.; Sezen, B.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11856; (b) Hughes, C. C.; Trauner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1569; (c) Bowie, A. L.; Hughes, C. C.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5207.
- [47]-(a) Lu, J.; Tan, X.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7768.
- [48]-(a) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Mannina, L.; Rossi, R.; Viel, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 693; (b) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Curr. Org. Chem.* **2008**, 12, 774. (c) Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12404. (d) Bellina, F.; Calandri, C.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1970. (e) Kondo, Y.; Komine, T.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3111; (f) Mori, A.; Sekiguchi, A.; Masui, K.; Shimada, T.; Horie, M.; Osakada, K.; Kawamoto, M.; Ikeda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1700.
- [49]- Zhuralev, F. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2929.
- [50]-(a) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10848; (b) Lafrance, M.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 6015; (c) Liégault, B.; Lapointe, D.; Caron, L.; Vlassova, A.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1826.
- [51]- (a) García-Cuadrado, D.; de Mendosa, P.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6880; (b) Pascual, S.; de Mendosa, P.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 6021
- [52]- (a) Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8754; (b) Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16496.
- [53]- El Kihel, A.; Benchidmi, M.; Essassi, E.M. ; Danion-Bougot, R. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 2435.

- [54]- Fadel. S.; Hajbi.Y.; Rakib. E. M.; Khouili. M.; Pujol. M. D.; Guillaumet. G. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 2195.
- [55]- Vovk. M. V.; Sukach. V. A.; Dorokhov. V. I. *Russ. J. Organ. Chem.* **2007**, 43, 1186.
- [56]-Elotmani, B.; El Mahi, M.; Bouhfid. R.; Essassi, E. M.; Rohand. T.; Dehaen. W.; El Ammari. L. *ARKIVOC*, **2008**, (ii), 59.
- [57]- Shi. D. Q.; Zhou. Y.; Rong. S. F. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 3500.
- [58]- Elotmani, B.; El Mahi, M.; Essassi, E. *C. R. Chem.* **2002**, 5, 517.
- [59]-(a) Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Sausville, E. A.; Meijer, L.; Kunick, C. L; *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2909. (b) Zaharevitz, D. W. *Cancer Res.* **1999**, 59, 2566. (c) Kunick, C. *Curr. Pharm. Design* **1999**, 5, 181. (d) Bleeker, C.; Kunick, C. *Pharmazie* **1999**, 54, 645. (e) Kunick, C.; Schultz, C.; Lemcke, T.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Jalluri, R. K.; Sausville, E. A.; Leost, M.; Meijer, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 567. (f) Gussio, R.; Zaharevitz, D. W.; McGraph, C. F.; Pattabiraman, N.; Kellog, G. E.; Schultz, C.; Link, A.; Kunick, C.; Meijer, L.; Sausville, E. A. *Anti Cancer Drug Design* **2000**, 15, 53. (g) Wieking, K.; Knockaert, M.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Meijer, L.; Kunick, C. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2002**, 7, 311. (h) Lahusen, T.; De Siervi, A.; Kunick, C.; Senderowicz, A. M. *Molecular Carcinogenesis*, **2003**, 36, 183. (i) Kunick, C.; Lauenroth, K.; Leost, M.; Meijer, L.; Lemcke, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 413. (j) Meijer, L.; Leost, M.; Lozach, O.; Schmitt, S.; Kunick, C. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 167; Pinna, L. A.; Cohen, P. T. W., Eds.; Springer: Berlin, **2005**, 47–64.
- [60]- Leost, M.; Schultz, C.; Link, A.; Wu, Y.-Z.; Biernat, J.; Mandelkow, E.-M.; Bibb, J. A.; Snyder, G. L.; Greengard, P.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Senderowicz, A. M.; Sausville, E. A.; Kunick, C. L; Meijer, L. *Eur. J. Biochem.* **2000**, 267, 5983.
- [61]- Lahusen, T.; De Siervi, A. ; Kunick, C.; Senderowicz, A. M. *Mol. Carcinog.* **2003**, 36, 183.
- [62]- Stukenbrock, H.; Mussmann, R.; Geese, M.; Ferandin, Y.; Lozach, O.; Lemcke, T.; Kegel, S.; Lomow, A.; Burk, U.; Dohrmann, C.; Meijer, L.; Austen, M.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2196.
- [63]- Linington, R. G.; Williams, D. E.; Tahir, A.; van Soest, R.; Andersen, R. J. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2735.
- [64]- Egert-Schmidt, A. M.;Dreher, J.; Dunkel, U.; Kohfeld, S.; Preu, L.; Weber, H.; Ehlert, J. E.; Mutschler, B.; Totzke, F.; Schachtele, C.; Kubbutat, M. H. G., Baumann, K.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2433.

- [65]-(a) Joucla, L.; Putey, A.; Joseph, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8177. (b) Putey, A.; Joucla, L.; Picot, L.; Besson, T.; Joseph, B. *Tetrahedron*. **2007**, 63, 867. (c) Joucla, L.; Popowycz, F.; Lozach, O.; Meijer, L.; Joseph, B. *Helv. Chim. Acta.* **2007**, 90, 753.
- [66]-(a) Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Martinelli, M.; Paladino, G.; Zoni, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2091. (b) Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Martinelli, M.; Paladino, G.; Rossi, E. *Synthesis* **2006**, 2404.
- [67]- Correa, A. ; Tellitu, I. ; Dominguez, E. ; SanMartin, R. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 11100.
- [68]-El Akkaoui, A.; «Thèse de doctorat»; Université d'Orléans (France) en cotutelle avec l'Université Cadi-Ayyad Marrakech (Maroc), **2010**.
- [69]- Lee, S.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3402.
- [70]- McLaughlin. M.; Palucki. M.; Davies. L. W. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3307.
- [71]- Yin. J.; Buchwald. S. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1101
- [72]- Parisien, M.; Valette, D.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7578.
- [73]- Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4295.
- [74]- (a) Schipper, D.J.; Campeau, L-C.; Fagnou. K. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 3155. (b) Fox, J. M.; Huang, X.; Chieffi, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 1360. (c) Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 234.
- [75]- (a) I. Ozdemir, S. Demir, B. Cetinkaya, C. Gourlaouen, F. Maseras, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1156. (b) L. Ackermann, R. Vicente, A. Althammer, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2299. (c) D. L. Davies, S. M. A. Donald, O. Al-Duaij, S. A. Macgregor, M. Polleth, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4210.
- [76]-Yamazaki, Y., Kusaba, T., Kakimizu, A. PCT Int. Appl. 1999, WO 9960858; *Chem Abstr.* **1999**, 65, 763827.
- [77]-(a) Ski, M.; Kondo, K.; Yamanaka, T.; Iawasaki, T. *Synlett*, 609 (**1995**). (b) Gasy, G.; Sutherland, A. G.; Taylor, R. J. K.; Urban, R.G. *Synthesis*, 767(**1989**). (c) Corey, E. J.; Choi, S. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6969. (d) Lemaire-Audoire, S.; Savignac, M.; Blart, E.; Pourcelot, G.; Genét, J. P.; Bernard, J-M. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 8783. (e) Lemaire-Audoire, S.; Savignac, M.; Pourcelot, G.; Genét, J. P.; Bernard, J-M. *J. Mol. Cat. A : Chimical*, **1997**, 116, 247.
- [78]- (a) Tsuda, T.; Chujo, Y.; Nishi, S.-I.; Tawara, K.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6381.(b) Shimizu, I.; Yamada, T.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3199. (c) Tsuji, J.; Yamada, T.; Minami, I.; Yuhara, M.; Nisar, M.; Shimizu, I. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2988. (d) Burger, E. C.; Tunge,

J. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4113. (e) Behenna, D. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15044. (f) Tunge, J. A.; Burger, E. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1715. (g) Mohr, J. T.; Behenna, D. C.; Harned, A. M.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 6924. (h) Nakamura, M.; Hajra, A.; Endo, K.; Nakamura, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 7248. (i) Waetzig, S. R.; Rayabarapu, D. K.; Weaver, J. D.; Tunge, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 4977. (j) You, S.-L.; Dai, L.-X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 5246. (k) Burger, E. C.; Tunge, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10002. (l) Yeagley, A. A.; Chruma, J. J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2879. (m) Sherden, N. H.; Behenna, D. C.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 6840. (n) Trost, B. M.; Xu, J.; Schmidt, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 18343. (o) Chattopadhyay, K.; Jana, R.; Day, V. W.; Douglas, J. T.; Tunge, J. A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3042. (p) Franckevicius, V.; Cuthbertson, J. D.; Pickworth, M.; Pugh, D. S.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4264. (r) Wan, B.; Jia, G.; Ma, S. *Org. Lett.* **2012**, 14, 46.

[79]- (a) Palucki, M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 11108. (b) Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 12382. (c) Lee, S.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem. Soc.*, **2001**, 66, 3402. (d) Lee, S.; Beare, N. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 8410. (e) Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 5816. (f) Larini, P.; Kefalidis, C. E.; Jazzar, R.; Renaudat, A.; Clot, E.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 1932.

Ibtissam BASSOUDE

Synthèse de nouveaux dérivés pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidiniques à visée biologique

Résumé :

Nos travaux de thèse portent sur la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse permettant l'accès de façon rapide et efficace à différents dérivés pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidiniques diversement fonctionnalisés.

La première partie de ce travail concerne l'étude et l'application de la condensation de la pyran-2-one avec les 5(3)-amino-3(5)-arylpurazoles que ce soit par chauffage classique ou sous irradiation micro-onde. Par la suite, un nouveau procédé d'(hétéro)arylation pallado-catalysé direct régiosélectif a été mis à profit pour élaborer des pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines fonctionnalisées tant en position 3 que sur le méthyle situé sur le sommet 7 de la 5,7-diméthylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine.

Le dernier volet de ce mémoire a été consacré à la préparation des entités pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidiniques substituées en position 7 par des motifs benzyliques et ce, *via* une procédure « one-pot », sous irradiation micro-onde, constituée d'une réaction d'arylation directe pallado-catalysée suivie d'une saponification-décarboxylation.

mots-clés : pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, condensation, pyran-2-one, micro-onde, (hétéro)arylation directe, réactions pallado-catalysées, arylation intramoléculaire, one-pot.

Synthesis of new pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinic derivatives aiming at biological activity

Summary :

Our thesis works concern the development of new methods of synthesis allowing a rapid and effective access to variously functionalized pyrazolo [1,5-*a*] pyrimidines derivatives.

First, we were explored the study and the application of the condensation of the pyran-2 one with 5(3)-amino-3 (5)-arylpurazoles whether it is by classic heating or under microwaves. Indeed, we have described the first example of the direct and regioselective palladium-catalyzed (hetero)arylation of 5,7-dimethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, the reaction may be inducted to occur at either an sp^2 or an sp^3 carbon atom.

The last part of this report was dedicated to the preparation of some 7-substituted pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines *via* a one-pot two steps palladium-catalyzed direct CH-arylation followed by a saponification-decarboxylation.

Keywords: pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, condensation, pyran-2-one, microwave, direct (hetero)arylation, palladium-catalyzed reactions, intramolecular arylation, one-pot.