



Pyrrolo[2,3-d]pyrimidines : conception, synthèse, fonctionnalisation

Vanessa Prieur

► To cite this version:

Vanessa Prieur. Pyrrolo[2,3-d]pyrimidines : conception, synthèse, fonctionnalisation. Autre. Université d'Orléans, 2015. Français. NNT : 2015ORLE2072 . tel-01371931

HAL Id: tel-01371931

<https://theses.hal.science/tel-01371931>

Submitted on 26 Sep 2016

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.

ÉCOLE DOCTORALE SANTE, SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT

Institut de Chimie Organique et Analytique

THÈSE présentée par :
Vanessa PRIEUR

soutenue le : **08 décembre 2015**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université d'Orléans**

Discipline : Chimie Organique

**Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines : Conception,
Synthèse, Fonctionnalisation**

THÈSE dirigée par :

M. Gérard GUILLAUMET
Mme Maria Dolors PUJOL

Professeur, Université d'Orléans (ICOA)
Professeur, Universitat de Barcelona

RAPPORTEURS :

M Bernard MASEREEL
Mme Maria-João QUEIROZ

Professeur, Université de Namur (NAMEDIC)
Directrice de recherche, Universidade do Minho

JURY :

M. Yves TROIN

Professeur, ENS de Chimie de Clermont-Ferrand (ICCF, CESMA), président du jury

Mme Valérie THIERY

Professeur, Université de La Rochelle

M Bernard MASEREEL

Professeur, Université de Namur (NAMEDIC)

Mme Maria-João QUEIROZ

Directrice de recherche, Universidade do Minho

M. Gérard GUILLAUMET

Professeur, Université d'Orléans (ICOA)

Mme Maria Dolors PUJOL

Professeur, Universitat de Barcelona

A mes grands-pères, Lucien et Régis

Puissent-ils reposer en paix.

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été effectués au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) de l'Université d'Orléans et du Laboratori de Química Farmacèutica de la Facultat de Farmacià de la Universitat de Barcelona, sous la direction des *Professeurs* *Gérald GUILLAUMET* et *Maria Dolors PUJOL*.

Les mots, à eux seuls, ne sauront exprimer l'étendue de ma gratitude à leur égard, mais je tenais ici leur exprimer toute ma reconnaissance pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse et pour m'avoir accueilli au sein de leurs équipes de recherche. Je voudrais surtout les remercier pour leur patience, leur disponibilité, la confiance, le soutien et la générosité dont ils ont fait preuve ainsi que leurs immenses savoirs auxquels j'ai eu accès tout au long de ces cinq longues années. Un grand merci à *Monsieur* *Gérald GUILLAUMET* et à *Madame* *Maria Dolors PUJOL* qui ont cru en mon projet du début à la fin.

Je tiens à remercier *Monsieur* *Yves TROIN*, Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Clermont-Ferrand, en qualité de président du jury, ainsi que *Monsieur* *Bernard MASEREEL*, Professeur à l'Université de Namur et *Madame* *Maria-João QUEIROZ*, Directrice de recherche à la Universidade do Minho pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail en tant que rapporteurs. Je remercie également *Madame* *Valérie THIERY*, Professeur à l'Université de La Rochelle pour l'intérêt porté à ce travail et pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie vivement *Monsieur* *Jaime Rubio-Martinez* pour m'avoir accueillie au sein du Laboratori de Química Física de la Facultat de Química de la Universitat de Barcelona, encadrée et initiée à la modélisation.

Je tiens à remercier vivement *Monsieur* *Luigi AGROFOGLIO*, Directeur de l'école doctorale Santé Sciences Biologiques et Chimie du Vivant pour son aide et son soutien continus.

Mes remerciements les plus sincères vont à *Madame* *Sabine BERTEINA-RABOIN* pour m'avoir fait une place au Labo 4.

Je tiens à remercier tous les professeurs des différentes universités qui m'ont inspirée et guidée au fil de mes années d'études, et particulièrement mes encadrants de stage, *Madame* *Christine MARY-DIPPE* en deuxième année de DUT, *Madame* *Maria Dolors PUJOL* en première année de Master et *Monsieur* *Philippe KAROYAN* en dernière année de Master, mais également *Madame* *Chrystel LOPIN-BON*, *Monsieur* *Olivier MARTIN* et *Monsieur* *Franck SUZENET* qui m'ont, grâce à leurs cours, confortée dans l'idée de poursuivre mon parcours en chimie organique.

Un grand merci aux autres membres du corps enseignant de l'ICOA à savoir *Monsieur* *Sylvain ROUTIER* pour ses conseils, *Monsieur* *Arnaud TATIBOUËT* pour m'avoir permise de m'essayer à l'enseignement (ce qui s'est avéré très utile), *Monsieur* *Pascal BOUYSSOU* pour son aide, en particulier en RMN, *Monsieur* *Frédéric BURON* pour sa patience concernant l'utilisation des micro-ondes, *Monsieur* *Pascal BONNET* pour ses avis précieux sur les questions de modélisation, *Monsieur* *Patrick ROLIN* pour son soutien, *Madame* *Sandrine ZUBRZYCKI* pour avoir accepté de prendre ma petite sœur en stage de troisième, *Messieurs* *Nicolas DETTLING* et *Laurent ROBIN* pour leurs assistances techniques, pratiques et scientifiques.

Enfin, je remercie mes enseignants de lycée : *Madame* *LIRZIN*, *Monsieur* *LUCAS*, *Monsieur* *LIMOUSIN* et *Monsieur* *COUTADEUR* qui m'ont insufflé la passion des sciences et surtout celle de la chimie.

Merci à tous ceux avec qui j'ai partagé un bout de paillasse ou de laboratoire ; vous êtes vraiment nombreux, entre mes deux passages au labo 4 et le laboratoire de Barcelone. Ainsi, pour le labo 4, j'adresse un grand merci à Manue pour nos « craquages » de 18h, voire un peu plus tôt le vendredi, mais surtout

pour avoir été comme une grande sœur des sciences, merci également à Nico pour son aide et ses conseils éclairés, à Geof pour m'avoir soutenue dans la dernière ligne droite à grands coups de Queen et de Kaamelot. Merci enfin à Amaël, Ibtissam, Marie-Aude, Zaki, Zahira et aux différents stagiaires.

Quant aux autres laboratoires, merci à Marie (une autre grande sœur), Stéphanie et Sandrine du labo 1 ; Nicolas P, Aurélien, Fabien, Magali, Fanny et Doina du labo 2 ; Grand Mathieu, Sandrine, Regis, Manu, Audrey C., Audrey M., Jeremy, Ali, Jérôme ; Nicolas G. et Monika du labo 5 ; et dans l'autre aile Oskan, Aziz, Mikael, Chloé, Thibault, Lucie, Petit Matthieu, Christophe ; Myriam, Christelle et Cyril du pôle chimie ; et bien-sûr tous ceux que j'aurais pu oublier (je vous présente d'avance toutes mes excuses).

Du côté barcelonais, un énorme merci à tous ceux que j'ai connus, d'abord en 2008 lors de mon premier stage, c'est-à-dire Joan, Nuria, Mouna, Jose, Arturo et Luis ; puis durant mes 19 mois de vie catalane, Marina et Sergi pour leur amitié et leur hospitalité ; Lorena, Laura et Nina pour nos discussions de filles, Richard, Arturo et Luis (encore !), vous me manquez tous beaucoup.

Je tiens également à remercier les équipes analytiques, administratives, logistiques et techniques en particulier Laëtitia, Cédric, Cyril, Nathalie, Marie-Madeleine, Yann, Véro, Jean-Marie, Laoges, Stéphane et Alain-Michel sans qui rien ne serait possible.

Merci à tous mes nouveaux collègues du collège Charles Péguy, en particulier Elo et Adrien pour leur aide.

Je remercie de tout cœur ma famille et mes amies pour leur soutien indéfectible tout au long de ces années.

Je remercie profondément Flo pour avoir choisi de m'accompagner dans ce nouveau chapitre de ma vie.

Abréviations, Acronymes et Formules

Å : Angström

Ac : Acétyle

AcOH : Acide acétique

ADN : Acide désoxyribonucléique

Ar : Aromatique

ARN : Acide ribonucléique

ATR : Attenuated total reflectance

Boc : *tert*-Butoxycarbonyle

Bn : Benzyle

Bu : Butyle

Cat. : Catalytique

CCM : Chromatographie sur couche mince

CDK : Cyclin dependent kinase

CuMeSal : 3-Méthylsalicylate de Cuivre I

CuTC : Thiophène-2-carboxylate de Cuivre I

Cy : Cyclohexyle

d : doublet

dba : 1,3-Dibenzylidèneacétone

DCM : Dichlorométhane

DELo : Diode électroluminescente organique (OLED en anglais)

DIPEA : Di-*isopropyl*éthylamine

DMAP : Diméthylaminopyridine

DME : 1,2-Diméthoxyéthane

DMF : Diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

ESI : Electrospray Ionization

Et : Ethyle

etc. : *et cetera*

FLT3 : Fms-like Tyrosine Kinase 3

GLP-1 : Glucagon-like peptide-1

GSK-3 : Glycogen Synthase Kinase 3

h : Heure

Hz : Hertz

HRMS : High Resolution Mass Spectrometry

Hsp90 : Heat Shock Protein 90

IC₅₀ : Concentration inhibitrice à 50 % de la réponse maximale

ICOA : Institut de Chimie Organique et Analytique

IL-17 : Interleukine 17

ⁱPr : *Isopropyle*

IR : Infrarouge

IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry

J : Constante de couplage

JAK : Janus Kinase

K-ras : (ou V-Ki-ras2) Kirsten rat sarcoma viral oncogen homolog

LAM : Leucémie aiguë myéloblastique

DELo : Diode électroluminescente organique

LiHMDS : *Bis*(triméthylsilyl)amidure de lithium

m : Multiplet

Me : Méthyle

min : Minute

MOM : méthoxyméthyle

Mp : Melting point

MW : Microwaves (micro-ondes)

Nav 1.7 : Canaux sodiques voltage dépendants 1.7

NBS : *N*-Bromosuccinimide

NIS : *N*-Iodosuccinimide

NMP : *N*-Méthyl-2-pyrrolidinone

NMR : Nuclear magnetic resonance

ORTEP : Oak ridge thermal ellipsoid plot

PCSK9 : Proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9

PK1 : Phosphatidylinositol-3-kinase dependent kinase 1

Ph : Phényle

PI3K : Phosphatidylinositol-3-kinase

PMB : 4-Méthoxybenzyle

q : quadruplet

R_f : Retention factor

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

RuPhos : 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphényle

RX : Rayons X

s : Singulet

T : Température

t : Triplet

t.a. : Température ambiante

TFA : Acide trifluoroacétique

THF : Tétrahydrofurane

TLC : Thin layer chromatography

TMEDA : Tétra-méthyl-éthylènediamine

tps : Temps

UV : Ultraviolet

VEGF : Vascular endothelial growth factor

Sommaire

Introduction Générale	1
Chapitre 1 : Rappels bibliographiques sur les pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidines	5
Introduction	7
1.1. Applications thérapeutiques et physico-chimiques des pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidines.....	8
1.1.1. Composés d'origine naturelle	8
1.1.2. Les composés à activité anti-tumorale	9
1.1.3. Autres applications thérapeutiques.....	12
1.1.4. Activités physico-chimiques.....	15
1.2. Principales voies d'accès au bicyclic pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine.....	17
1.2.1. Elaboration au départ de dérivés pyrimidiniques	17
1.2.1.1. Cyclisation de dérivés de type (4-aminopyrimidin-5-yl)acétaldéhyde ou acétone	17
1.2.1.2. Synthèse par réaction entre une 4-aminopyrimidine et un composé α -halogénocarbonylé.....	18
1.2.1.3. Cyclisation de type indolisation de Fischer	19
1.2.1.4. Cyclisation de type Dieckmann	20
1.2.1.5. Synthèse par réaction d'un alcyne et d'une amine.....	20
1.2.2. Elaboration au départ de dérivés pyrroliques.....	21
1.2.2.1. Au départ de 2-amino-3-cyanopyrroles	21
1.2.2.2. Synthèse de pyrrolopyrimidines par cyclisation de Diels-Alder à demande inverse d'électrons.....	22
1.2.3. Réactions multicomposants.....	22
1.2.3.1. Réaction à trois composants dont une pyrimidine	22
1.2.3.2. Réactions à quatre composants.....	23
1.3. Etudes antérieurement décrites sur les stratégies de fonctionnalisation.....	25
1.3.1. Réactions de chimie classique : substitutions et additions	25
1.3.2. Réactions métallo-catalysées	26
1.3.2.1. Couplage de Suzuki-Miyaura	27
1.3.2.2. Couplage de Stille	27
1.3.2.3. Couplage de Negishi	28
1.3.2.4. Couplage de Sonogashira.....	29
1.3.2.5. Réaction de type Kumada	30
Chapitre 2 : Synthèse et fonctionnalisation des 7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidines.....	31
Introduction	33
2.1. Synthèse du noyau bicyclique monoarylé en 6.....	34

2.1.1. Objectifs et stratégie	34
2.1.2. Amination de la 4,6-dichloropyrimidine	35
2.1.2.1. Amination directe	35
2.1.2.2. Introduction d'une amine protégée	35
2.1.3. Iodation assistée par l'utilisation de micro-ondes (MW)	37
2.1.3.1. Rappels bibliographiques sur l'utilisation des micro-ondes en synthèse organique	37
2.1.3.2. Iodation des composés NH_2 -libres	37
2.1.3.3. Iodation des composés <i>N</i> -protégés	38
2.1.3.4. Déprotection des amines	39
2.1.4. Réactivité de la 6-chloro-5-iodopyrimidin-4-amine vis-à-vis du couplage de Sonogashira	40
2.1.4.1. Rappels bibliographiques sur le couplage de Sonogashira	40
2.1.4.2. Optimisations des conditions de couplage	42
2.1.5. Cyclisation intramoléculaire	44
2.1.5.1. Cyclisation sous irradiations micro-ondes en milieu basique	44
2.1.5.2. Cyclisation en présence d'un dichalcogénure	45
2.1.5.3. Cyclisation catalysée par le cuivre	47
2.2. Accès aux composés triarylés <i>via</i> un enchaînement de deux couplages de Suzuki-Miyaura	48
2.2.1. Rappels bibliographiques sur le couplage de Suzuki-Miyaura	48
2.2.2. Voie A : Premier couplage de Suzuki-Miyaura en C-5 suivi du second en C-6	49
2.2.2.1. Iodation en position 5	49
2.2.2.2. Couplage de Suzuki-Miyaura en position 5 et problème de déhalogénéation	50
2.2.2.3. Essais à partir du composé bromé	51
2.2.3. Voie B : Substitution des sommets 4 dans les conditions de Suzuki-Miyaura	51
2.2.3.1. Couplage en position 4	51
2.2.3.2. Arylation sur le sommet 5	52
2.3. Accès aux composés triarylés <i>via</i> un enchaînement de deux couplages différents : un couplage de Suzuki-Miyaura et un couplage de Liebeskind-Srogl	53
2.3.1. Rappels bibliographiques sur le couplage de Liebeskind-Srogl	53
2.3.2. Essai sur le composé chloré et soufré	53
2.4. Autres essais et perspectives	56
Chapitre 3 : Synthèse de 4,5,6-triaryl-7-méthylpyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidines	59
Introduction	61
3.1. Adaptation de la synthèse du bicycle monoarylé en 6 en série <i>N</i> -méthyle	62

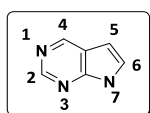
3.1.1. Introduction du groupement méthyle par amination de la 4,6-dichloropyrimidine.....	62
3.1.2. Iodation sur le sommet 5 de la pyrimidine	62
3.1.3. Couplage de Sonogashira adapté aux composés <i>N</i> -alkylés.....	63
3.1.4. Cyclisation intramoléculaire sans catalyseur métallique	64
3.2. Choix de la séquence de réactions	66
3.2.1. Voie A : Arylations sur les sommets 5 puis 4	66
3.2.1.1. Halogénéation du sommet 5	66
3.2.1.2. Couplage de Suzuki-Miyaura sur le sommet 5	67
3.2.1.3. Couplage de Suzuki-Miyaura sur le sommet 4	68
3.2.2. Voie B : Arylations sur les positions C-4 puis C-5	69
3.2.2.1. Couplage de Suzuki-Miyaura sur le sommet 4	69
3.2.2.2. Etape d'halogénéation.....	69
3.2.2.3. Couplage sur le sommet 5	70
3.3. Exemplification de la synthèse de 7-méthylpyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidines 4,5,6 triarylées.....	72
3.3.1. Couplage de Sonogashira	72
3.3.2. Cyclisation intramoléculaire	73
3.3.3. Couplage de Suzuki-Miyaura sur le sommet 4	74
3.3.4. Iodation des diarylpyrrolopyrimidines.....	75
3.3.5. Couplage de Suzuki-Miyaura sur le sommet 5.....	77
3.3.6. Caractérisation par diffraction de rayons X du composé 50	79
Conclusions	81
Chapitre 4 : Synthèse de 2,4,6-triaryl-7-méthylpyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidines.....	83
Introduction	85
4.1. Préparation du noyau bicyclique possédant une fonction substituable en 2	86
4.1.1. Objectifs et stratégie	86
4.1.2. Préparation de l'intermédiaire dichloré 52	87
4.1.3. Préparation du noyau bicyclique	87
4.2. Etude de la fonctionnalisation des positions 2 et 4	89
4.2.1. Présentation des deux voies de synthèse	89
4.2.2. Voie A : Couplage de Suzuki-Miyaura en 4 puis couplage de Liebeskind-Srogl en 2.	89
4.2.3. Voie B : Couplage de Liebeskind-Srogl en 2 puis couplage de Suzuki-Miyaura en 4	92

4.3. Généralisation	94
4.3.1. Généralisation du couplage de Suzuki-Miyaura.....	94
4.3.2. Généralisation du couplage de Liebeskind-Srogl	95
4.4. Conclusion	98
Chapitre 5 : Synthèse de 4-aminopyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidines.....	99
Introduction	101
5.1. Elaboration d'une nouvelle voie d'accès aux pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidines aminées en C-4.....	102
5.1.1. Objectif	102
5.1.2. Stratégie	103
5.1.3. Mise au point des conditions de réaction.....	104
5.1.3.1. Premier essai de cyclisation mettant en jeu les conditions mises au point pour l'obtention du bicycle	104
5.1.3.2. Optimisation des conditions de cyclisation intramoléculaire	105
5.2. Généralisation de la synthèse de pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidines 4-aminées à partir d'alkynylpyrimidines	107
5.2.1. Synthèse de nouveaux alcynes précurseurs	107
5.2.2. Cyclisation intramoléculaire en présence d'une amine aliphatique	108
5.2.3. Cyclisation intramoléculaire en présence d'une amine aromatique.....	111
5.3. Mise en évidence des intermédiaires réactionnels	115
Conclusion et Perspectives.....	117
Conclusions	119
Perspectives	122
Partie expérimentale	125
I. General	127
II. General procedure.....	128
Partie expérimentale : Produits du chapitre 2.....	133
Partie expérimentale : Produits du chapitre 3.....	157
Partie expérimentale : Produits du chapitre 4.....	207
Partie expérimentale : Produits du chapitre 5.....	235
Références Bibliographiques	263

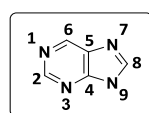
Introduction Générale

Un grand nombre d'hétérocycles et, en particulier, ceux comprenant un ou plusieurs azotes, qu'ils soient naturels ou synthétiques, se sont révélés être de potentiels agents thérapeutiques.¹ Etant donné l'importance de ces motifs structuraux, de nombreux efforts ont été mis en œuvre afin de découvrir de nouvelles voies d'accès à ce genre de composés ainsi qu'à leurs possibles activités.

Depuis plusieurs années, notre laboratoire s'est attaché à l'élaboration et la fonctionnalisation de systèmes bicycliques hétéroaromatiques possédant plusieurs azotes, avec comme enchainement deux cycles à six chaînons,² voire deux cycles à cinq chaînons.³ Pour compléter le travail déjà réalisé, nous nous proposons d'étudier ici des enchainements 6-5, et plus particulièrement, les pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines.



Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine



Purine

Les pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines (nom IUPAC) sont aussi connues sous le nom de 7-déazapurines et ce, en raison de leur relation structurale avec les purines.

Une étude minutieuse de la littérature fait état des principales applications et voies de synthèses de ces composés. Etant donné le grand potentiel de ces analogues de purines, il semble important de développer de nouvelles méthodes de préparation et de fonctionnalisation de telles structures.

C'est pourquoi l'objet de cette thèse réside d'abord dans la mise au point de nouvelles voies d'accès rapides au bicyclic à partir de sources commerciales disponibles en grandes quantités et peu onéreuses. Puis dans un second temps, il conviendra d'élaborer de nouvelles stratégies de

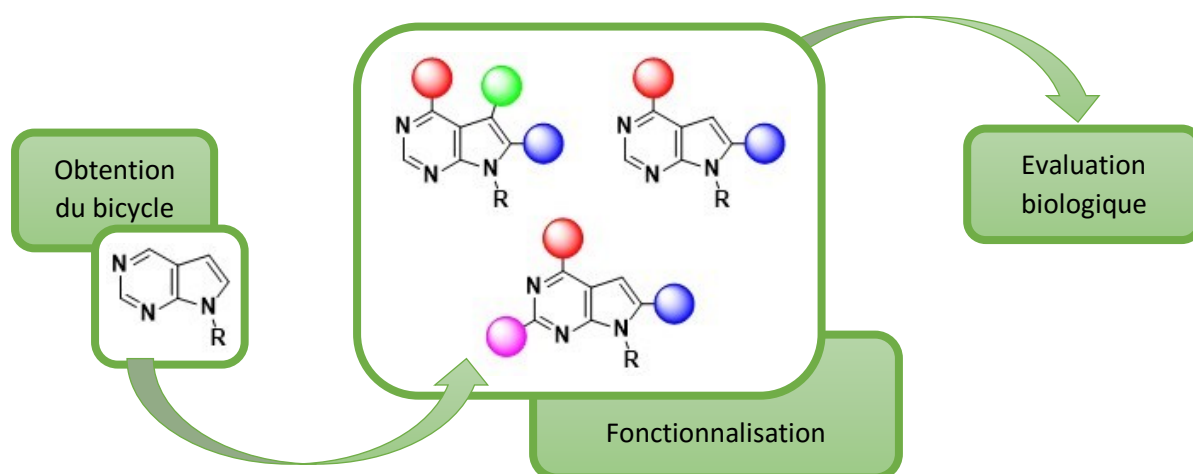
¹ (a) D. J. St Jean, Jr., C. Fotsch. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 6002-6020, (b) R. D. Taylor, M. MacCoss, A. D. Lawson. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845-5859.

² (a) O. Dehbi, A. Tikad, S. Bourg, P. Bonnet, O. Lozach, L. Meijer, M. Aadil, M. Akssira, G. Guillaumet, S. Routier. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 352-363, (b) T. Saurat, F. Buron, N. Rodrigues, M. L. de Tauzia, L. Colliandre, S. Bourg, P. Bonnet, G. Guillaumet, M. Akssira, A. Corlu, C. Guillouzo, P. Berthier, P. Rio, M. L. Jourdan, H. Benedetti, S. Routier. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 613-631, (c) S. Routier, G. Guillaumet, A. Tikad, O. Dehbi, M. Akssira, M. Aadil, S. Massip, J.-M. Leger, C. Jarry. *Synthesis* **2013**, *45*, 491-500, (d) A. Tikad, M. Akssira, S. Massip, J.-M. Léger, C. Jarry, G. Guillaumet, S. Routier. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4523-4532, (e) Y. Riadi, S. Massip, J.-M. Leger, C. Jarry, S. Lazar, G. Guillaumet. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5018-5024, (f) A. Tikad, S. Routier, M. Akssira, G. Guillaumet. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 5113-5118.

³ (a) S. Grosse, V. Mathieu, C. Pillard, S. Massip, M. Marchivie, C. Jarry, P. Bernard, R. Kiss, G. Guillaumet. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 718-730, (b) S. Grosse, C. Pillard, F. Himbert, S. Massip, J. M. Léger, C. Jarry, P. Bernard, G. Guillaumet. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4146-4155, (c) S. Grosse, C. Pillard, S. Massip, J. M. Leger, C. Jarry, S. Bourg, P. Bernard, G. Guillaumet. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14943-14947.

fonctionnalisation et ce, dans le but de développer et évaluer des molécules potentiellement bio-actives.

Ces travaux ont été effectués entre l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) de l'Université d'Orléans et le Laboratori de Química Farmacèutica de la Facultat de Farmàcia de l'Universitat de Barcelona (Espagne).



Le manuscrit proposé s'articule en cinq chapitres. Le premier est dédié aux rappels bibliographiques concernant les principales applications connues de ce squelette ainsi que les stratégies de synthèse existantes permettant d'accéder à ces structures. Les quatre suivants sont des chapitres faisant état de méthodologies de synthèse, chacun correspondant à un objectif distinct.

Chapitre 1 : Rappels bibliographiques sur les pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines

Introduction

L'objectif de ce chapitre réside dans un bilan nourri mais non exhaustif des données bibliographiques concernant les pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines et ce, dans le but d'installer le cadre dans lequel s'inscrit l'étude présentée dans ce manuscrit.

Seront, d'abord, exposées les différentes applications connues de ce squelette, puis les principales voies d'accès publiées seront décrites enfin les stratégies de fonctionnalisation seront commentées.

Cette partie s'articulera donc en trois chapitres qui sont :

- 1 : Applications thérapeutiques et physico-chimiques des pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines.
- 2 : Principales voies d'accès au bicyclic pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine.
- 3 : Etudes antérieurement décrites sur les stratégies de fonctionnalisation.

1.1. Applications thérapeutiques et physico-chimiques des pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines.

Dans cette section il est question de présenter les principales applications thérapeutiques et physico-chimiques connues de ce squelette.

1.1.1. Composés d'origine naturelle

Les pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines, également connues sous le nom de 7-déazapurines, font l'objet de recherche depuis la découverte de la *toyocamycine* en 1956 par l'équipe de Shimaoka,⁴ comme un puissant antibiotique notamment vis-à-vis de *Candida albicans*. Sa structure fut ensuite confirmée par synthèse totale en 1968 par Townsend et coll.⁵ révélant ainsi pour la première fois l'existence du squelette pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinique dans un produit naturel. Un an après la découverte de cette dernière, la *tubercidine* fut à son tour décrite par le groupe de Suzuki,⁶ comme un puissant antibiotique contre le bacille de Koch (ou *Mycobacterium tuberculosis*) responsable de la tuberculose. Enfin en 1963, la *sangivamycine* fut révélée en tant qu'agent antitumoral notamment sur la lignée de cellules cancéreuses du col de l'utérus (HeLa).⁷

Chacun de ces composés comprennent un cœur pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinique et ne diffère que par le substituant fixé sur le carbone 5 de la base (Figure 1). En effet, la *toyocamycine* présente un groupement nitrile, la *sangivamycine* une fonction amide alors que la *tubercidine* ne possède pas de motif quelconque en cette position.

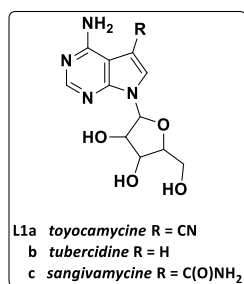


Figure 1 : Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines provenant de sources naturelles

⁴ H. Nishimura, K. Katagiri, K. Sato, M. Mayama, N. Shimaoka. *J. Antibiot. Ser. A* **1956**, 9, 60-62.

⁵ R. L. Tolman, R. K. Robins, L. B. Townsend. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 524-526.

⁶ K. Anzai, G. Nakamura, S. Suzuki. *J. Antibiot. Ser. A* **1957**, 10, 201-204.

⁷ K. V. Rao, D. W. Renn. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1963**, 77-79.

1.1.2. Les composés à activité anti-tumorale

Divers composés contenant le squelette pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinique sont décrits comme présentant des activités anti-tumorales dont voici quelques exemples.

L'équipe de Taylor en 1991 dépose un brevet pour le *pemetrexed*⁸ (Figure 2, **L2**), composé qui sera ensuite évalué au niveau clinique et commercialisé par Eli Lilly and Company sous le nom d'Alimta®.⁹

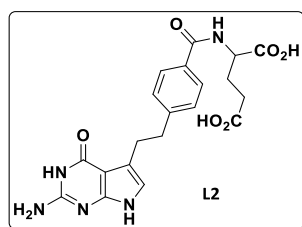


Figure 2 : Structure du pemetrexed

Décrit comme un antimétabolique folique, le *pemetrexed* **L2** empêche la méthylation des bases et ainsi la formation d'ADN et d'ARN, entités requises pour la croissance et la survie des cellules, qu'elles soient saines ou cancéreuses. Ce médicament est utilisé lors de chimiothérapies en combinaison avec le *cisplatine* pour le traitement des carcinomes pulmonaires dits "non à petites cellules".

Les travaux de Chen, quant à eux, proposent des inhibiteurs de PI3K, kinase impliquée dans de nombreux processus cellulaires dont la progression, la prolifération, la survie, la croissance, l'angiogenèse et la métastase des tumeurs. Nous donnerons comme exemple le composé **L3** (Figure 3) qui inhibe PI3K avec une IC₅₀ égale à 0,9 nM.¹⁰

⁸ E. C. Taylor, D. G. Kuhnt, C. Shih, G. B. Grindey, (Princeton University, USA), EP432677A1, **1991**, *Chem. Abstr.* **1991**, 115, 256638.

⁹ C. Niyikiza, P. Paoletti, J. J. Rusthoven, (Eli Lilly and Company, USA), WO2002002093A2, **2002**, *Chem. Abstr.* **2002**, 136, 79748.

¹⁰ Z. Chen, A. M. Venkatesan, C. M. Dehnhardt, S. Ayral-Kaloustian, N. Brooijmans, R. Mallon, L. Feldberg, I. Hollander, J. Lucas, K. Yu, F. Kong, T. S. Mansour. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 3169-3182.

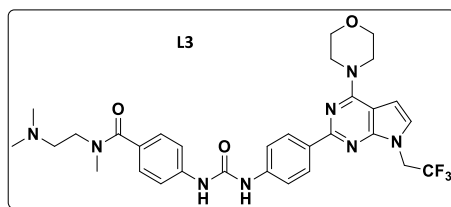


Figure 3 : Inhibiteur de PI3K

Plus récemment, l'équipe de Mousavi fait état d'entités pyrrolopyrimidiniques antiprolifératives.¹¹ Ces composés de structure **L4** (Figure 4) sont cytotoxiques, notamment, pour les cellules du cancer du col de l'utérus (HeLa).

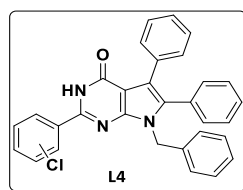


Figure 4 : Pyrrolo[2,3-d]pyrimidines inhibiteurs de la prolifération tumorale

Au cours de cette même année 2011, des chercheurs de l'entreprise Pfizer décrivent ces mêmes structures comme susceptibles d'inhiber Hsp90,¹² avec pour exemple le composé **L5** (Figure 5).

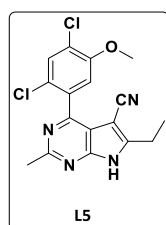


Figure 5 : Inhibiteur de la "Heat Shock Protein 90" (Hsp90)

¹¹ H. Atapour-Mashhad, Z. Tayarani-Najaran, A. Davoodnia, R. Moloudi, S. H. Mousavi. *Drug Chem. Toxicol.* **2011**, 34, 271-276.

¹² P.-P. Kung, P.-J. Sinnema, P. Richardson, M. J. Hickey, K. S. Gajiwala, F. Wang, B. Huang, G. McClellan, J. Wang, K. Maegley, S. Bergqvist, P. P. Mehta, R. Kania. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 3557-3562.

Cette protéine chaperonne est une importante cible thérapeutique étant donné ses nombreuses fonctions au sein de la cellule, et plus particulièrement, son rôle dans la prolifération et la survie cellulaires.

En 2012, Gangjee et ses collaborateurs ont mis l'accent sur l'angiogenèse tumorale, grâce à des antagonistes des récepteurs de divers facteurs de croissance tel que VEGFR.¹³ La structure générale des molécules possédant le noyau pyrrolopyrimidinique proposées par ce groupe est présentée Figure 6 (composés **L6**).

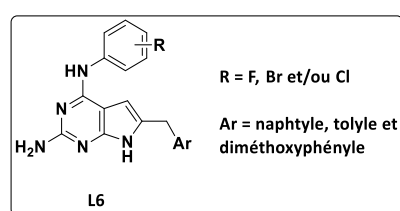


Figure 6 : Pyrrolopyrimidines agissant sur l'angiogenèse

En 2014, les chercheurs d'Amgen ont publié l'évaluation préclinique de l'AMG 925 (composé **L7**, Figure 7), composé utilisé pour le traitement de la leucémie aiguë myéloblastique (LAM) et ce, par inhibition de FLT3 et CDK4.¹⁴

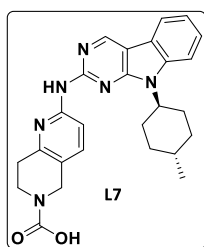


Figure 7 : AMG-925, pyrrolopyrimidine pour le traitement de la LAM

¹³ A. Gangjee, S. Kurup, M. A. Ihnat, J. E. Thorpe, B. Disch. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 910-914.

¹⁴ Z. Li, X. Wang, J. Eksterowicz, M. W. Gribble, Jr., G. Q. Alba, M. Ayres, T. J. Carlson, A. Chen, X. Chen, R. Cho, R. V. Connors, M. DeGraffenreid, J. T. Deignan, J. Duquette, P. Fan, B. Fisher, J. Fu, J. N. Huard, J. Kaizerman, K. S. Keegan, C. Li, K. Li, Y. Li, L. Liang, W. Liu, S. E. Lively, M. C. Lo, J. Ma, D. L. McMinn, J. T. Mihalic, K. Modi, R. Ngo, K. Pattabiraman, D. E. Piper, C. Queva, M. L. Ragains, J. Suchomel, S. Thibault, N. Walker, X. Wang, Z. Wang, M. Wanska, P. M. Wehn, M. F. Weidner, A. J. Zhang, X. Zhao, A. Kamb, D. Wickramasinghe, K. Dai, L. R. McGee, J. C. Medina. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 3430-3449.

Enfin, le groupe de recherche d'Abbott a proposé des inhibiteurs de PDK1.¹⁵ Cette kinase est impliquée dans diverses voies de signalisation comme la voie PI3K/Akt, son inhibition pouvant induire l'apoptose des cellules ou encore réduire la croissance des tumeurs. Nous donnerons pour exemple le composé **L8** (Figure 8) qui exhibe un pourcentage d'inhibition de 70% à 10 μ M.

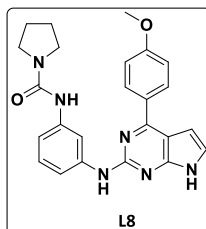


Figure 8 : Inhibiteur de PDK1

1.1.3. Autres applications thérapeutiques

Les pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines sont également connues comme des inhibiteurs potentiels de GSK3 utilisables pour le traitement de la maladie d'Alzheimer ou encore le diabète de type II. Le composé TWS119¹⁶ schématisé ci-dessous en est un bon exemple, (Figure 9, composé **L9**).

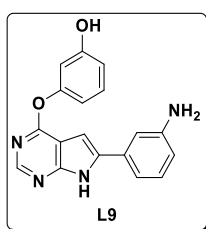


Figure 9 : Inhibiteur de GSK3

Parmi les autres applications biologiques remarquables de ces structures, à noter, également, l'inhibition de JAK1 et JAK2, avec, en particulier, le *ruxolitinib* (composé **L10**, Figure 10) commercialisé

¹⁵ N. J. O'Brien, M. Brzozowski, M. J. Buskes, L. W. Deady, B. M. Abbott. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 3879-3886.

¹⁶ S. Ding, T. Y. Wu, A. Brinker, E. C. Peters, W. Hur, N. S. Gray, P. G. Schultz. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2003**, 100, 7632-7637.

sous le nom de Jakavi® par Novartis et utilisé pour le traitement de la splénomégalie myéloïde,¹⁷ cette maladie consistant en l'envahissement de la moelle osseuse par du tissu fibreux collagène.

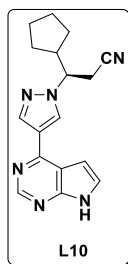


Figure 10 : Structure du Ruxolitinib

Le *tofacitinib* cible également les mêmes kinases. Pfizer propose ce médicament **L11** pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sous le nom de Xeljanz®,¹⁸ substance dont la formule est représentée Figure 11.

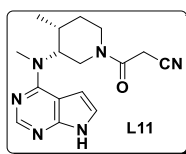


Figure 11 : Structure du Xeljanz®

Le groupe de recherche d'Erion, quant à lui, décrit des anticonvulsant et analgésiques par inhibition de l'adénosine kinase, *via* des diaryltubercidines comme le GP3269¹⁹ présenté en Figure 12.

¹⁷ A. M. Vannucchi, C. Bogani, P. Guglielmelli, (Novartis Pharma AG, Switz.; Incyte Corporation), WO2012112847A1, **2012**, *Chem. Abstr.* **2012**, 157, 373655.

¹⁸ P. S. Changelian, S. H. Zwillich, (Pfizer Products Inc., USA), WO2008029237A2, **2008**, *Chem. Abstr.* **2008**, 148, 347337.

¹⁹ (a) B. G. Ugarkar, A. J. Castellino, J. M. DaRe, J. J. Kopcho, J. B. Wiesner, J. M. Schanzer, M. D. Erion. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2894-2905, (b) B. C. Bookser, B. G. Ugarkar, M. C. Matelich, R. H. Lemus, M. Allan, M. Tsuchiya, M. Nakane, A. Nagahisa, J. B. Wiesner, M. D. Erion. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 7808-7820.

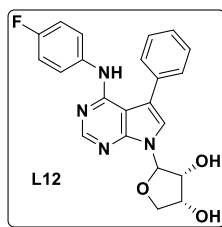
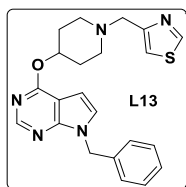


Figure 12 : Inhibiteur de l'adénosine kinase, GP3269

Plus récemment, Chakka et collaborateurs font état de composés analgésiques permettant le traitement des douleurs chroniques. Le composé **L13** (Figure 13) est donné comme exemple de structure décrite dans cet article, ces dérivés agissant par modulation des canaux sodiques $Na_v 1.7$.²⁰

Figure 13 : Antagonistes de canaux ioniques $Na_v 1.7$

La même année, le groupe d'Abd El Hameed propose des anti-inflammatoires non stéroïdiens comme le composé **L14** (Figure 14), qui offre une meilleure réponse anti-inflammatoire que l'*ibuprofène*.²¹

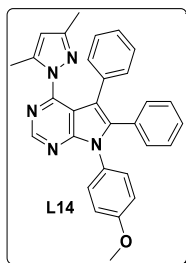


Figure 14 : Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine à activité anti-inflammatoire

²⁰ N. Chakka, H. Bregman, B. Du, H. N. Nguyen, J. L. Buchanan, E. Feric, J. Ligutti, D. Liu, J. S. McDermott, A. Zou, S. I. McDonough, E. F. Dimauro. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2052-2062.

²¹ M. Mohamed, R. Kamel, R. Abd El-Hameed. *Med. Chem. Res.* **2012**, 1-9.

Enfin, l'équipe de El-Torgman décrit les pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines comme des composés possédant des activités antimicrobiennes.²² Leurs travaux rapportent que ces molécules et, notamment, le composé **L15** (Figure 15) présentent des activités antibactériennes sur des bactéries Grams positifs tel que le Staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*), Grams négatifs comme *Escherichia Coli*, ainsi que des activités antifongiques sur *Candida Albicans*.

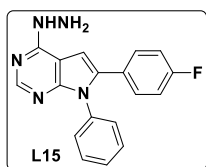


Figure 15 : Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines à activité antimicrobienne

1.1.4. Activités physico-chimiques

Depuis plusieurs années, le groupe de recherche de Tumkevicius propose des synthèses de pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines possédant des noyaux aromatiques en diverses positions. Ces substituants constituent des unités chromophores qui, grâce au cœur bicyclique aromatique, font de ces molécules des nanoparticules organiques fluorescentes (FONs).²³ Les études de Tumkevicius montrent que les composés de structure générale **L16** (Figure 16) émettent à des longueurs d'ondes situées entre le bleu et l'UV, ce qui pourrait leur permettre de trouver des applications en imagerie médicale.

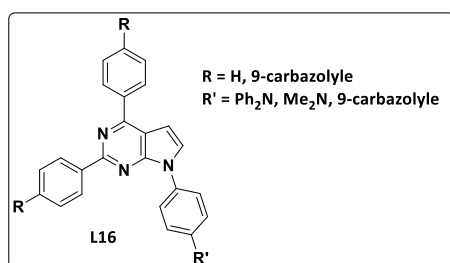


Figure 16 : Nanoparticules organiques fluorescentes à squelette pyrrolopyrimidinique

²² H. K. M. Hassan, M. M. A. Khalifa, H. M. A. Allah, K. R. M. AboAlzeen, A. A. El-Torgman. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 5243-5250.

²³ (a) L. Skardžiūtė, K. Kazlauskas, J. Dodonova, J. Bucevičius, S. Tumkevičius, S. Juršėnas. *Tetrahedron* **2013**, 69, 9566-9572, (b) S. Tumkevicius, J. Dodonova, K. Kazlauskas, V. Masevicius, L. Skardziute, S. Jursenas. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3902-3906.

Pour terminer, Anderson et *coll.* ont mis au point des systèmes supramoléculaires par liaisons hydrogènes, dans lesquelles est impliqué le bicyclic pyrrolopyrimidine comme présenté Figure 17.²⁴ Ces composés sont utilisés dans l'adhésion de surfaces à l'échelle macroscopique, ce qui permet, notamment, de coller une surface en verre à une couche de plastique.

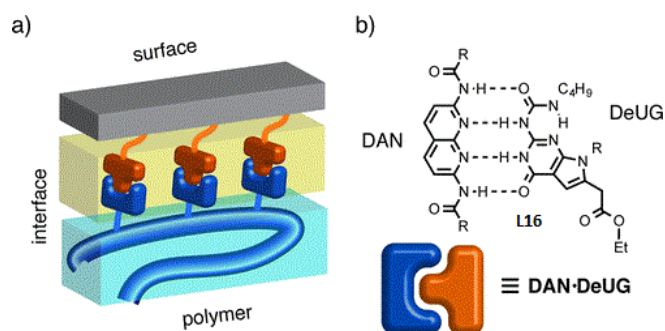


Figure 17²⁴ : DAN-DeUG, agent supramoléculaire d'adhésions inter-faciales.

²⁴ C. A. Anderson, A. R. Jones, E. M. Briggs, E. J. Novitsky, D. W. Kuykendall, N. R. Sottos, S. C. Zimmerman. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 7288-7295.

1.2. Principales voies d'accès au bicyclic pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine.

Une étude attentive de la littérature fait état de trois grandes voies d'accès au système pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinique :

Voie A : Synthèse à partir de dérivés pyrimidiniques

Voie B : Accès au départ de dérivés pyrroliques

Voie C : Synthèse multi-composant

Chacune de ces trois voies d'accès seront présentées dans les paragraphes suivants. Cependant seuls les exemples les plus courants seront détaillés, car, comme expliqué précédemment, ce squelette a fait l'objet de nombreuses recherches rendant ainsi la bibliographie trop vaste pour pouvoir en faire une description exhaustive.

1.2.1. Elaboration au départ de dérivés pyrimidiniques

1.2.1.1. Cyclisation de dérivés de type (4-aminopyrimidin-5-yl)acétaldéhyde ou acétone

Les premières études systématiques de cette méthode remontent aux années 60²⁵ et décrivent la synthèse de pyrrolopyrimidines à partir de composés aminés possédant un motif précurseur de la fonction carbonyle.

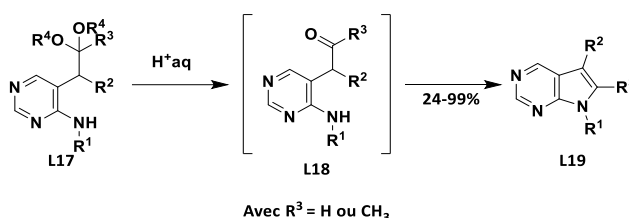


Schéma 1 : Cyclisation intramoléculaire au départ de (4-aminopyrimidin-5-yl)acétone ou acétaldéhydes

Les acétals de formule **L17** traités par de l'acide chlorhydrique dilué sont convertis en pyrrolopyrimidines **L19** par cyclisation spontanée du carbonyle libre (Schéma 1).

²⁵ (a) J. Davoll. *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1960**, 131-138, (b) (Wellcome Foundation Ltd.), GB812366, **1959**, *Chem. Abstr.* **1960**, 54, 2370.

Cette méthode est toujours utilisée de nos jours par diverses équipes.²⁶

Un autre précurseur de carbonyle est également utilisé. Précurseur nécessitant pour accéder à la fonction carbonyle de faire appel à la réaction de Nef. Taylor et collaborateurs génèrent ainsi la double liaison carbone oxygène à partir d'une fonction nitro (Schéma 2).²⁷

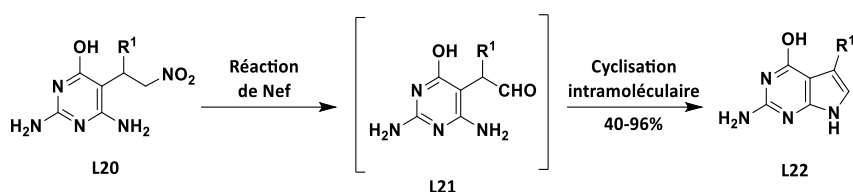


Schéma 2 : Accès aux pyrrolopyrimidines via une réaction de Nef suivie d'une cyclisation intramoléculaire

La 2-aminopyrrolopyrimidine **L22** est obtenue par cyclisation intramoléculaire passant par une imination puis une tautomérisation à partir de l'aldéhyde **L21**, lui-même généré par hydrolyse acide du sel de nitronate. La formation de ce sel est la première étape de la réaction de Nef, le nitroalcane **L20** subissant un traitement basique.

1.2.1.2. Synthèse par réaction entre une 4-aminopyrimidine et un composé α -halogénocarbonylé

Cette réaction est proposée par les mêmes auteurs que ceux qui ont publié la méthode précédente.^{25b} Il s'agit de la conversion de la 6-amino-2,4-dihydroxypyrimidine en 2,4-dihydroxy-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine à l'aide de chloroacétaldéhyde et d'acétate de sodium au reflux de l'eau (Schéma 3).

²⁶ Pour des exemples d'articles récents utilisant cette cyclisation, voir : (a) M. I. El-Gamal, C.-H. Oh. *Chem. Pharm. Bull.* **2014**, 62, 25-34, (b) L. W. Tari, M. Trzoss, D. C. Bensen, X. Li, Z. Chen, T. Lam, J. Zhang, C. J. Creighton, M. L. Cunningham, B. Kwan, M. Stidham, K. J. Shaw, F. C. Lightstone, S. E. Wong, T. B. Nguyen, J. Nix, J. Finn. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 1529-1536.

²⁷ (a) E. C. Taylor, B. Liu. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4023-4026, (b) E. C. Taylor, B. Liu. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4027-4030, (c) E. C. Taylor, B. Liu. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9938-9947.



1.2.1.3. Cyclisation de type indolisation de Fischer

Schéma 4 : Pyrrolopyrimidines synthétisées par indolisation de Fischer

³¹ (a) P. A. Crooks, B. Robinson. *Chem. Ind. (London)* **1967**, 547-548, (b) P. A. Crooks, B. Robinson. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 2061-2067.

A noter que Gangjee et coll³² ont utilisé cette méthode de synthèse en 2003 pour accéder à des 2-aminopyrrolopyrimidinones 5,6-disubstituées.

1.2.1.4. Cyclisation de type Dieckmann

Une autre approche consiste en une aldolisation intramoléculaire de type Dieckmann entre une fonction ester portée par la pyrimidine en 5 et un substituant dérivé de la glycine en 6, comme résumé sur le Schéma 5. Cette méthode fut décrite pour la première fois par Kim et Santilly en 1969,³³ puis reprise plus récemment par diverses équipes.³⁴

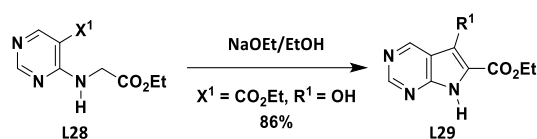


Schéma 5 : Synthèse de pyrrolopyrimidines par aldolisation intramoléculaire de type Dieckmann

A noter qu'il s'agit d'une condensation sur l'électrophile correspondant d'un anion généré en 2 d'un groupement méthylène activé, par traitement en milieu basique.

1.2.1.5. Synthèse par réaction d'un alcyne et d'une amine

Le groupe de recherche de Knochel a proposé en 2000 une méthode de cyclisation 5-endo-dig (Schéma 6) pour la préparation de divers hétérocycles azotés y compris des pyrrolopyrimidines.³⁵

³² A. Gangjee, J. Yu, R. L. Kisliuk, W. H. Haile, G. Sobrero, J. J. McGuire. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 591-600.

³³ D. H. Kim, A. A. Santilli. *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, 6, 819-823.

³⁴ Pour des références sur des cyclisations de type Dieckmann : (a) E. V. Verves, A. V. Kucher, L. V. Muzychka, O. B. Smolii. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 48, 1844-1852, (b) J. H. Lee, H. S. Lim. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 4229-4235, (c) J. H. Lee, Q. Zhang, S. Jo, S. C. Chai, M. Oh, W. Im, H. Lu, H. S. Lim. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 676-679, (d) N. Teno, T. Miyake, T. Ehara, O. Irie, J. Sakaki, O. Ohmori, H. Gunji, N. Matsuura, K. Masuya, Y. Hitomi, K. Nonomura, M. Horiuchi, K. Gohda, A. Iwasaki, I. Umemura, S. Tada, M. Kometani, G. Iwasaki, S. W. Cowan-Jacob, M. Missbach, R. Lattmann, C. Betschart. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 6096-6100, (e) P. Chakraborty, A. M. Brückner, U. Diederichsen. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2410-2416.

³⁵ A. L. Rodriguez, C. Koradin, W. Dohle, P. Knochel. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2488-2490.

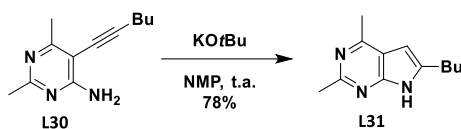


Schéma 6 : Préparation de pyrrolopyrimidines par cyclisation 5-endo-dig

Cette réaction qui met en jeu l'addition du groupement amine sur l'alcyne, fut ensuite reprise par diverses équipes, notamment celle de Teno et collaborateurs.³⁶

1.2.2. Elaboration au départ de dérivés pyrroliques

1.2.2.1. Au départ de 2-amino-3-cyanopyrroles

Taylor et Hendress, quant à eux, ont cherché une alternative à la synthèse proposée précédemment par Davoll,^{25a} synthèse qui ne permet pas l'accès aux antibiotiques naturels tels que la *toyocamycine* et la *tubercidine*.³⁷

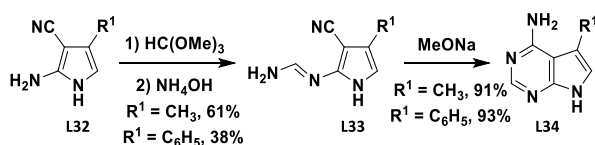


Schéma 7 : Synthèse de pyrrolopyrimidines à partir de la 2-amino-3-cyanopyrimidine

Le dérivé **L32**, traité avec un *ortho*-ester puis de l'ammoniaque, conduit à l'amidine **L33** qui est ensuite cyclisée à l'aide d'une base de type méthylate de sodium ce qui permet d'accéder au bicyclic **L34** désiré (Schéma 7).

³⁶ (a) L. El Kaim, L. Grimaud, S. Wagschal. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6883-6885, (b) N. Teno, T. Miyake, T. Ehara, O. Irie, J. Sakaki, O. Ohmori, H. Gunji, N. Matsuura, K. Masuya, Y. Hitomi, K. Nonomura, M. Horiuchi, K. Gohda, A. Iwasaki, I. Umemura, S. Tada, M. Kometani, G. Iwasaki, S. W. Cowan-Jacob, M. Missbach, R. Lattmann, C. Betschart. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6096-6100.

³⁷ (a) E. C. Taylor, R. W. Hendess. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 951-952, (b) E. C. Taylor, R. W. Hendess. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1995-2003.

1.2.2.2. Synthèse de pyrrolopyrimidines par cyclisation de Diels-Alder à demande inverse d'électrons

Dang et Gomez-Galeno décrivent une synthèse de pyrrolopyrimidines par cyclisation de Diels-Alder à demande inverse d'électrons entre un 2-amino-4-cyanopyrrole **L35** et une triazine **L36**,³⁸ comme indiqué Schéma 8.

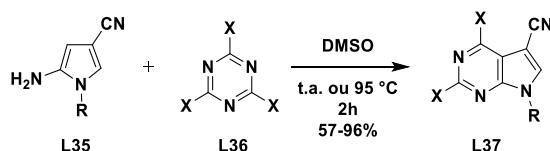


Schéma 8 : Accès au motif pyrrolopyrimidinique par cyclisation de Diels-Alder à demande inverse d'électrons

1.2.3. Réactions multicomposants

1.2.3.1. Réaction à trois composants dont une pyrimidine

En 2010, Jairo Quiroga et collaborateurs décrivent une synthèse de pyrrolopyrimidines par réaction de la dimédone **L38**, d'un arylglyoxal **L39** et de la pyrimidine **L40**,³⁹ comme indiqué sur le Schéma 9.

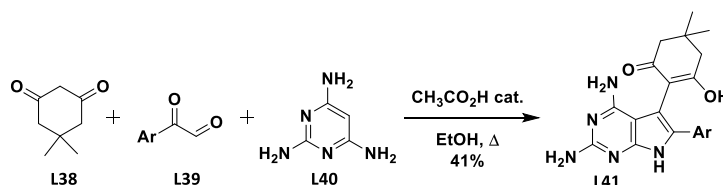


Schéma 9 : Réaction multicomposant au départ d'une pyrimidine

Le mécanisme proposé par les auteurs est représenté Schéma 10.

³⁸ Q. Dang, J. E. Gomez-Galeno. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8703-8705.

³⁹ J. Quiroga, P. A. Acosta, S. Cruz, R. Abonía, B. Insuasty, M. Nogueras, J. Cobo. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5443-5447.

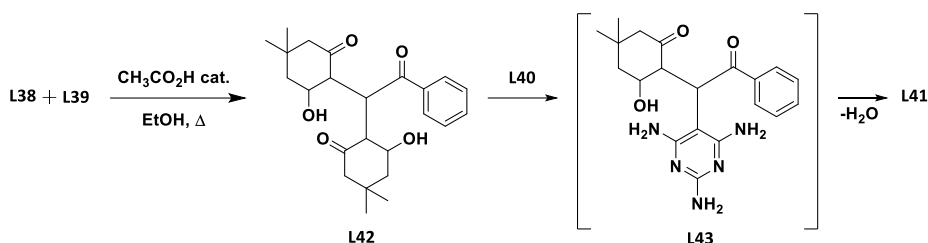


Schéma 10 : Mécanisme proposé pour la réaction à trois composants

Dans un premier temps, deux molécules de dimédone **L38** réagissent avec l'arylglyoxal **L39** pour former l'intermédiaire **L42**. Ce dernier, mis en présence d'aminopyrimidine **L40**, conduit à l'intermédiaire **L43**, qui subit alors une cyclisation suivie d'une perte d'eau pour mener à la pyrrolopyrimidine **L41**.

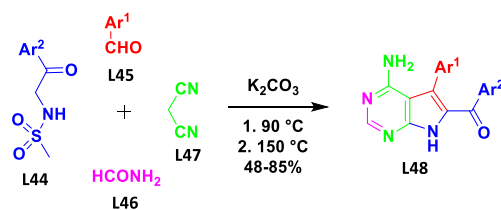
L'intermédiaire **L42** a pu être isolé et caractérisé en tant que produit unique de la réaction de la dimédone avec l'arylglyoxal seul.

A noter que le composé ainsi obtenu mis en présence de l'aminopyrimidine **L40** permet également l'obtention de **L41**.

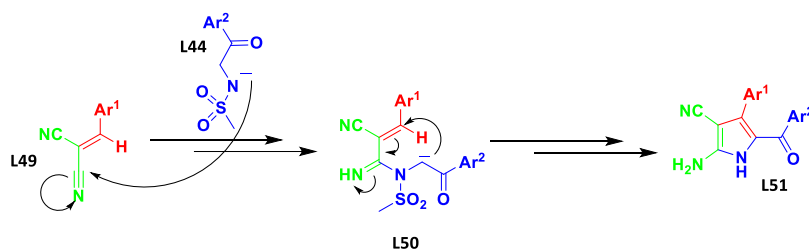
1.2.3.2. Réactions à quatre composants

Kornienko et les membres de son équipe ont développé diverses réactions multicomposants pour accéder à des produits naturels. En 2013, ils publièrent la synthèse d'analogues de purines, dont les 7-déazapurines au départ de produits commerciaux.⁴⁰ Les 7-déazapurines de formule **L48** sont obtenues en une seule étape à partir d'un mélange composé d'un méthylsulfonamide **L44**, d'un aldéhyde aromatique **L45**, de malononitrile **L47** et du formamide **L46**, à la fois réactif et solvant et ce, à l'aide de carbonate de potassium ainsi que grâce à un contrôle strict des températures de réaction (Schéma 11).

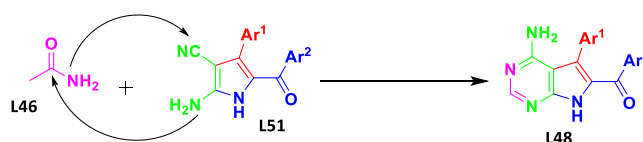
⁴⁰ (a) L. V. Frolova, I. V. Magedov, A. E. Romero, M. Karki, I. Otero, K. Hayden, N. M. Evdokimov, L. M. Banuls, S. K. Rastogi, W. R. Smith, S. L. Lu, R. Kiss, C. B. Shuster, E. Hamel, T. Betancourt, S. Rogelj, A. Kornienko. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 6886-6900, (b) E. D. Edstrom, Y. Wei. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 403-407.

Schéma 11 : Accès à la 7-déazapurine **L48** par réaction multicomposant

Dans un premier temps, le malononitrile **L47** réagit avec l'aldéhyde aromatique **L45** selon un mécanisme de type Knoevenagel. L'intermédiaire **L49** ainsi formé subit une double condensation en milieu basique avec le méthylsulfonamide **L44** pour former le pyrrole **L51** après aromatisation (Schéma 12).

Schéma 12 : Obtention de l'intermédiaire pyrrolique **L51** à partir du produit de Knoevenagel **L49**

Par la suite, avec l'augmentation de la température, l'aminocyanopyrrole intermédiaire est engagée à son tour dans une double condensation avec le formamide **L46**. La première attaque a lieu entre l'amine du pyrrole, la plus nucléophile et le carbonyl de l'amide. La seconde attaque est alors favorisée par la cyclisation et l'aromatisation du composé final (Schéma 13).

Schéma 13 : Formation de la pyrrolopyrimidine **L48** par double condensation du formamide sur l'aminocyanopyrrole **L51**

1.3. Etudes antérieurement décrites sur les stratégies de fonctionnalisation

Parmi les stratégies de fonctionnalisation déjà décrites, nombreuses sont celles qui consistent à préparer le bicyclic à partir de précurseurs portant déjà des substituants dans les positions désirées. Toutefois, il ne sera fait état ici que des stratégies de fonctionnalisation pertinentes et en phase avec la suite du présent manuscrit.

1.3.1. Réactions de chimie classique : substitutions et additions

A cause de l'importance biologique de la *tubercidine*, de la *toyocamycine*, de la *sangivamycine* (Figure 1) et de leurs analogues, de nombreux travaux de recherche ont été menés en termes de fonctionnalisation.

Les pyrrolopyrimidines sont des composés hétérocycliques azotés comprenant un pyrrole condensé à une pyrimidine, c'est-à-dire respectivement, un cycle riche en électrons condensé à un cycle électroniquement π -déficient. Les composés bicycliques comprenant un cycle à 5 chaînons présentent des propriétés de réactivité amoindries à celles manifestées par les systèmes monocycliques correspondants.⁴¹ Ainsi les positions 2 et 4, situées sur la pyrimidine, sont plutôt sujettes à des substitutions nucléophiles aromatiques au vu de leur proximité avec les azotes, comme l'illustre la synthèse totale de ces antibiotiques⁴² représentée Schéma 14.

⁴¹ L. A. Paquette *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*; W. A. Benjamin: London, **1968**.

⁴² R. L. Tolman, R. K. Robins, L. B. Townsend. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2102-2108.

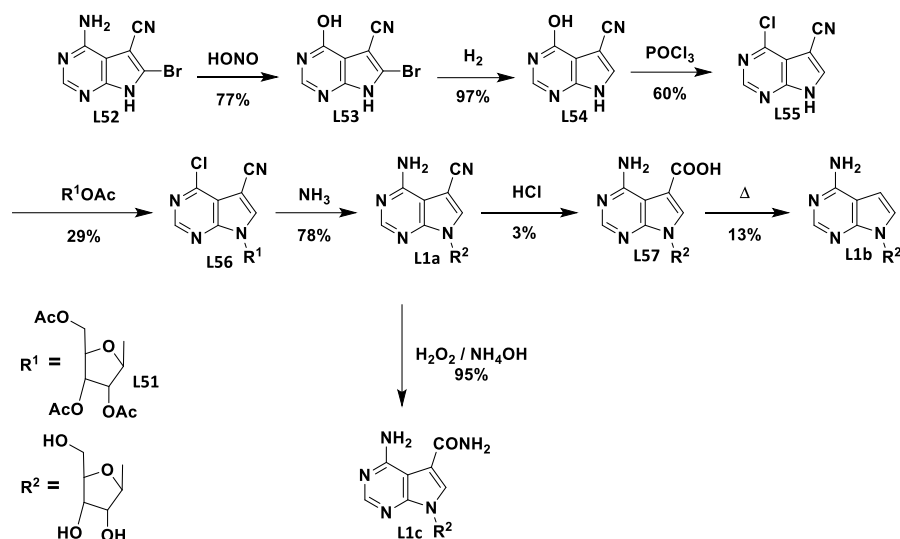


Schéma 14 : Synthèse totale d'antibiotiques

Par contre, étant donné que la densité électronique de la partie pyrrole est nettement renforcée par la présence du cycle pyrimidine adjacent, les positions 5 et 6 sont plutôt sujettes à des attaques de types électrophiles, comme des réactions de type Mannich⁴³ (Schéma 15).

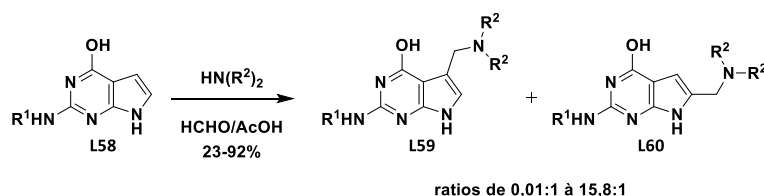


Schéma 15 : Réaction de Mannich sur les pyrrolopyrimidines

1.3.2. Réactions métallo-catalysées

Dans ce paragraphe sera décrite la substitution du bicyclic *via* des couplages catalysés par des métaux de transition.

⁴³ (a) E. Benghiat, P. A. Crooks. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 1023-1025, (b) H. Akimoto, E. Imamiya, T. Hitaka, H. Nomura, S. Nishimura. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1988**, 1637-1644, (c) F. Seela, Y. Chen, M. Zulauf. *Synthesis* **1997**, 1067-1072.

1.3.2.1. Couplage de Suzuki-Miyaura

La réaction de Suzuki-Miyaura implique un couplage catalysé par le palladium entre un halogénure de vinyle ou d'aryle et un acide ou ester boronique. Tumkevicius et les membres de son équipe se sont intéressés à la réactivité de certains sommets de la partie pyrimidinique vis-à-vis du couplage de Suzuki-Miyaura.⁴⁴ Les diarylpyrrolopyrimidines sont ainsi synthétisés à partir de la 2,4-dichloropyrrolopyrimidine qui subit un premier couplage sur la position C-4, une protection de l'azote du pyrrole, un second couplage, cette fois sur la position C-2 et enfin une dernière étape de déprotection, comme indiqué Schéma 16.

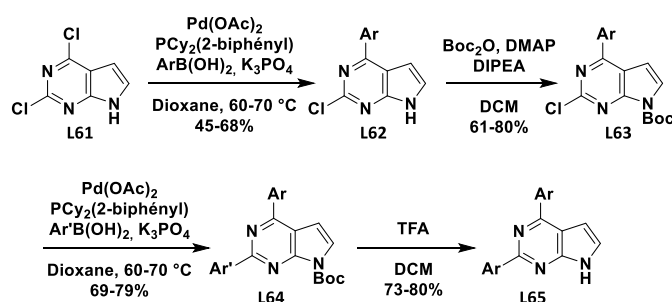


Schéma 16 : Réactions de Suzuki-Miyaura sur la 2,4-dichloropyrimidine

D'autres équipes ont décrit des substitutions de pyrrolopyrimidines sur les positions 5⁴⁵ et 6⁴⁶ de la partie pyrrolique grâce à ce même couplage.

1.3.2.2. Couplage de Stille

Ce couplage consiste en une réaction entre un dérivé halogéné et un organostannane catalysée par un complexe de palladium. Le groupe de Gundersen a utilisé cette réaction pour synthétiser des composés à activité antimicrobienne (Schéma 17).⁴⁷

⁴⁴ (a) J. Dodonova, L. Skardziute, K. Kazlauskas, S. Jursenas, S. Tumkevicius. *Tetrahedron* **2012**, 68, 329-339, (b) S. Tumkevicius, J. Dodonova. *Synlett* **2011**, 1705-1708.

⁴⁵ T. Sakamoto, Y. Kondo, S. Sato, H. Yamanaka. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2919-2920.

⁴⁶ (a) P. J. Cox, T. N. Majid, S. Amendola, S. D. Deprets, C. Edlin, B. L. Pedgrift, F. Halley, M. Edwards, B. Baudoin, L. M. McLay, D. J. Aldous, (Aventis Pharma Limited, UK), WO2003000695A1, **2003**, *Chem. Abstr.* **2003**, 138, 55980, (b) C. L. Gibson, J. K. Huggan, A. Kennedy, L. Kiefer, J. H. Lee, C. J. Suckling, C. Clements, A. L. Harvey, W. N. Hunter, L. B. Tulloch. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1829-1842.

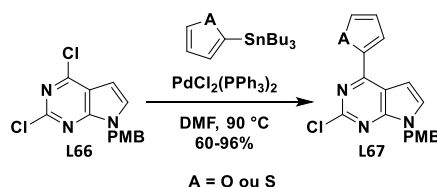


Schéma 17 : Substitution de la 2,4-dichloropyrrolopyrimidine par couplage de Stille

Si, à ce jour, il n'est fait état d'aucun exemple de réaction de Stille sur le sommet 2, différentes publications font références à des couplages de type Stille sur les positions 5⁴⁸ et 6.⁴⁹

1.3.2.3. Couplage de Negishi

La réaction de Negishi implique un couplage catalysé par le palladium entre un dérivé halogéné et un organozincique. Un complexe de nickel peut également être utilisé comme catalyseur. Naus et ses collaborateurs ont testé différents types de couplage dont la réaction de Negishi pour la préparation de composés potentiellement cytostatiques,⁵⁰ comme présenté Schéma 18.

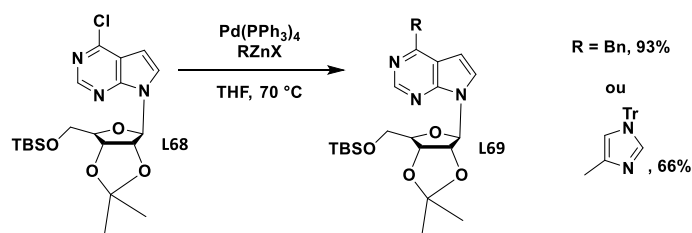


Schéma 18 : Couplage de Negishi catalysé par un complexe de palladium

⁴⁷ A. D. Khoje, A. Kulendrn, C. Charnock, B. Wan, S. Franzblau, L. L. Gundersen. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7274-7282.

⁴⁸ (a) D. J. Calderwood, D. N. Johnston, P. Rafferty, H. L. Twigger, R. Munschauer, L. Arnold, (Knoll A.-G. Chemische Fabriken, Germany), WO9841525A1, **1998**, *Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 275922, (b) A. Okamoto, T. Taiji, K. Tanaka, I. Saito. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10035-10039.

⁴⁹ H.-G. Capraro, P. Furet, C. Garcia-Echeverria, P. W. Manley, (Novartis AG, Switz.; Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H.), WO2002092599A1, **2002**, *Chem. Abstr.* **2002**, *137*, 370105.

⁵⁰ P. Naus, R. Pohl, I. Votruba, P. Dzubak, M. Hajduch, R. Ameral, G. Birkus, T. Wang, A. S. Ray, R. Mackman, T. Cihlar, M. Hocek. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 460-470.

Des exemples de la littérature montrent que cette réaction est également utilisée pour la fonctionnalisation du sommet 2,⁵¹ ainsi que pour la substitution des sommets 5⁵² et 6⁵³ de la partie pyrrolique.

1.3.2.4. Couplage de Sonogashira

Le couplage de Sonogashira est une réaction entre un dérivé halogéné et un alcyne catalysée par un complexe de palladium et un de cuivre dans le but d'obtenir un alcyne disubstitué. Le groupe de Tumkevicius a proposé une réaction de Sonogashira notamment pour accéder à des structures polycycliques après cyclisation intramoléculaire, traitement basique et ajout d'orthoformate de méthyle (Schéma 19).⁵⁴

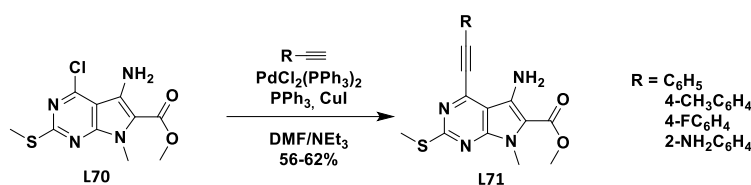


Schéma 19 : Couplage de Sonogashira sur le sommet 4 de la pyrrolopyrimidine

Dans la littérature, sont mentionnés des exemples de fonctionnalisation par couplage de Sonogashira sur les carbones 5⁵⁵ et 6⁵⁶ du bicycle. En revanche, à ce jour, aucun exemple de couplage de Sonogashira sur le sommet 2 du bicycle n'a été décrit.

⁵¹ N. Skelton, S. Gradl, J. F. Blake, J. M. Graham, I. W. Gunawardana, M. Hentemann, A. L. Marlow, T. P. Tang, (Array BioPharma Inc., USA; Genentech, Inc.), WO2013078254A1, **2013**, *Chem. Abstr.* **2013**, 159, 42724.

⁵² C. D. Roberts, N. B. Dyatkina, J. D. Keicher, S. J. R. Liehr, E. J. Hanson, (Genelabs Technologies, Inc., USA), WO2003093290A2, **2003**, *Chem. Abstr.* **2003**, 139, 365176.

⁵³ D. Calderwood, L. Arnold, H. Mazdiyasni, G. C. Hirst, B. B. Deng, D. N. Johnston, P. Rafferty, G. B. Tometzki, H. L. Twigger, R. Munschauer, (USA), US20030187001A1, **2003**, *Chem. Abstr.* **2003**, 139, 292260.

⁵⁴ S. Tumkevicius, V. Masevicius. *Synlett* **2004**, 2327-2330.

⁵⁵ F. W. Hobbs, Jr. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3420-3422.

⁵⁶ E. C. Taylor, W. B. Young, R. Chaudhari, H. H. Patel. *Heterocycles* **1993**, 36, 1897-1908.

1.3.2.5. Réaction de type Kumada

Le couplage de Kumada est, à l'origine, une réaction catalysée par le nickel, même si l'utilisation du palladium est également possible, entre un dérivé halogéné et un réactif de Grignard.⁵⁷ Plus récemment, Luh et Ni ont décrit l'utilisation d'un dérivé soufré à la place d'un dérivé halogéné.⁵⁸ Dans le cas de la fonctionnalisation des pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines, Dodonova et les membres de son équipe ont présenté une réaction de type Kumada grâce à une fonction thioéther en position 2,⁵⁹ comme représenté Schéma 20.

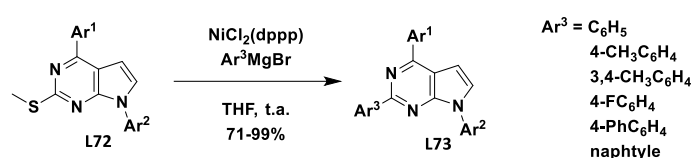


Schéma 20 : Substitution de pyrrolopyrimidines par une réaction de type Kumada

A noter qu'il n'existe pas de références concernant ce type de réaction en d'autres positions.

⁵⁷ K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376.

⁵⁸ T.-Y. Luh, Z.-J. Ni. *Synthesis* **1990**, 89-103.

⁵⁹ S. Tumkevicius, R. Urbonas, V. Poskus, J. Bucevicius, J. Dodonova. *Synlett* **2013**, *24*, 1383-1386.

Chapitre 2 : Synthèse et fonctionnalisation des 7*H*- pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines

Introduction

Comme décrit dans la partie précédente, un bon nombre de produits biologiquement actifs comprenant un motif pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinique comportent également des noyaux aromatiques en diverses positions.

Cette partie consiste en la synthèse de 7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines polyarylées.

Pour ce faire, une nouvelle voie d'accès au bicycle monoarylé sera d'abord mise au point. Dans un second temps, l'accès aux composés polyarylés par un enchaînement de deux couplages de type Suzuki-Miyaura sera étudié. Enfin le dernier point portera, quant à lui, sur un enchaînement de deux couplages différents.

Ce chapitre se compose donc des trois parties suivantes :

- 1 : Synthèse du noyau bicyclique monoarylé en 6
- 2 : Accès aux composés triarylés *via* un enchaînement de deux couplages de Suzuki-Miyaura
- 3 : Accès aux composés triarylés *via* un enchaînement de deux couplages différents : Suzuki-Miyaura et Liebeskind-Srogl.

2.1. Synthèse du noyau bicyclique monoarylé en 6

2.1.1. Objectifs et stratégie

Même si diverses stratégies de fonctionnalisation existent déjà, comme indiqué dans la partie précédente, peu d'entre elles permettent l'accès à des composés substitués en plusieurs positions à partir d'un précurseur commun largement disponible. L'enjeu de cette partie est donc de proposer une voie d'accès originale aux pyrrolo[2,3-d]pyrimidines polyarylées *via* une fonctionnalisation contrôlée des sommets 4, 5 et 6 et ce, en un minimum d'étapes.

Bien qu'il soit possible de former le bicyclic à partir d'un précurseur pyrrolique hautement fonctionnalisé, l'utilisation d'un précurseur pyrimidinique permet d'obtenir le bicyclic en grande quantité et d'introduire la diversification en fin de synthèse. Notre choix s'est donc naturellement porté vers les pyrimidines.

Suite à ces observations nous avons envisagé une synthèse à partir de la 4,6-dichloropyrimidine commerciale. La stratégie de synthèse proposée est résumée dans le schéma rétrosynthétique suivant :

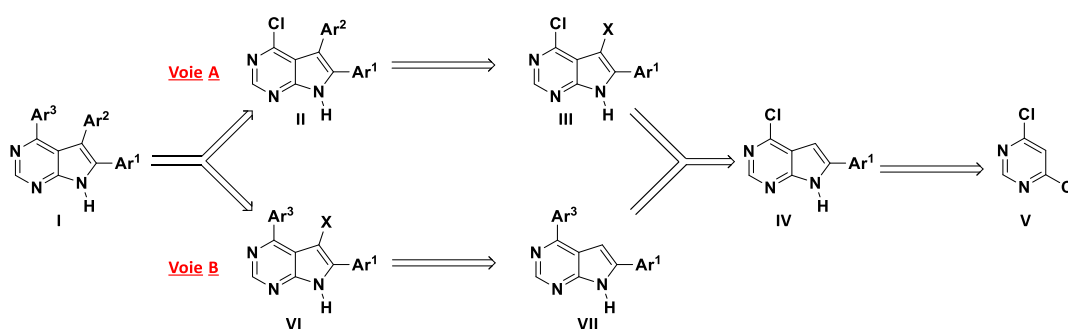


Schéma 21 : Rétrosynthèse envisagée

La rétrosynthèse envisagée comporte deux voies. Une **voie A** où le composé final **I** est obtenu par l'arylation sur la position 4 du produit **II**, arylation elle-même précédée par celle de la position 5 du résidu **III**, et une **voie B** qui correspond à la tactique inverse. Tous ces composés dérivent du même précurseur bicyclique arylé en 6 (**IV**), lui-même issu de la 4,6-dichloropyrimidine commerciale **V**.

2.1.2. Amination de la 4,6-dichloropyrimidine

La première étape consiste en la monoamination d'une des deux positions chlorées. Nous avons envisagé deux possibilités : soit l'introduction directe de la fonction amine par substitution nucléophile aromatique, soit la fixation d'une amine protégée qui permettra ensuite la libération de la molécule souhaitée.

2.1.2.1. Amination directe

Pour cette réaction nous avons commencé par l'application de conditions décrites d'arylation mettant en oeuvre l'ammoniaque,⁶⁰ séquence utilisée, entre autres, par Slee et *coll.* en 2008, comme présenté Schéma 22.

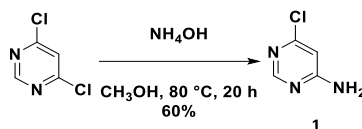


Schéma 22 : Amination directe de la 4,6-dichloropyrimidine

Les conditions de cette réaction sont rudes. En effet, la réaction est mise en œuvre dans un réacteur sous pression pendant vingt heures à une température externe supérieure à la température d'ébullition du solvant. Le rendement obtenu *via* cette procédure est de seulement 60%, puisqu'une fois en phase aqueuse le produit, trop polaire, est difficilement récupérable par extraction, quelque soit les conditions utilisées.

2.1.2.2. Introduction d'une amine protégée

Nous avons également envisagé l'introduction d'un précurseur d'amine libre soit pour obtenir le produit **1** avec un meilleur rendement après déprotection, soit en envisageant de ne déprotéger l'amine qu'en fin de synthèse.

⁶⁰ D. H. Slee, Y. Chen, X. Zhang, M. Moorjani, M. C. Lanier, E. Lin, J. K. Rueter, J. P. Williams, S. M. Lechner, S. Markison, S. Malany, M. Santos, R. S. Gross, K. Jalali, Y. Sai, Z. Zuo, C. Yang, J. C. Castro-Palomino, M. I. Crespo, M. Prat, S. Gual, J.-L. Díaz, J. Saunders. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1719-1729.

Pour ce faire, nous avons choisi deux amines primaires : la 4-méthoxybenzylamine et l'allylamine et fait appel aux conditions utilisées par l'équipe de Parkinson en 2007 avec différentes amines dont la benzylamine.⁶¹

Les conditions réactionnelles utilisées pour la substitution nucléophile avec la 4-méthoxybenzylamine sont indiquées sur le Schéma 23, à savoir, au reflux de l'isopropanol pendant deux heures, en présence de triéthylamine.

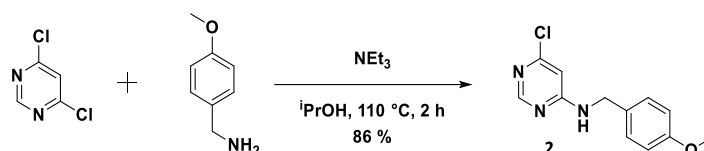


Schéma 23 : Substitution par la 4-méthoxybenzylamine

Le produit *N*-protégé **2** est obtenu avec un très bon rendement de 86%.

Les conditions réactionnelles utilisées pour la substitution nucléophile avec l'allylamine sont analogues si ce n'est la température (Schéma 24).

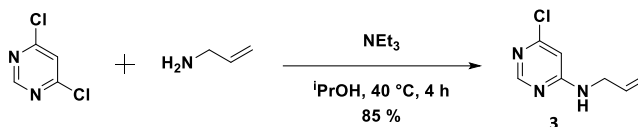


Schéma 24 : Substitution par l'allylamine

Dans ce cas, la température de réaction a été abaissée eu égard au point d'ébullition de l'allylamine, cause probable de l'augmentation du temps de réaction. La pyrimidine **3** est également obtenue avec un très bon rendement de 85%.

⁶¹ C. W. van der Westhuyzen, A. L. Rousseau, C. J. Parkinson. *Tetrahedron* **2007**, 63, 5394-5405.

2.1.3. Iodation assistée par l'utilisation de micro-ondes (MW)

2.1.3.1. Rappels bibliographiques sur l'utilisation des micro-ondes en synthèse organique

Apparue au début des années 90,⁶² la synthèse assistée par micro-ondes a un fort impact sur la recherche pharmaceutique.⁶³ Contrairement aux conditions classiques de chauffage par conduction thermique qui est un mode de diffusion plutôt lent, lors de l'emploi d'une source d'activation micro-ondes l'énergie est transférée par un effet de polarisation des moments dipolaires des molécules, essentiellement celles du solvant. Ce mode de chauffage qui affecte directement les réactifs est plus rapide et plus efficace car en présence d'un champ magnétique oscillant les structures dipolaires tendent à s'aligner avec le champ électrique, ce qui génère des frictions intermoléculaires.⁶⁴

2.1.3.2. Iodation des composés NH_2 -libres

Pour accéder au bicyclic nous nous sommes inspirés des travaux de Mayasundari et Fujii sur la synthèse du TWS119,⁶⁵ qui est représentée sur le Schéma 25.

⁶² D. M. P. Mingos, D. R. Baghurst. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 1-47.

⁶³ Pour des revues et des exemples de synthèses concernant l'utilisation des micro-ondes, consulter : (a) A. P. Sarkate, S. S. Bahekar, V. M. Wadhai, G. N. Ghandge, P. S. Wakte, D. B. Shinde. *Synlett* **2013**, 24, 1513-1516, (b) H. H. Nguyen, M. J. Kurth. *Org. Lett.* **2013**, 15, 362-365, (c) E. Buxaderas, D. A. Alonso, C. Nájera. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5864-5870, (d) G. Broggini, V. Barbera, E. M. Beccalli, U. Chiacchio, A. Fasana, S. Galli, S. Gazzola. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1640-1648, (e) W. Qian, L. Zhang, H. Sun, H. Jiang, H. Liu. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3231-3236, (f) J. F. Cívicos, D. A. Alonso, C. Nájera. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1683-1687, (g) M. Baghbanzadeh, C. Pilger, C. O. Kappe. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8138-8142, (h) E. M. Beccalli, A. Bernasconi, E. Borsini, G. Broggini, M. Rigamonti, G. Zecchi. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6923-6932, (i) M. Nuchter, B. Ondruschka, W. Bonrath, A. Gum. *Green Chemistry* **2004**, 6, 128-141, (j) O. Š. Miljanić, K. P. C. Vollhardt, G. D. Whitener. *Synlett* **2003**, 0029-0034, (k) H. He, Y.-J. Wu. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3445-3446, (l) F.-R. Alexandre, L. Domon, S. Frère, A. Testard, V. Thiéry, T. Besson. *Mol. Divers.* **2003**, 7, 273-280, (m) M. Chaouchi, A. Loupy, S. Marque, A. Petit. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1278-1283, (n) L. Perreux, A. Loupy. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199-9223, (o) P. Lidström, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225-9283.

⁶⁴ C. O. Kappe, D. Dallinger. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2006**, 5, 51-63.

⁶⁵ A. Mayasundari, N. Fujii. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3597-3598.

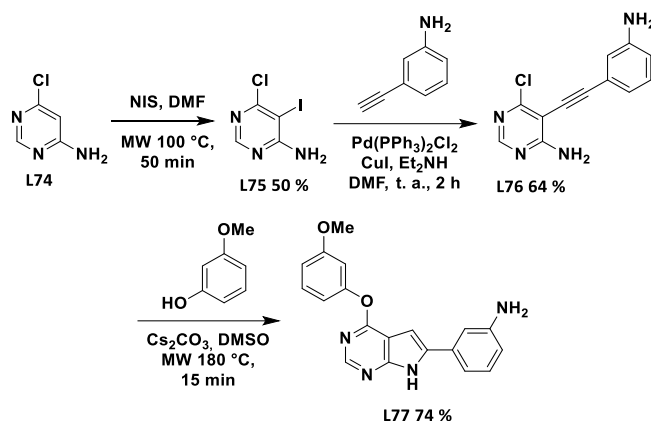


Schéma 25 : Synthèse de la pyrrolopyrimidine TWS 119 à partir de la 6-chloropyrimidin-4-amine

Nous avons utilisé les mêmes conditions d'iodation, employant le *N*-iodosuccinimide (NIS) et avons obtenu un rendement de 60 % pour la transformation de **1** en **4**, comme indiqué sur le Schéma 26.

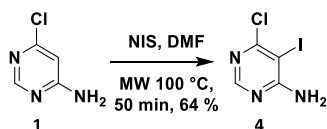


Schéma 26 : Iodation par substitution électrophile aromatique

2.1.3.3. Iodation des composés *N*-protégés

En ce qui concerne les composés *N*-protégés nous n'avons envisagé l'iodation que sur les produits substitués par la 4-méthoxybenzylamine. En effet, une iodation sur un produit allylé aurait d'abord touché la double liaison.

Nous avons tenté les mêmes conditions sur le produit protégé que sur le produit NH_2 -libre, Schéma 27, mais le produit **5** n'a jamais été obtenu avec un rendement satisfaisant.

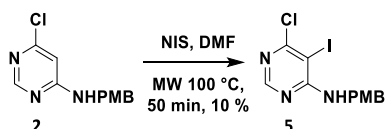


Schéma 27 : Iodation du composé protégé par la 4-méthoxybenzylamine

Après d'autres essais d'iodation⁶⁶ et de bromation⁶⁷ encore moins concluants, nous avons décidé de continuer la synthèse au départ de l'amine primaire **4**.

2.1.3.4. Déprotection des amines

Dans le but d'obtenir le produit **1** dans les meilleures proportions possibles, il était nécessaire d'étudier la déprotection des produits **2** et **3** et de comparer les méthodes mises en œuvre en termes de rendement.

En ce qui concerne les composés allylés, malgré différentes tentatives,⁶⁸ le produit **1** n'a jamais été obtenu à partir du produit **3** (Schéma 28).

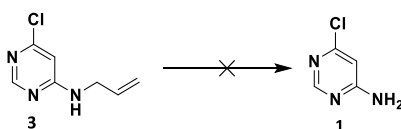


Schéma 28 : Déprotection de la N-allyl-6-chloropyrimidin-4-amine

Pour le cas des composés protégés par le groupement PMB, nous avons commencé par une technique utilisée par le groupe de recherche de Huang en 2010,⁶⁹ qui consiste à dissoudre le composé **2** dans un mélange de dichlorométhane et d'acide trifluoroacétique à température ambiante, comme indiqué Schéma 29.

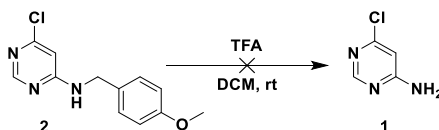


Schéma 29 : Déprotection du groupement PMB à température ambiante

⁶⁶ (a) B. B. Snider, H. Zeng. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 545-563, (b) A. Coste, M. Toumi, K. Wright, V. Razafimahaleo, F. Couty, J. Marrot, G. Evano. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3841-3844.

⁶⁷ J. E. Cabaj, P. G. M. Wuts, K. E. Henegar. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5090-5092.

⁶⁸ (a) F. Garro-Helion, A. Merzouk, F. Guibe. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6109-6113, (b) S. Jaime-Figueroa, Y. Liu, J. M. Muchowski, D. G. Putman. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1313-1316.

⁶⁹ D. F. Bonafoux, S. L. Bonar, M. Clare, A. M. Donnelly, J. L. Glaenger, J. A. Guzova, H. Huang, N. N. Kishore, F. J. Koszyk, P. J. Lennon, A. Libby, S. Mathialagan, D. S. Oburn, S. A. Rouw, C. D. Sommers, C. S. Tripp, L. J. Vanella, R. Weier, S. G. Wolfson, H. C. Huang. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 403-414.

Même après vingt-quatre heures de réaction le produit de départ est récupéré en intégralité. Nous sommes arrivés au même résultat avec le CAN (nitrate ammoniacal de cérium).⁷⁰ C'est pourquoi nous avons fait appel à des conditions de réaction plus dures publiées par notre groupe de recherche en 2003,⁷¹ conditions qui consistent à dissoudre le composé dans l'acide trifluoroacétique et de chauffer le mélange réactionnel à 65 °C, comme indiqué Schéma 30.

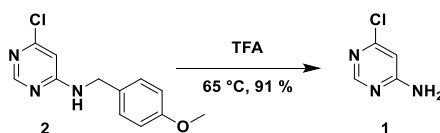


Schéma 30 : Déprotection du groupement PMB à chaud dans le TFA

Cette séquence conduisant au produit **1** avec un excellent rendement de 91%, permet la réalisation des deux réactions (amination, déprotection), sans purification intermédiaire, avec un rendement global de 80% sur les deux étapes.

2.1.4. Réactivité de la 6-chloro-5-iodopyrimidin-4-amine vis-à-vis du couplage de Sonogashira

2.1.4.1. Rappels bibliographiques sur le couplage de Sonogashira

Les réactions de couplages croisés qui permettent la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone inter- ou intramoléculaires constituent un outil puissant de la synthèse organique qui trouve de nombreuses applications en chimie médicinale ou en chimie des matériaux.⁷²

Parmi ces réactions, le couplage de Sonogashira qui fait partie des plus couramment utilisés en laboratoire trouve également quelques applications à l'échelle industrielle comme la synthèse de l'*eniluracile* proposé par Cooke et collaborateurs chez GlaxoSmithKline.⁷³

⁷⁰ R. M. Williams, R. W. Armstrong, J. S. Dung. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 733-740.

⁷¹ C. Pain, S. Célanire, G. Guillaumet, B. Joseph. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9627-9633.

⁷² M. Bakherad. *Appl. Organomet. Chem.* **2013**, 27, 125-140, C. Torborg, M. Beller. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3027-3043.

⁷³ J. W. B. Cooke, R. Bright, M. J. Coleman, K. P. Jenkins. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, 5, 383-386.

Cette réaction, proposée par Kenkichi Sonogashira et Nabue Hagihara en 1975,⁷⁴ est un couplage entre un halogénure de vinyle ou d'aryle et un alcyne vrai catalysé par un complexe de palladium et un sel de cuivre (I), comme présenté sur le Schéma 31.

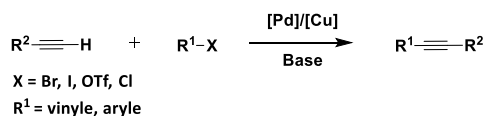


Schéma 31 : Schéma réactionnel d'un couplage de Sonogashira

Ce couplage a l'avantage de s'effectuer dans des conditions relativement douces puisqu'en effet il est habituellement mis en oeuvre à température ambiante avec une base, le plus souvent de type amine qui peut également être utilisé comme solvant.

Le mécanisme généralement admis pour le couplage de Sonogashira peut être représenté par un cycle pour le palladium et un autre pour le cuivre, tous deux catalyseurs utilisés au cours de la réaction.

Le cycle du palladium :

- Le palladium II est d'abord réduit en palladium 0 *via* la perte de deux substituants (atomes d'halogènes ou fonctions acétates).
- L'addition oxydante constitue l'étape pendant laquelle le palladium s'insère dans la liaison R¹-X, passant du niveau d'oxydation 0 à II.
- La transméallation consiste en une phase d'échange et de génération de sel, l'alcyne de cuivre se fixe sur le palladium, avec libération de l'halogénure de cuivre.
- Les ligands organiques, tous deux *trans*-orientés, sont convertis en *cis* *via* une *trans-cis* isomérisation.
- Enfin, le complexe *cis* peut subir l'élimination réductrice pour former la nouvelle liaison carbone-carbone et libérer le palladium qui repasse alors au degré d'oxydation 0.

Le cycle du cuivre :

- La formation d'un complexe π-alcyne par l'intermédiaire du cuivre rend le proton de l'alcyne plus labile, proton qui peut alors être arraché par la base.

⁷⁴ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467-4470.

- L'alcynure de cuivre formé réagit avec le complexe de palladium avec régénération de l'halogénure de cuivre.

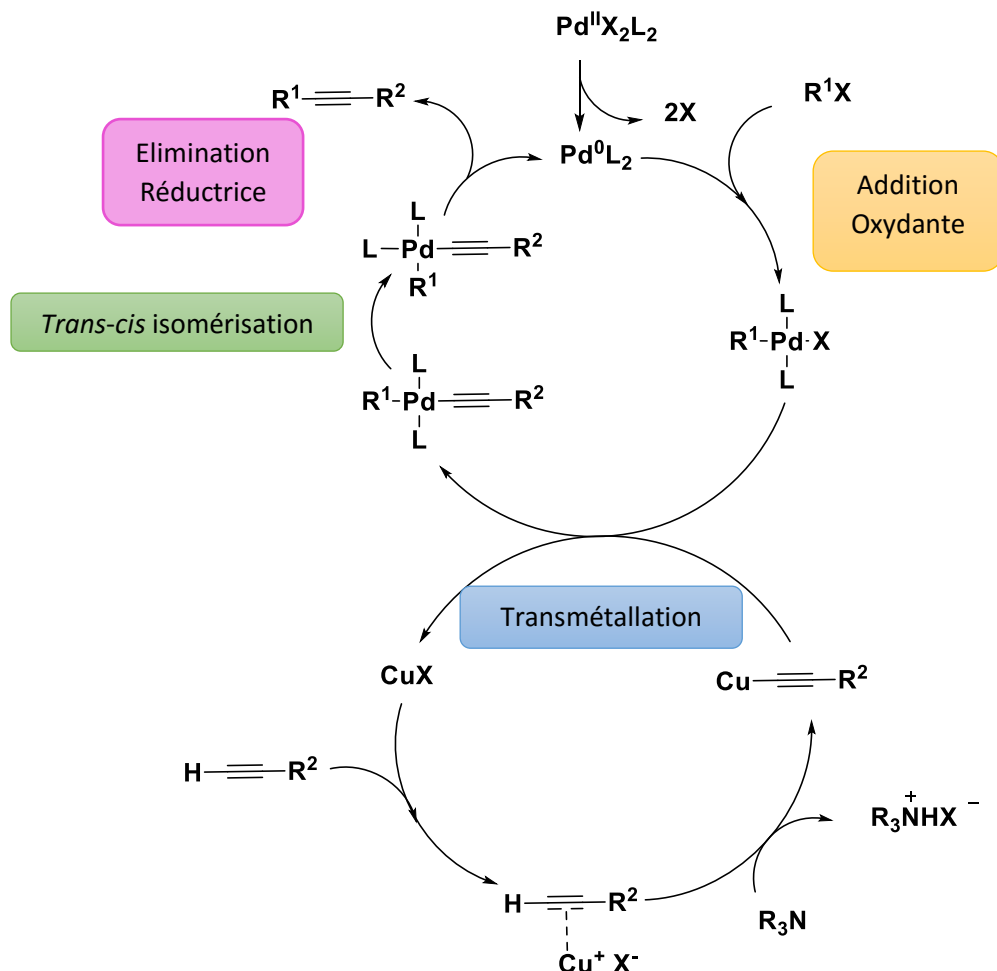


Figure 18 : Cycle catalytique du couplage de Sonogashira

2.1.4.2. Optimisations des conditions de couplage

Préalablement aux essais d'optimisation nous avons testé deux méthodes distinctes tant en terme de réactifs que de proportions dans le but d'opter pour les meilleures conditions.

Dans un premier temps, nous avons choisi d'utiliser la procédure mise au point par Ahmed El Akkoui dans ses travaux de thèse⁷⁵ qui utilisent le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ et l'iodure de cuivre comme catalyseurs, respectivement 0,1 et 0,2 équivalents, et 2,2 équivalents de phénylacétylène, le tout dans un mélange de diméthylformamide et de triéthylamine en proportions égales comme solvant, la

⁷⁵ Thèse A. E. Akkoui *Synthèse et réactivité d'imidazo[1,2-x]azines : obtention de composés polycycliques*, Université d'Orléans, 16 décembre 2009.

triéthylamine jouant également le rôle de base dans ce couplage. Il est important de noter que la réaction est difficile à suivre par chromatographie sur couche mince (CCM) car les produits présentent un même rapport frontal R_f dans la plupart des systèmes d'élution. Nous avons donc choisi d'arrêter la réaction après vingt-quatre heures d'agitation à température ambiante, ce qui se traduit par l'obtention du composé **6** avec 64% de rendement (Schéma 32, Tableau 1, entrée 1).

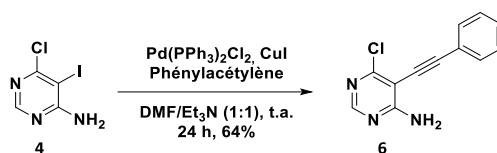


Schéma 32 : Couplage de Sonogashira avec le $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$

Dans un second temps nous avons testé les conditions proposées, en 2011, par Ibrahim et collaborateurs pour substituer des purines.⁷⁶ Ces auteurs utilisent 0,25 équivalent de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 0,12 de CuI , 1,05 de phénylacétylène, avec seulement un équivalent de carbonate de césium et le DMF en tant que solvant. Avec cette méthode, le composé **6** n'a pas été observé même après vingt-quatre heures d'agitation à température ambiante (Schéma 33).

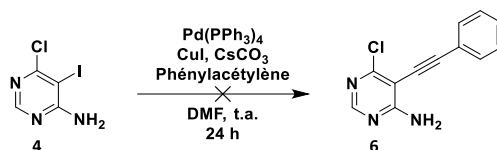


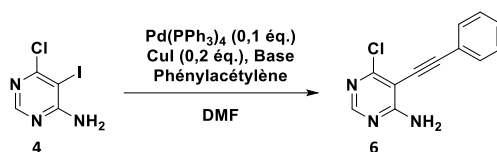
Schéma 33 : Couplage de Sonogashira en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

Suite à ces deux résultats nous avons choisi les premières conditions (Schéma 32) pour les essais d'optimisation. Ainsi, en augmentant légèrement la quantité d'alcyne de 2,2 à 2,5 équivalents nous ne notons pas d'augmentation notable du rendement (Tableau 1, Entrée 2). Le remplacement de la triéthylamine par la diéthylamine comme base, selon les conditions de Mayasundari et Fujii⁶⁵ (Schéma 25), fournit le composé **6** avec un faible rendement de 33% et l'utilisation de Cs_2CO_3 donne un rendement similaire de 30% (Tableau 1, Entrées 3 et 4 respectivement). Enfin, nous avons tenté d'améliorer le rendement en chauffant le mélange à 80 °C, une fois encore sans résultat car le produit désiré n'a été isolé qu'avec 52% de rendement (Tableau 1, Entrée 5). Lors de ce dernier essai,

⁷⁶ N. Ibrahim, F. Chevot, M. Legraverend. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 305-307.

le produit final se dégrade très certainement à chaud en fin de réaction. Nous avons donc tenté de réduire le temps de réaction à cinq heures toujours à température ambiante, ce qui se traduit par l'obtention d'un rendement de 97% (Tableau 1, Entrée 6).

Tableau 1 : Optimisation des conditions de couplage de Sonogashira



Entrée	Base	Eq. alcyne	T (°C)	tps (h)	Rdt (%) ^a
1	Et ₃ N ^b	2,2	t.a.	24	64
2	Et ₃ N ^b	2,5	t.a.	24	65
3	Et ₂ NH ^b	2,5	t.a.	24	33
4	Cs ₂ CO ₃ ^c	2,2	t.a.	24	30
5	Et ₃ N ^b	2,2	80	5	52
6	Et ₃ N ^b	2,2	t.a.	5	97

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

(b) Large excès car co-solvant

(c) 2,5 éq de Cs₂CO₃

Au vu des différents essais réalisés, les conditions optimales sont donc : 1 équivalent de pyrimidine iodée, 0,1 équivalent de complexe de palladium (II), 0,2 équivalent de complexe de cuivre (I) et 2,2 équivalents de l'alcyne dans un mélange de DMF et de triéthylamine à température ambiante pendant 5 h.

2.1.5. Cyclisation intramoléculaire

2.1.5.1. Cyclisation sous irradiations micro-ondes en milieu basique

Pour les premiers essais de cyclisation nous nous sommes appuyés encore une fois sur les travaux de Mayasundari et Fujii⁶⁵ (Schéma 25). Au cours de cette étude, ils ont mis en évidence que la substitution du chlore par le 3-méthoxyphénol favorisait la cyclisation intramoléculaire.

Dans notre cas, nous avons simplement repris les conditions opératoires sans ajouter le nucléophile. Ainsi l'alcyne **6** est dissous dans le DMSO avec un équivalent de Cs_2CO_3 , le mélange est ensuite agité sous irradiation micro-ondes pendant quinze minutes à 180 °C.

Cette séquence permet effectivement d'obtenir le produit de cyclisation **7**. Cependant la réaction n'est pas reproductible, les rendements observés en composé **7** oscillant entre 49 et 74%, avec, de surcroît, la génération en quantité plus ou moins importante du sous-produit **7'** (Schéma 34).

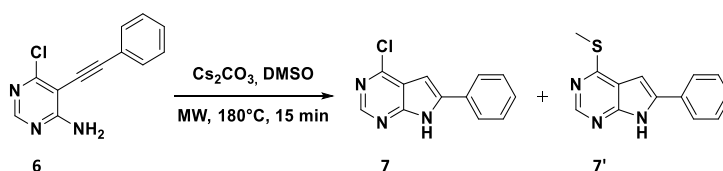


Schéma 34 : Cyclisation intramoléculaire aux micro-ondes dans le DMSO

Le contrôle de la réaction par chromatographie sur couche mince indique la présence de deux produits autres que le substrat de départ. Le spectre RMN du brut réactionnel révèle la présence d'un dérivé méthylé avec un signal à 2,74 ppm. Ce déplacement chimique correspond à un méthyle rattaché à un hétéroatome, or la seule source de méthyle dans le milieu réactionnel est le DMSO. Suite à ces résultats nous nous sommes intéressés aux effets des irradiations micro-ondes sur les solvants employés, et plus particulièrement à une étude du groupe de T. Besson,⁷⁷ qui explicite le processus de dégradation du DMSO en présence d'une base sous irradiations micro-ondes. Selon ces travaux, le méthaneethiol constitue un des produits de dégradation possible, et peut, en présence d'une base, substituer le chlore en position 4. La structure du produit **7'** a pu être confirmée par RMN du proton et spectrométrie de masse.

2.1.5.2. Cyclisation en présence d'un dichalcogénure

Parallèlement à cette étude nous avons voulu étudier la cyclisation en présence d'un dichalcogénure. En effet, en 2011 le groupe de Zhou propose une cyclisation intramoléculaire de 2-alkynylanilines en présence d'une base et d'un dichalcogénure catalysée par le cuivre (I) pour accéder à des 3-sulfényl

⁷⁷ C. Mésangeau, S. Yous, B. Pérès, D. Lesieur, T. Besson. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2465-2468.

ou sélénylindoles.⁷⁸ Les auteurs précisent également que des conditions aérobies sont nécessaires pour le bon fonctionnement de cette réaction.

Grâce à cette réaction, il serait possible d'obtenir un produit de cyclisation possédant une fonction substituable en position 5 de la pyrrolo[2,3-d]pyrimidine. A titre d'exemple, le produit soufré pourrait être engagé dans un couplage de Liebeskind-Srogl.

Dans le cas du diphényldisulfure le produit cyclisé est obtenu avec un rendement de 89%, le produit sélénié, pour sa part, étant isolé avec un rendement de 90% (Schéma 35).

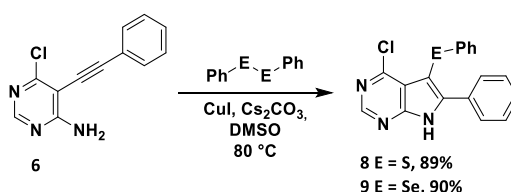


Schéma 35 : Cyclisation en présence d'un dichalcogénure

La publication de référence ne traitant que de disulfure diaromatique, nous avons donc tenté la réaction avec du diméthylsulfure. Dans ce cas, le seul composé isolé obtenu avec un rendement quantitatif s'avère être le simple produit de cyclisation **7** sans la sulfuration attendue, comme indiqué Schéma 36.

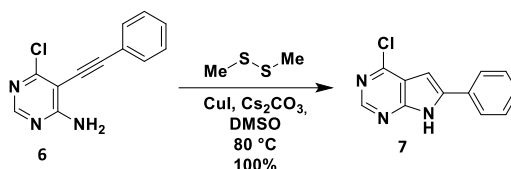


Schéma 36 : Cyclisation intramoléculaire en présence de diméthylsulfure

Le catalyseur CuI réalise l'activation de l'alcyne suivi d'une attaque nucléophile intramoléculaire par le groupement amino et protonolyse sans incorporation du groupe méthylmercaptan.

⁷⁸ Z. Li, L. Hong, R. Liu, J. Shen, X. Zhou. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1343-1347.

Ce résultat nous permet d'émettre deux hypothèses quant à l'échec de la procédure : d'une part, le méthane-thiol, généré in situ à partir du disulfure, s'évapore plus rapidement qu'il ne réagit ($T_{\text{éb}} = 6^\circ\text{C}$), d'autre part, les disulfures aliphatiques présentent une réactivité moindre que les analogues aromatiques pour permettre la cyclisation.

Nous pouvons conclure que seuls les disulfures aromatiques permettent la sulfuration de par leurs propriétés physiques.

2.1.5.3. Cyclisation catalysée par le cuivre

Suite au résultat précédent, nous avons utilisé les conditions de cyclisation de Zhou pour obtenir le produit de simple cyclisation et ce, avec un rendement quantitatif (Schéma 37).⁷⁸

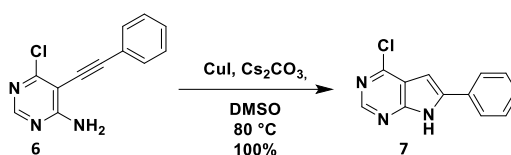


Schéma 37 : Cyclisation intramoléculaire catalysée par le cuivre

Grâce à l'essai de cyclisation en présence du diméthylsulfure, nous avons pu accéder à la 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine **7**, comme unique produit de réaction, contrairement à la méthode faisant appel aux irradiations micro-ondes (Schéma 34, 36 et 37).

L'utilisation de complexe de cuivre comme catalyseur de cyclisation intramoléculaire est une méthode classiquement utilisée pour la formation d'indoles à partir d'alkynylanilines,⁷⁹ quelques exemples pour la formation de pyrrolopyrimidines sont également décrits.⁸⁰

⁷⁹ (a) S. Cacchi, G. Fabrizi, L. M. Parisi. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3843-3846, (b) K. Hiroya, S. Itoh, M. Ozawa, Y. Kanamori, T. Sakamoto. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1277-1280, (c) K. Hiroya, S. Itoh, T. Sakamoto. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1126-1136, (d) K. Hiroya, S. Itoh, T. Sakamoto. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10958-10964, (e) Z. Q. Wang, X. Zhang, L. T. Yu, W. T. Mao, C. Z. Chen, K. Xu. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6931-6934.

⁸⁰ (a) G. Chen, H. Ren, N. Zhang, W. Lennox, A. Turpoff, S. Paget, C. Li, N. Almstead, F. G. Njoroge, Z. Gu, J. Graci, S. P. Jung, J. Colacino, F. Lahser, X. Zhao, M. Weetall, A. Nomeir, G. M. Karp. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 781-786, (b) C. T. Brain, G. Thoma, M. J. Sung, (Novartis A.-G., Switz.; Novartis Pharma G.m.b.H.; Astex Therapeutics Ltd.), WO2007140222A2, **2007**, *Chem. Abstr.* **2007**, *148*, 55086, (c) C. Betschart, K. Hayakawa, O. Irie, J. Sakaki, G. Iwasaki, R. Lattmann, M. Missbach, N. Teno, (Novartis A.-G., Switz.; Novartis Pharma G.m.b.H.), WO2003020721A1, **2003**, *Chem. Abstr.* **2003**, *138*, 221601.

2.2. Accès aux composés triarylés *via* un enchaînement de deux couplages de Suzuki-Miyaura

2.2.1. Rappels bibliographiques sur le couplage de Suzuki-Miyaura

Parmi les couplages pallado-catalysés, le couplage de Suzuki-Miyaura est certainement celui qui a été le plus utilisé tant à l'échelle du laboratoire qu'au niveau de l'industrie.⁸¹ C'est ainsi qu'en 2010 Akira Suzuki, Ei-ichi Negishi et Richard Heck reçurent le prix Nobel de chimie pour leurs travaux en synthèse organique sur les couplages catalysés par le palladium.⁸²

Cette réaction découverte en 1981 par Akira Suzuki et Norio Miyaura, met en jeu une espèce halogénée vinylique ou aryle, et un dérivé du bore, de type esters ou acides boroniques (Schéma 38).

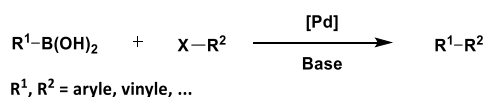


Schéma 38 : Schéma réactionnel du couplage de Suzuki

Elle présente divers avantages par rapport à d'autres réactions organométalliques, d'abord elle s'effectue dans des conditions relativement douces, les sous-produits inorganiques peuvent être aisément extraits du milieu réactionnel et elle est compatible avec un grand nombre de fonctions organiques. De plus, les dérivés organoborés présentent une moindre toxicité que les organostannanes et s'avèrent dotés d'une plus grande stabilité que leurs analogues magnésiens et zinciques (Schéma 39).

⁸¹ (a) N. Miyaura, A. Suzuki. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483, (b) J.-P. Corbet, G. Mignani. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2651-2710.

⁸² A. Suzuki. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6722-6737.

Cycle catalytique :

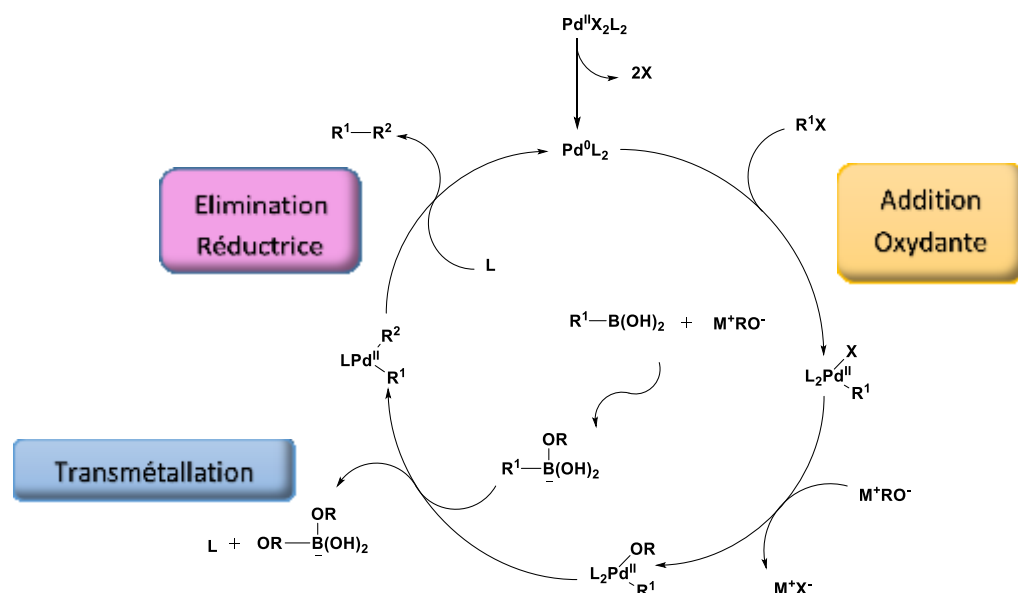


Schéma 39 : Cycle catalytique du couplage de Suzuki-Miyaura

- Le palladium (II) est d'abord réduit en palladium 0 *via* la perte de deux substituants (atomes d'halogènes ou fonctions acétates).
- Le palladium s'insère ensuite dans la liaison R^1-X , passant du niveau d'oxydation 0 à II lors de l'addition oxydante.
- Durant la transmétallation, l'acide boronique est transformé en sel à l'aide de la base, ce qui augmente la nucléophilie du groupement R^2 et ainsi accélère son transfert sur le palladium.
- Enfin, le produit final est libéré au cours de l'élimination réductrice.

2.2.2. Voie A : Premier couplage de Suzuki-Miyaura en C-5 suivi du second en C-6.

2.2.2.1. Iodation en position 5

La première étape de la **voie A** est la iodation du sommet 5. Pour ce faire nous avons utilisé la méthode décrite par Singer et Jäschke⁸³ qui consiste en l'ajout de *N*-iodosuccinimide à une suspension du bicyclic **7** dans du dichlorométhane sec. La réaction s'effectue sous atmosphère inerte et à température ambiante comme indiqué sur le Schéma 40.

⁸³ M. Singer, A. Jäschke. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8372-8377.

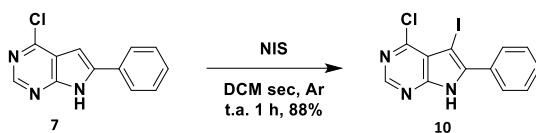


Schéma 40 : Iodation du sommet 5 du bicyclic à l'aide de NIS

Le composé iodé **10** est obtenu avec un rendement de 88%.

2.2.2.2. Couplage de Suzuki-Miyaura en position 5 et problème de déhalogénéation

Pour notre premier essai nous avons utilisé les conditions issues de la même publication que celle faisant état de l'iodation sur le sommet 5.⁸³ Les conditions expérimentales sont décrites sur le Schéma 41.

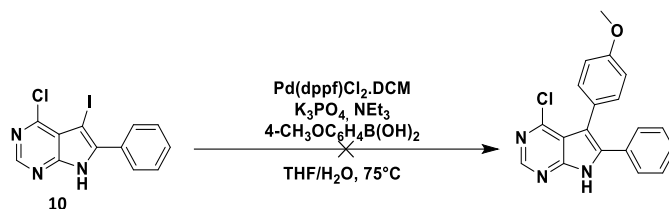


Schéma 41 : Conditions de couplage de Suzuki-Miyaura proposées par Singer et Jäschke

Malheureusement, nous n'obtenons que le produit de déhalogénéation, c'est-à-dire le composé **7**.

En parallèle, nous avons tenté des conditions de couplage décrites par notre laboratoire en 2005,⁸⁴ Schéma 42.

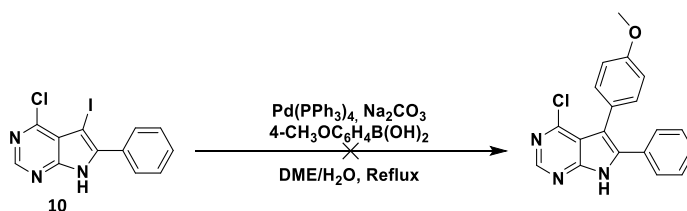


Schéma 42 : Conditions de couplage de Suzuki-Miyaura décrites par notre laboratoire

⁸⁴ S. E. Kazzouli, L. Bouissane, M. Khouili, G. Guillaumet. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6163-6167.

Encore une fois, le seul composé isolé est le produit de déhalogénéation.

2.2.2.3. Essais à partir du composé bromé

Suite aux résultats négatifs obtenus avec les composés iodés, nous avons décidé de synthétiser leurs analogues bromés afin de tester leur réactivité vis-à-vis du couplage de Suzuki-Miyaura.

Les méthodes de bromation et de couplage sont issues des travaux du groupe de Ding sur les pyrazolopyrimidines (Schéma 43).⁸⁵

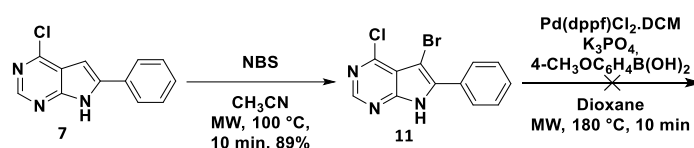


Schéma 43 : Bromation du bicyclic à l'aide de NBS

Si nous avons bien isolé le produit bromé **11** avec un excellent rendement de 89%, la tentative de couplage n'a malheureusement pas donné le composé attendu. Lors de cet essai, nous obtenons un mélange de produits dont le majoritaire correspond au dérivé initial **11** accompagné de traces de composé couplé en 4 et déhalogéné en 5, dérivé identifié par spectrométrie de masse.

Au vu de ces résultats, nous avons alors envisagé de commencer par le couplage sur le sommet 4.

2.2.3. Voie B : Substitution des sommets 4 dans les conditions de Suzuki-Miyaura.

2.2.3.1. Couplage en position 4

Dans le cas de la réaction de Suzuki-Miyaura sur le sommet 4, nous nous sommes inspirés des conditions proposées par Vankayalapati et ses collaborateurs en 2010.⁸⁶ Cette procédure a donné des résultats satisfaisants, comme indiqué Schéma 44, puisque, en effet, le composé **12** est obtenu

⁸⁵ T. Y. H. Wu, P. G. Schultz, S. Ding. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3587-3590.

⁸⁶ H. Vankayalapati, X.-H. Liu, W. M. Hewitt, E. S. Gourley, Y. Xu, B. Aavula, (Supergen, Inc., USA), WO2010090764A1, **2010**, *Chem. Abstr.* **2010**, 153, 311266.

avec un excellent rendement de 92%. Nous n'avons, par conséquent, engagé aucune procédure d'optimisation.

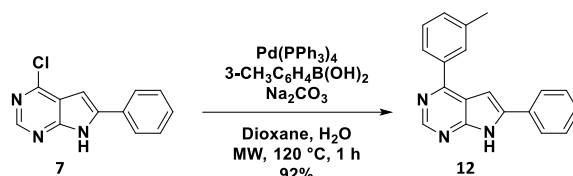


Schéma 44 : Conditions de couplage de Suzuki-Miyaura sur le sommet 4 dans un mélange dioxane/eau

2.2.3.2. Arylation sur le sommet 5

L'arylation sur le sommet 5 est envisageable en deux étapes. Dans un premier, une étape d'halogénéation suivie, dans un second temps, par une étape de couplage de Suzuki-Miyaura. Comme nous avons pu l'observer dans les paragraphes précédents, les composés iodés semblent subir une déhalogénéation plus rapide que les composés bromés (cf § 2.2.2. et 2.2.3.), certainement dûe au fait que l'iode étant de plus grande taille la liaison est déstabilisée, ce qui rend plus facile son élimination. Dans le but de maximiser nos chances d'obtenir le produit de couplage, nous avons choisi d'utiliser le brome, introduit dans les conditions préalablement décrites, comme représenté Schéma 45.

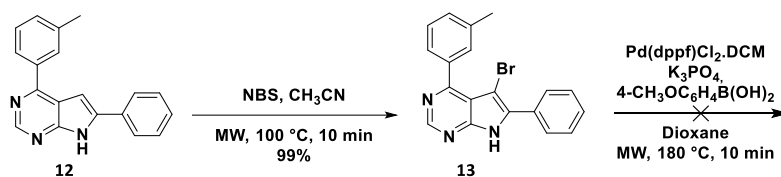


Schéma 45 : Bromation de composé arylé en 4

Le composé bromé **13** est obtenu avec un excellent rendement de 99%.

Malheureusement, comme dans le cas des 4-chloropyrrolopyrimidines le produit de couplage n'a pu être obtenu, nous avons alors envisagé d'autres voies d'accès à partir des composés **8** et **9**, c'est-à-dire respectivement les composés soufré et sélénié.

2.3. Accès aux composés triarylés *via* un enchainement de deux couplages différents : un couplage de Suzuki-Miyaura et un couplage de Liebeskind-Srogl

2.3.1. Rappels bibliographiques sur le couplage de Liebeskind-Srogl

En 2000, Liebeskind et Srogl ont modifié les conditions de la réaction de Suzuki et ont mis au point un couplage pallado-catalysé entre un thioester (L78) et un acide boronique donnant accès à des cétones (L79), et ce, grâce à l'ajout d'un cofacteur au cuivre (Schéma 46).

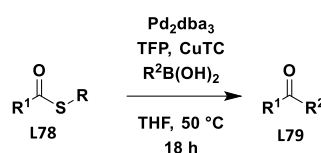


Schéma 46 : Premier exemple de couplage de Liebeskind-Srogl

Cette réaction a ensuite été étendue à d'autres fonctions soufrées telles que des thioalcynes,⁸⁷ des pseudothiourés,⁸⁸ des thiocyanates⁸⁹ et des thioéthers hétéroaromatiques.⁹⁰

Suite à ces recherches, des essais de modification des couplages de Stille⁹¹ et de Sonogashira⁹² ont également été étudiés, notamment par notre équipe de recherche.

2.3.2. Essai sur le composé chloré et soufré

Nous avons effectué trois essais de couplage de Liebeskind-Srogl sur le composé **8**.

⁸⁷ C. Savarin, J. Srogl, L. S. Liebeskind. *Org. Lett.* **2001**, 3, 91-93.

⁸⁸ C. L. Kusturin, L. S. Liebeskind, W. L. Neumann. *Org. Lett.* **2002**, 4, 983-985.

⁸⁹ Z. Zhang, L. S. Liebeskind. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4331-4333.

⁹⁰ (a) M. Krömer, M. Klečka, L. Slavětínská, B. Klepetářová, M. Hocek. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7203-7210, (b) N. Leconte, A. Keromnes-Wuillaume, F. Suzenet, G. Guillaumet. *Synlett* **2007**, 0204-0210, (c) F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebre, G. Guillaumet. *Synlett* **2002**, 447-450.

⁹¹ (a) M. Egi, L. S. Liebeskind. *Org. Lett.* **2003**, 5, 801-802, (b) F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebre, G. Guillaumet. *Org. Lett.* **2003**, 5, 803-805.

⁹² V. P. Mehta, A. Sharma, E. Van der Eycken. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1147-1150.

Le premier de ces dérivés, à savoir le composé soufré, est mis en réaction dans des conditions déjà décrites au sein de notre groupe en 2004,⁹³ impliquant l'utilisation de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ comme catalyseur et de méthylsalicylate de cuivre (CuMeSal) comme cofacteur dans le THF à 50 °C, Schéma 47.

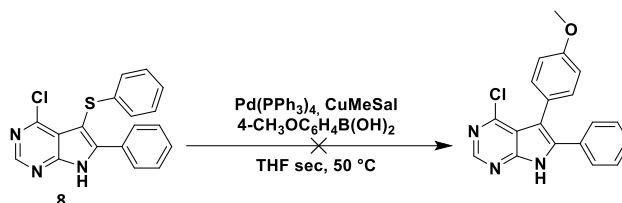


Schéma 47 : Conditions de couplage de Liebeskind en chauffage classique et en présence de méthylsalicylate de cuivre (CuMeSal)

Seuls des produits de dégradation sont observés lors de cette réaction.

Dans un second temps nous avons testé d'autres conditions réactionnelles mis au point par Laurent Pellegatti lors de sa thèse dans notre laboratoire, qui consistent à utiliser l'irradiation micro-ondes comme activateur (Schéma 48).⁹⁴

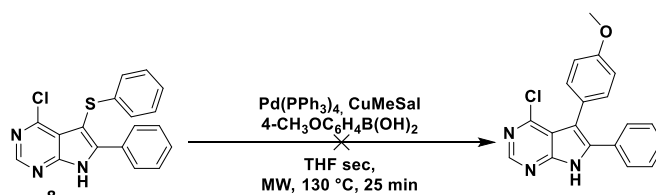


Schéma 48 : Essai de couplage de Liebeskind-Srogl sous irradiations micro-ondes

Encore une fois, aucun produit de couplage n'a pu être mis en évidence lors de cette réaction.

Enfin, les conditions indiquées Schéma 49, utilisant le thiophène-2-carboxylate de cuivre (CuTC), également employé au sein de notre équipe, ont également été mises en oeuvre.

⁹³ F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Leuret, G. Guillaumet. *Synthesis* **2004**, 2893-2899.

⁹⁴ Thèse L. Pellegatti *Méthodologie en chimie hétérocyclique et application à la synthèse d'inhibiteurs de kinases*, Université d'Orléans, **22 novembre 2010**.

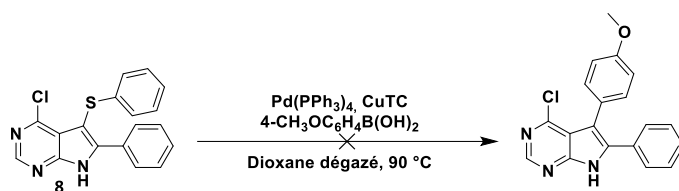


Schéma 49 : Conditions de couplage de Liebeskind Srogl en présence de thiophène-2-carboxylate de cuivre

Aucun de ces trois essais ne nous a permis d'obtenir le produit substitué sur le sommet 5.

Nous avons alors envisagé de commencer par le couplage sur la position 4 mais les essais se sont également avérés infructueux.

2.4. Autres essais et perspectives

Pour mener à bien nos objectifs nous avons également tenté des arylations directes, ou encore un échange sélénium-lithium mais aucune de ces réactions n'a permis d'obtenir les dérivés ciblés. Nous avons alors envisagé d'alkyler l'azote de la partie pyrrolique et d'étudier la réactivité des composés obtenus vis-à-vis des couplages de Liebeskind-Srogl (Schéma 50) et de Suzuki-Miyaura sur le sommet 5 (Schéma 51).

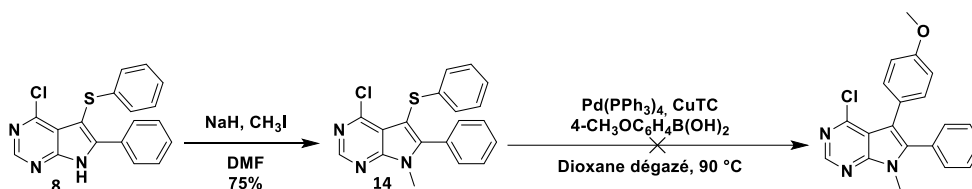


Schéma 50 : Essai de couplage de Liebeskind-Srogl en série N-méthylée

L'alkylation des composés **8** et **11** est effectuée par traitement avec l'hydruure de sodium et l'iodure de méthyle sous des conditions classiques permettant ainsi d'isoler les composés **14** (Schéma 50, 75% de rendement) et **15** (Schéma 51, 64% de rendement).

L'alkylation de l'azote N-7 ne suffit pas à favoriser l'arylation de la position 5 dans les conditions de Liebeskind-Srogl.

Suite à ces résultats nous nous sommes intéressés à la réaction de Suzuki-Miyaura à partir du composé **15** pour la formation de la 4-méthoxyphénylpyrrolopyrimidine **16** souhaitée.

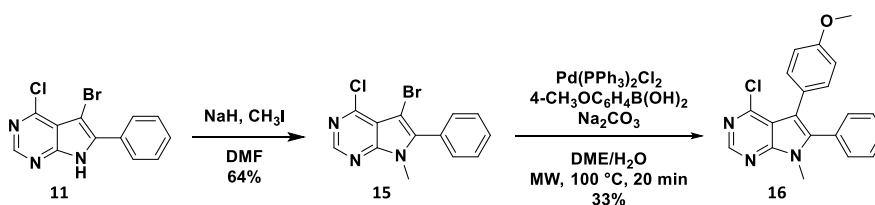


Schéma 51 : Couplage de Suzuki-Miyaura sur le sommet 5 via une alkylation de l'azote

Les conditions décrites par Nichols et son groupe, pour le couplage de Suzuki sur le sommet 5 au départ de pyrrolopyrimidines *N*-protégées,⁹⁵ nous ont permis d'obtenir le produit de couplage **16**.

Au vue de ce résultat relativement positif, nous avons donc décidé de travailler en série *N*-méthylée pour atteindre nos objectifs.

⁹⁵ P. L. Nichols, S. S. Sehmi, R. W. Ward, D. M. Wilson, (Glaxo Group Limited, UK), WO2009080682A1, **2009**, *Chem. Abstr.* **2009**, 151, 124018.

Chapitre 3 : Synthèse de 4,5,6-triaryl-7-méthylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines.

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

*A microwave-assisted synthesis of substituted pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines*

V. Prieur, J. Rubio-Martinez, M. Font-Bardia, G. Guillaumet, M. D. Pujol, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1514-1524.

Introduction

Ce chapitre concerne la synthèse de 7-méthylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines polyarylées.

Suite aux résultats présentés dans le chapitre précédent nous avons souhaité revoir la synthèse afin d'introduire la fonction méthyle en amont de la séquence globale, tout en revisitant chaque étape en privilégiant des conditions propices à l'utilisation d'un réacteur à micro-ondes pour réduire les temps de réaction.

Ce chapitre se divise en trois parties :

- 1 : Adaptation de la synthèse du bicycle monoarylé en 6 en série *N*-méthyle
- 2 : Choix de la séquence de réactions
- 3 : Exemplification de la méthode

3.1. Adaptation de la synthèse du bicycle monoarylé en 6 en série *N*-méthyle

3.1.1. Introduction du groupement méthyle par amination de la 4,6-dichloropyrimidine

Nous avons introduit le groupement *N*-méthyle par amination de la 4,6-dichloropyrimidine en utilisant la même méthode que celle mise en œuvre pour l'amination en présence de 4-méthoxybenzylamine.⁶¹

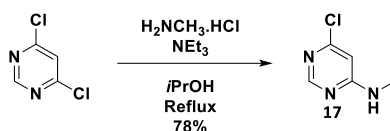


Schéma 52 : Substitution par la méthylamine

Nous avons obtenu la 6-chloro-*N*-méthylpyrimidin-4-amine **17** avec un bon rendement de 78% (75% dans la littérature).⁶¹

3.1.2. Iodation sur le sommet 5 de la pyrimidine

Les conditions d'iodation utilisées précédemment pour les 4-aminopyrimidines se sont révélées moins adaptées pour la série alkylée (Schéma 53).

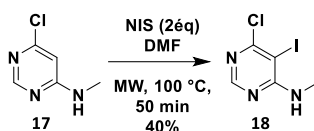


Schéma 53 : Iodation de la pyrimidine **17** avec deux équivalents de NIS

Nous nous sommes alors intéressés aux travaux de Koller et de son groupe,⁹⁶ qui utilisent trois fois trois équivalents de *N*-iodosuccinimide avec un intervalle d'une heure entre chaque ajout, pour un temps total de réaction de vingt-quatre heures. Nous avons voulu transposer cette réaction et la réaliser sous irradiations micro-ondes, mais l'utilisation de DMF, subissant des dégradations thermiques,⁹⁷ limite le temps d'exposition possible. Le DMF a donc été remplacé par de l'acétonitrile (Schéma 54).

A noter qu'Alterman et ses collaborateurs ont utilisé la dégradation du DMF, sous irradiations micro-ondes, comme source de monoxyde de carbone pour permettre l'aminocarbonylation de bromures d'aryles.⁹⁸

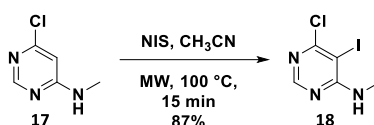


Schéma 54 : Iodation de la pyrimidine **17** dans l'acétonitrile

Nous avons pu constater que dans l'acétonitrile, un seul ajout de trois équivalents est nécessaire pour achever la réaction et obtenir le dérivé iodé **18** avec un très bon rendement de 87%.

3.1.3. Couplage de Sonogashira adapté aux composés *N*-alkylés

Dans un premier temps nous avons testé les conditions déjà utilisées en série *NH*₂, comme représenté Schéma 55.

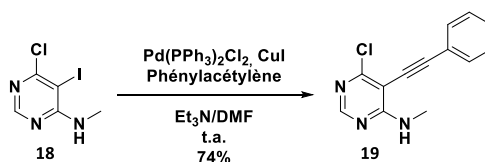


Schéma 55 : Couplage de Sonogashira dans le DMF

⁹⁶ P. Floersheim, W. Froestl, S. Guery, K. Kaupmann, M. Koller, (Novartis AG, Switz.; Novartis Pharma GmbH), WO2006136442A1, **2006**, *Chem. Abstr.* **2006**, 146, 100715.

⁹⁷ J. Juillard. *Pure Appl. Chem.* **1977**, 49, 885-892.

⁹⁸ Y. Wan, M. Alterman, M. Larhed, A. Hallberg. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6232-6235.

Désireux d'obtenir l'alcyne **19** avec les meilleurs rendements possibles nous avons également testé les conditions de couplage proposées par Knochel et son équipe au départ de pyrimidines *N*-benzylées (Schéma 56).⁹⁹

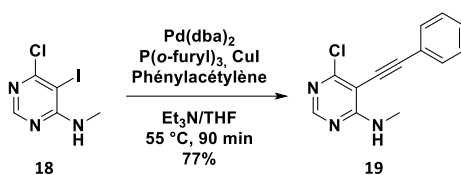


Schéma 56 : Couplage de Sonogashira en conditions thermiques

Cette procédure ne nous a pas permis d'augmenter significativement le rendement en alcyne **19**. Cependant, en s'affranchissant du DMF, et en faisant appel au THF, nous avons pu adapter cette méthodologie à l'irradiation micro-ondes, comme représenté Schéma 57, et obtenir l'alcyne **19** avec un excellent rendement de 93%.

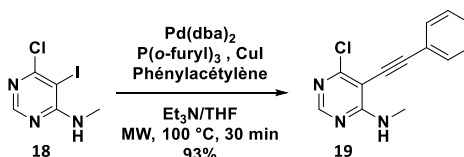


Schéma 57 : Couplage de Sonogashira sous irradiations micro-ondes

3.1.4. Cyclisation intramoléculaire sans catalyseur métallique

Comme pour le couplage de Sonogashira, nous avons dans un premier temps testé les conditions mises au point en série 7*H*-pyrrolopyrimidine (Schéma 58).

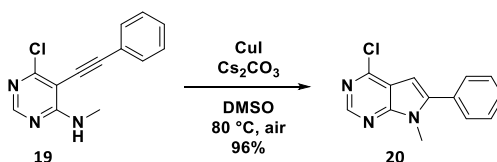


Schéma 58 : Cyclisation intramoléculaire dans le DMSO

⁹⁹ M. Mosrin, P. Knochel. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2497-2500.

Même si le bicyclic **20** a été obtenu avec un très bon rendement de 96%, nous avons souhaité éliminer le DMSO des conditions réactionnelles et ce, pour deux raisons, à savoir, d'une part, faciliter le traitement et d'autre part, pouvoir réaliser cette étape sous irradiations micro-ondes afin d'en réduire le temps de réaction. Le DMSO a donc été remplacé par l'acétonitrile comme indiqué sur le Schéma 59.

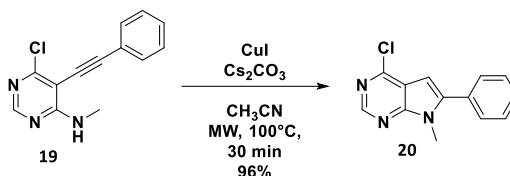


Schéma 59 : Cyclisation intramoléculaire dans l'acétonitrile en présence de cuivre

Ces conditions nous ont permis d'obtenir le composé cyclisé avec le même excellent rendement que dans le DMSO. Enfin, nous avons voulu savoir si la présence de cuivre était nécessaire pour mener à bien la réaction (Schéma 60).

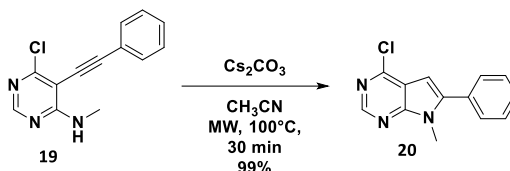


Schéma 60 : Conditions de cyclisation intramoléculaire sans catalyseur métallique

Grâce aux conditions décrites Schéma 60 (absence de cuivre), nous avons obtenu le bicyclic **20** avec un excellent rendement après traitement, le produit synthétisé présentant un degré de pureté élevé sans autre étape de purification. Ce résultat nous indique que l'iodure cuivreux n'est pas indispensable pour la bonne marche de la réaction, résultats déjà mis en exergue notamment par les équipes de recherches d'Otsubo¹⁰⁰ et de Wang.¹⁰¹

¹⁰⁰ N. Teno, K. Gohda, K. Wanaka, Y. Tsuda, T. Sueda, Y. Yamashita, T. Otsubo. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 2339-2352.

¹⁰¹ W. Zhang, D. DeRyckere, D. Hunter, J. Liu, M. A. Stashko, K. A. Minson, C. T. Cummings, M. Lee, T. G. Glaros, D. L. Newton, S. Sather, D. Zhang, D. Kireev, W. P. Janzen, H. S. Earp, D. K. Graham, S. V. Frye, X. Wang. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 7031-7041.

3.2. Choix de la séquence de réactions

Tout comme pour la synthèse en série 7*H*-pyrrolopyrimidine, il existe deux voies possibles pour atteindre les composés trisubstitués à partir du bicyclic (Schéma 61), ce schéma peut se résumer ainsi : au départ du bicyclic XI, soit la première étape est une halogénéation en C-5 suivi par deux couplages de Suzuki-Miyaura sur les sommets 5 puis 4 (**Voie A**), soit la séquence réactionnelle se compose d'un couplage sur la position 4 puis d'une halogénéation précédant le couplage sur le carbone restant (**Voie B**).

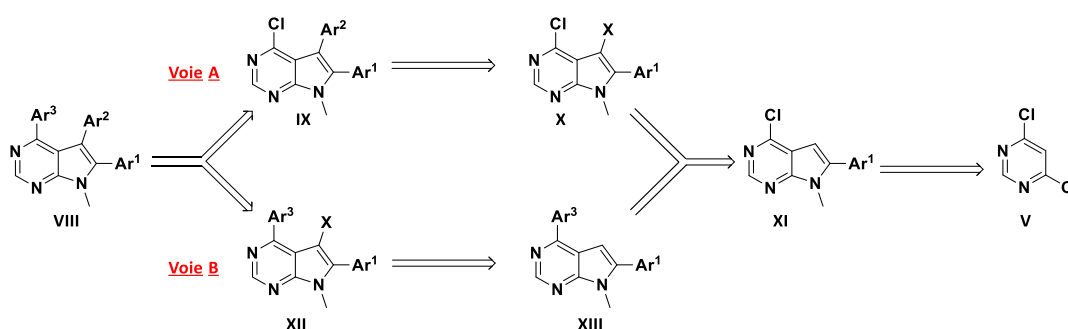


Schéma 61 : Rétrosynthèse

Les essais devant conduire à la détermination de la meilleure voie d'accès, A ou B, ont été menés parallèlement, des expériences d'optimisation n'étant envisagées que sur la voie la plus prometteuse.

3.2.1. Voie A : Arylations sur les sommets 5 puis 4

Cette voie comprend trois étapes : une halogénéation en position 5, puis deux couplages successifs de type Suzuki-Miyaura, le premier en C-5 puis le second en C-4.

3.2.1.1. Halogénéation du sommet 5

Nous avons, lors des premiers essais, envisagé l'iodation de la chloropyrrolopyrimidine à température ambiante dans le dichlorométhane, comme pour l'analogue non méthylé, présentée

Schéma 40. Malheureusement cette séquence n'a pas permis d'obtenir le produit iodé souhaité avec un rendement satisfaisant. Le suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince montre que le produit se forme lentement mais en proportions faibles, le produit majoritaire étant le bicyclic 20 de départ. Nous nous sommes alors tournés vers les conditions d'halogénéation sous irradiations micro-ondes préalablement utilisées pour la bromation de la 4-chloro-7H-pyrrolopyrimidine 7 (Schéma 43).

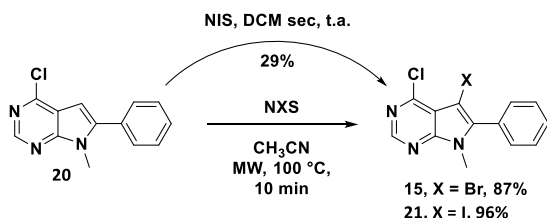


Schéma 62 : Halogénéation des bicycles N-méthylés

A l'aide de cette procédure, nous avons obtenu les composés bromé et iodé avec des rendements respectifs de 87 et 96% (Schéma 62).

3.2.1.2. Couplage de Suzuki-Miyaura sur le sommet 5

Dans un premier temps, nous avons réutilisé les conditions de Nichols⁹⁵ (Schéma 51) pour obtenir le produit de couplage 16 à partir du dérivé bromé 15, en allongeant le temps de réaction de 20 minutes à une heure. Toutefois, ces conditions ne permettent qu'une formation en faible quantité du produit attendu. Comme pour le premier essai à partir de la 5-bromo-4-chloropyrrolopyrimidine 15, le rendement est de 33% (Schémas 51 et 63). De ce fait, nous avons envisagé l'utilisation du dérivé iodé en lieu et place de son homologue bromé. Les résultats sont rassemblés Schéma 63.

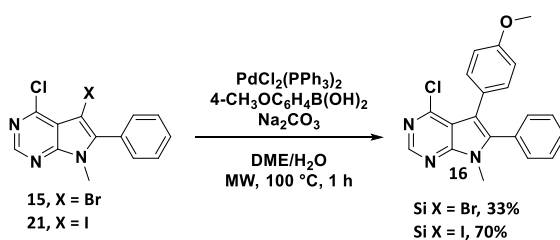


Schéma 63 : Couplage de Suzuki-Miyaura sur le sommet 5

D'après ces résultats d'arylation nous pouvons formuler deux conclusions à savoir : 1) la prolongation du temps de réaction de vingt minutes (Schéma 51) à une heure (Schéma 63) n'augmente pas le rendement dans le cas du brome, 2) le rendement pour l'obtention de **16** est nettement supérieur au départ du composé iodé (70% contre 33%).

3.2.1.3. Couplage de Suzuki-Miyaura sur le sommet 4

Pour ce couplage nous avons repris les conditions utilisées dans le cadre de l'arylation en C-4 de la 4-chloro-7H-pyrrolopyrimidine **7** (Schéma 44) en remplaçant, en tant que solvant, le 1,4-dioxane par le DME. A noter que le couplage de Suzuki-Miyaura sur le sommet 5 est réalisé dans le DME, comme indiqué Schémas 51 et 63, ce changement nous permettant de mettre en oeuvre des conditions de couplage homogènes pour l'arylation des deux sommets. De surcroît, cette modification n'a aucune incidence sur la bonne marche de la réaction puisqu'en effet les rendements sont quasiment identiques dans le DME et dans le 1,4-dioxane, respectivement 82% et 83% (Schéma 64).

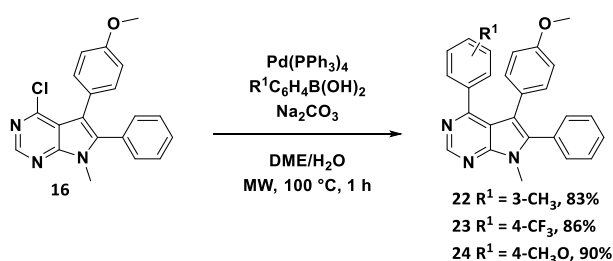


Schéma 64 : Accès au composé trisubstitué par couplage de Suzuki-Miyaura sur le sommet 4

Les produits trisubstitués **22**, **23** et **24** sont obtenus en sept étapes, au départ de la 4,6-dichloropyrimidine commerciale. Dans le cas du substituant *m*-tolyle les rendements globaux sont de 15% (si X = Br) et de 35% (si X = I). Concernant les motifs 4-trifluorométhyle et 4-méthoxy, soumis uniquement à la réaction d'iodation, nous avons observé des rendements globaux, respectivement, de 36% et 38%.

3.2.2. Voie B : Arylations sur les positions C-4 puis C-5

Comme expliqué au chapitre précédent, cette voie comporte d'abord un couplage en C-4 puis une halogénéation suivie d'un deuxième couplage sur le sommet 5.

3.2.2.1. Couplage de Suzuki-Miyaura sur le sommet 4

La première étape de cette voie réside dans un couplage sur le sommet 4 à partir du bicycle **20** (Schéma 65).

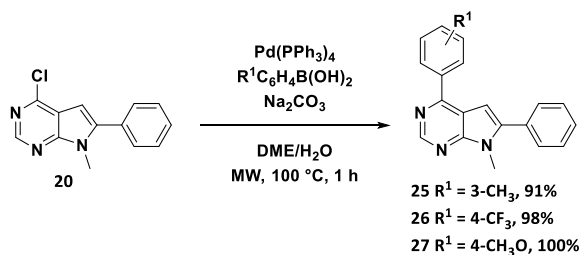


Schéma 65 : Couplage de Suzuki à partir de la 4-chloro-7-méthylpyrrolopyrimidine **20**

Les composés diarylés **25**, **26** et **27** sont obtenus avec d'excellents rendements allant de 91 à 100%. Nous pouvons émettre l'hypothèse que cette réaction n'est pas affectée par l'environnement électronique de l'acide boronique utilisé, les substituants donneurs ou attracteurs d'électrons conduisant aux composés attendus avec des rendements équivalents.

3.2.2.2. Etape d'halogénéation

De la même manière que pour la **voie A**, nous avons comparé, uniquement au départ du dérivé **25**, la différence de réactivité entre les séquences de bromation et d'iodation. Quant aux composés **26** et **27**, ils n'ont été soumis qu'à la seule réaction d'iodation. Les résultats sont présentés sur le Schéma 66.



3.2.2.3. Couplage sur le sommet 5

Schéma 67 : Accès aux composés trisubstitués par couplage de Suzuki en position 5

70

Selon la **voie B**, les composés sont obtenus avec des rendements globaux sur sept étapes de 49% pour le substituant 3-tolyle, 45% pour le 4-trifluorométhyle et 57% pour le 4-méthoxy (Schéma 68).

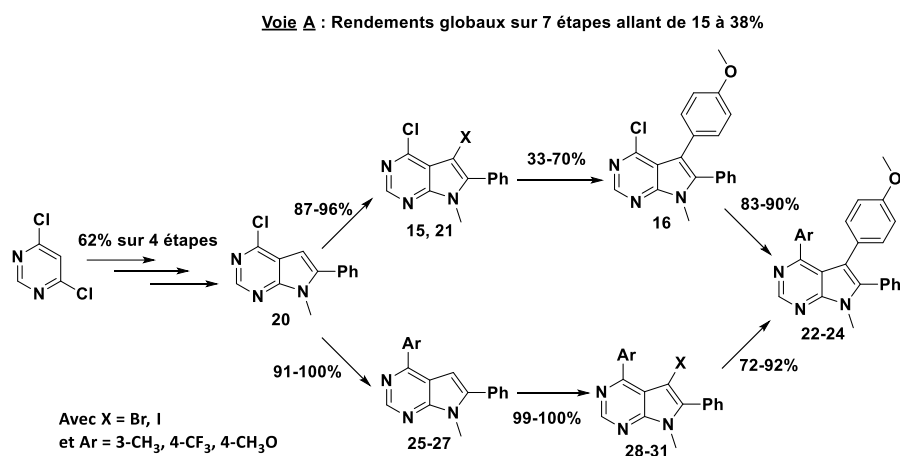


Schéma 68 : Comparaison des deux voies de synthèse pour les composés **22** à **24**

Au vu des résultats obtenus, rassemblés dans le Schéma 68, nous pouvons conclure que la **voie B** conduit aux composés triarylés plus efficacement, et que les différentes étapes de synthèse ne nécessitent aucune étape d'optimisation. Par conséquent, cette séquence a été utilisée lors de la généralisation.

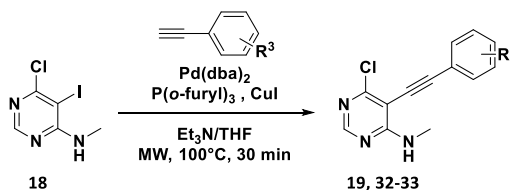
3.3. Exemplification de la synthèse de 7-méthylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines 4,5,6 triarylées

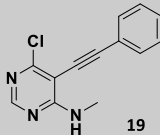
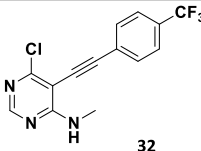
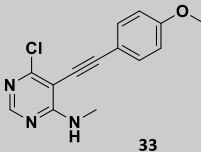
Dans le cadre de cette exemplification, étant donné le nombre de positions substituables, nous nous sommes limités à trois types de substituants : d'abord un groupement faiblement donneur d'électrons (méthyle), puis un groupement fortement donneur d'électrons (méthoxy) et enfin un motif attracteur d'électrons (trifluorométhyle). Puis nous avons testé l'influence de l'encombrement stérique des substituants, portés par les noyaux aromatiques, introduits sur les sommets 4 et 5.

3.3.1. Couplage de Sonogashira

Afin de connaître la réactivité de la pyrimidine **18** vis-à-vis de divers alcynes dans les conditions de Sonogashira, différents composés ont été préparés (voir Table 2).

Tableau 2 : Couplage de Sonogashira



Composé	R ³	Produit	Rendement (%) ^(a)
Composé 19	H		93
Composé 32	4-CF ₃		94
Composé 33	4-CH ₃ O		99

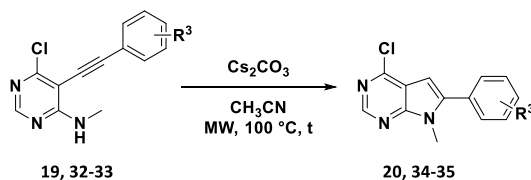
(a) Rendement en produit isolé après purification par chromatographie sur gel de silice

Les résultats de l'alcynylation de Sonogashira sur la pyrimidine iodée **18** (Table 2) montrent que les propriétés électroniques du substituant situé en 4 du noyau aromatique fixé sur la fonction alcyne n'a aucun effet sur le déroulement de cette réaction (Tableau 2, Composés 19, 32 et 33).

3.3.2. Cyclisation intramoléculaire

La cyclisation intramoléculaire des alcynes **19**, **32** et **33** dans les conditions mises au point Schéma 60, c'est-à-dire en présence de carbonate de césium dans l'acétonitrile à 100 °C sous irradiations micro-ondes, a permis la préparation des pyrrolopyrimidines attendues avec d'excellents rendements (Tableau 3).

Tableau 3 : Cyclisation intramoléculaire



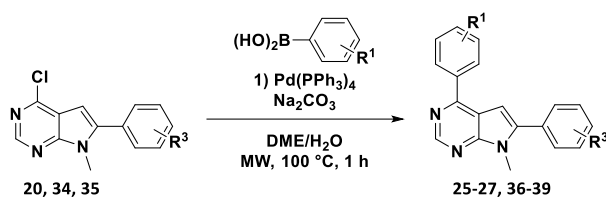
Composé	R ³	t (min)	Produit	Rendement (%) ^(a)
Composé 20	H	30		99
Composé 34	4-CF ₃	30		95
Composé 35	4-CH ₃ O	90		98

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

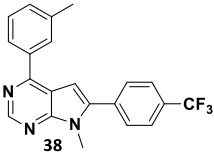
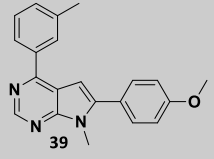
Lors de la cyclisation, nous avons pu observer que le substituant donneur d'électrons ralentissait la cinétique de la cyclisation (Tableau 3, Composé 35). Ainsi, dans le cas du motif 4-méthoxy nous avons dû tripler le temps de réaction (30 à 90 minutes). Toutefois les rendements sont tous excellents, quel que soit le caractère électronique du substituant porté par le noyau aromatique en position C-6.

3.3.3. Couplage de Suzuki-Miyaura sur le sommet 4

Les résultats d'arylation des 4-chloropyrrolopyrimidines **20**, **34** et **35** dans les conditions de Suzuki-Miyaura sont regroupés dans le Tableau 4. Ce couplage s'effectue à l'aide de palladium tetrakis(triphénylphosphine) en tant que catalyseur, de carbonate de sodium comme base, dans un mélange DME/H₂O, en présence d'acide boronique. Le milieu réactionnel est agité une heure sous irradiations micro-ondes à 100 °C (température interne).

Tableau 4 : Couplage de Suzuki-Miyaura en position 4 des bicycles **20**, **34** et **35**

Composé	R ³	R ¹	Produit	Rendement (%) ^(a)
Composé 25	H	3-CH ₃		91
Composé 26	H	4-CF ₃		98
Composé 27	H	4-CH ₃ O		100
Composé 36	H	4-CH ₃		96
Composé 37	H	2-CH ₃		99

Composé 38	4-CF ₃	3-CH ₃		96
Composé 39	4-CH ₃ O	3-CH ₃		96

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

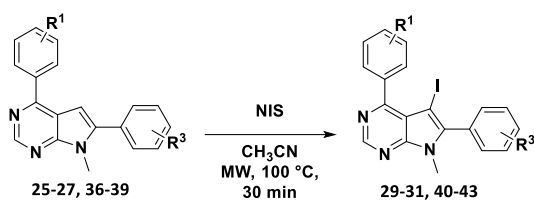
Nous avons obtenu les produits diarylés avec des rendements allant de très bons à excellents (91-100%). Les résultats d'arylation sur la position 4 des pyrrolopyrimidines **20**, **34-35** obtenus dans les conditions de Suzuki-Miyaura montrent que la nature des substituants, d'une part, portés par le noyau aromatique fixé en position 6 du bicyclic (Tableau 4, Composés 25, 38 et 39) et, d'autre part, présents sur l'acide boronique employé (Tableau 4, Composés 25, 26 et 27) n'affectent pas le couplage. A noter que cette réaction de couplage tolère la présence de substituants en position *ortho*, *méta* et *para* des acides arylboroniques.

Ces résultats reproductibles sur plusieurs pyrrolopyrimidines prouvent que cette procédure est générale et indépendante du caractère électronique des substituants des noyaux aromatiques présents sur la structure bicyclique ou sur l'acide boronique.

3.3.4. Iodation des diarylpyrrolopyrimidines

Les résultats d'iodation des pyrrolopyrimidines diarylées **25-27** et **36-39**, suivant les conditions précédemment présentées sur les Schémas 62 et 66, sont rassemblés dans le Tableau 5. La réaction s'effectue en présence de *N*-iodosuccinimide dans l'acétonitrile sous irradiations micro-ondes à 100 °C pendant trente minutes.

Tableau 5 : Iodation des pyrrolopyrimidines diarylées en 4 et 6



Composé	R ³	R ¹	Produit	Rendement (%) ^(a)
Composé 29	H	3-CH ₃		100
Composé 30	H	4-CF ₃		100
Composé 31	H	4-CH ₃ O		100
Composé 40	H	4-CH ₃		100
Composé 41	H	2-CH ₃		99
Composé 42	4-CF ₃	3-CH ₃		100
Composé 43	4-CH ₃ O	3-CH ₃		100

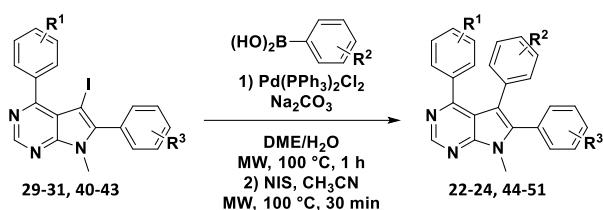
(a) Rendement en produit isolé après purification par chromatographie sur gel de silice

Les pyrrolopyrimidines (**29-31**, **40-43**) ont été iodées régiosélectivement sur la position C-5 avec des rendements quasi-quantitatifs. Les groupements portés par les noyaux aromatiques présents sur les sommets 4 et 6 du bicyclic n'ont aucun impact sur l'avancement de la réaction.

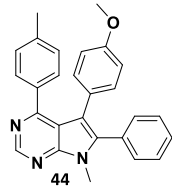
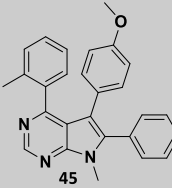
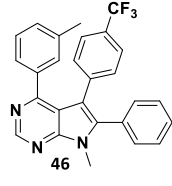
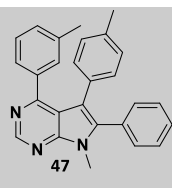
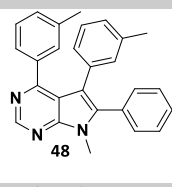
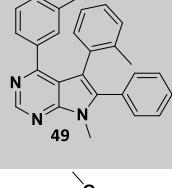
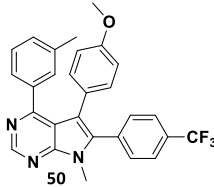
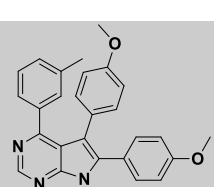
3.3.5. Couplage de Suzuki-Miyaura sur le sommet 5

Sont regroupés dans le Tableau 6 les résultats concernant l'arylation des 5-iodopyrrolopyrimidines diarylées **29-31** et **40-43**, menée dans les conditions de la réaction de Suzuki-Miyaura présentées Schémas 63 et 67, à savoir, utilisation du dichlorure de palladium *bis*(triphénylphosphine) et de carbonate de sodium dans un mélange DME/H₂O, en présence d'acide boronique sous irradiations micro-ondes à 100 °C pendant une heure.

Tableau 6 : Synthèse des composés triarylés par couplage de Suzuki-Miyaura



Composé	R ³	R ²	R ¹	Produit	Rendement (%) ^(a)
Composé 22	H	4-CH ₃ O	3-CH ₃		88
Composé 23	H	4-CH ₃ O	4-CF ₃		74
Composé 24	H	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O		92

Composé 44	H	4-CH ₃ O	4-CH ₃		65
Composé 45	H	4-CH ₃ O	2-CH ₃		94
Composé 46	H	4-CF ₃	3-CH ₃		67
Composé 47	H	4-CH ₃	3-CH ₃		71
Composé 48	H	3-CH ₃	3-CH ₃		76
Composé 49	H	2-CH ₃	3-CH ₃		Traces
Composé 50	4-CF ₃	4-CH ₃ O	3-CH ₃		59
Composé 51	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	3-CH ₃		57

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

Dans un premier temps, nos premières constatations ont mis en évidence que dans certains cas, le milieu réactionnel était constitué d'un mélange de deux produits inséparables. Ces produits ont pu

être identifiés comme correspondant aux produits de couplage et de déhalogénéation. Afin de séparer et récupérer le dérivé souhaité, une nouvelle iodation a été effectuée. Le produit de l'iodation peut être réengagé pour la formation de composé triarylé désiré. Les rendements indiqués dans le Tableau 6 correspondent aux résultats obtenus après les deux étapes, c'est à dire du couplage suivi de l'iodation.

Dans le cadre de cette réaction, l'effet des substituants des groupements aromatiques déjà présent sur le bicycle n'est pas clair. Tandis que le groupement méthoxyle favorise l'arylation, le substituant méthyle se trouve être plus favorable en position *ortho* qu'en *méta* ce dernier conduisant également à de meilleurs résultats que le substituant situé en *para* (Tableau 6, Composés 24 et 44 et comparer aussi Composés 44, 22 et 45). Les substituants de type attracteurs électroniques, comme le trifluorométhyle, maintiennent un rendement acceptable (Tableau 6, Composé 23). Les résultats montrent aussi que le caractère électronique du substituant fixé en position *para* du noyau aromatique de la position 6 du système hétérobicyclique a toujours un effet négatif qu'il soit à caractère donneur ou attracteur d'électrons (Tableau 6, comparer Composés 51, 50 et 22). Eu égard aux substituants fixés sur l'acide arylboronique, les groupements à caractère donneur d'électrons sont mieux tolérés que ceux à caractère attracteur (Tableau 6, Composés 22, 46 et 48). A noter que l'encombrement stérique de l'acide boronique inhibe complètement la réaction (Tableau 6, Composé 49).

3.3.6. Caractérisation par diffraction de rayons X du composé 50

Cette étude a été effectuée par le Dr Mercé Font-Bardia de l'*Unitat de Difracció de RX du Centre Científic i Tecnològic de la Universitat de Barcelona* (CCiTUB).

Les cristaux du produit **50** ont été obtenus par diffusion lente d'hexane sur une solution saturée d'acétate d'éthyle. La structure cristallographique et la numérotation des atomes sont représentés Figure 19.

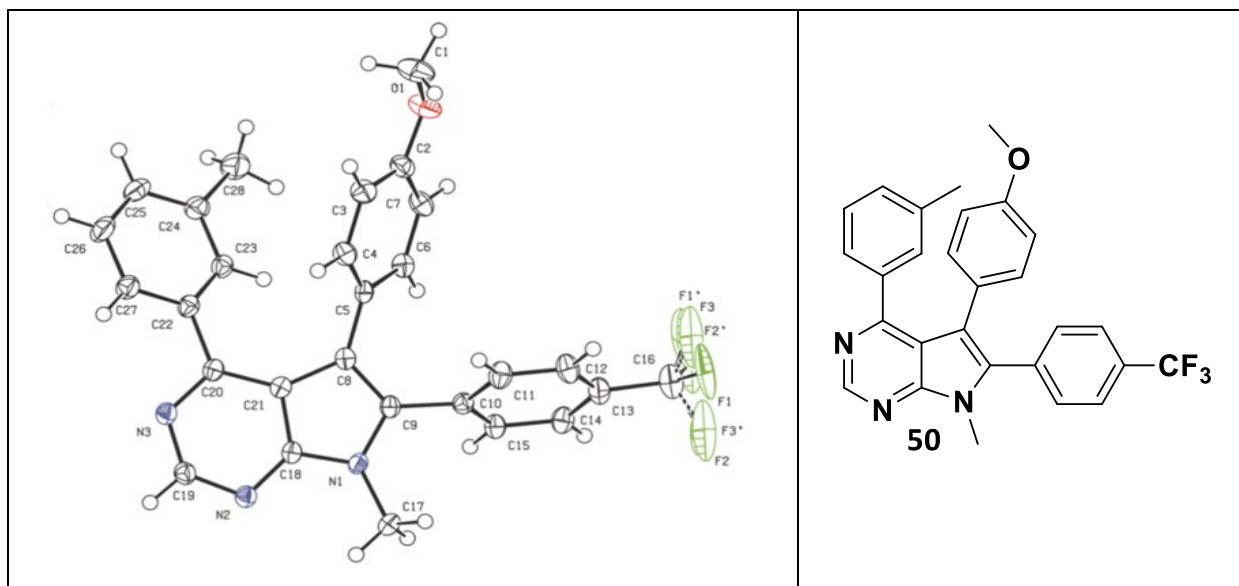


Figure 19 : ORTEP Structure moléculaire de la triarylpyrrolopyrimidine **50**

Cette représentation prouve la structure proposée pour la triarylpyrrolopyrimidine **50**. La structure du composé **50** contient un système bicyclique pratiquement plan alors que les trois noyaux aromatiques sont en disposition quasiment perpendiculaire par rapport au système hétérobicyclique comme le montrent les angles de liaison reportés dans la partie expérimentale.

Conclusions

Au travers de ce chapitre nous avons développé une voie d'accès efficace aux pyrrolo[2,3-d]pyrimidines *N*-méthylées substituées par des noyaux aromatiques sur les sommets 4, 5 et 6 (Figure 20).

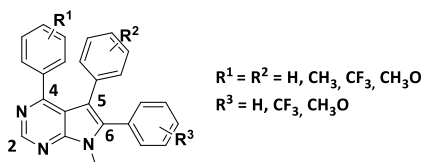


Figure 20 : Structures des 4,5,6-triaryl-7-méthylpyrrolo[2,3-d]pyrimidines

Cette synthèse qui s'effectue en sept étapes avec des rendements globaux oscillant entre 35 à 50% (en excluant le composé **49**), nécessite des temps de réaction courts, et ce, en remplaçant le chauffage classique par les irradiations micro-ondes, (15 à 90 minutes).

Nous avons également réussi à exclure le DMF et le DMSO de la voie de synthèse dans le but de faciliter les traitements et d'éviter la formation de produits secondaires, ce qui, par conséquent, permet d'éliminer certaines procédures de purification lors des étapes de cyclisation intramoléculaire et d'iodation du bicyclic.

Chapitre 4 : Synthèse de 2,4,6-triaryl-7-méthylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines.

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

A strategy for the triarylation of pyrrolopyrimidines by using microwave-promoted cross-coupling reactions

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

Introduction

Suite aux travaux de fonctionnalisation sur les sommets 4, 5 et 6, nous nous sommes intéressés au sommet 2. En effet, une étude minutieuse de la littérature a montré qu'il n'existait, à ce jour, aucune méthode de synthèse de 2,4,6-triaryl-7-méthylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines.

Dans ce chapitre, nous avons mis au point une voie d'accès rapide et efficace à ces composés en s'inspirant, notamment, de nos travaux présentés dans les chapitres précédents.

Ce chapitre se divise en trois parties :

- 1 : Préparation du noyau bicyclique avec une fonction substituable en 2
- 2 : Etude des deux voies de synthèse possibles
- 3 : Généralisation de la méthode

4.1. Préparation du noyau bicyclique possédant une fonction substituable en 2

4.1.1. Objectifs et stratégie

L'objectif de ce chapitre réside dans la mise au point d'une méthodologie de synthèse du noyau 7-déazapurine et de sa fonctionnalisation par des groupements aromatiques au niveau des carbones 2, 4 et 6, cette synthèse devant s'effectuer en un minimum d'étapes, au départ de matières premières facilement accessibles.

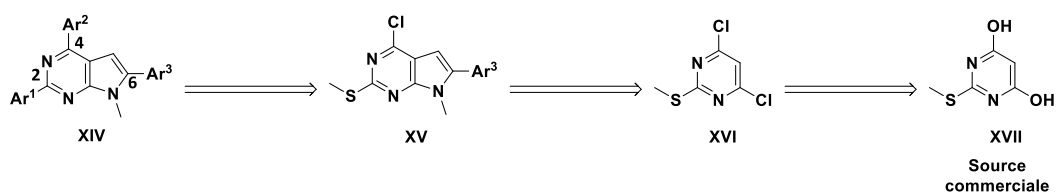


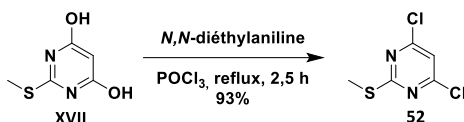
Figure 21 : Stratégie envisagée

La pyrrolopyrimidine triarylée **XIV** peut être obtenue à partir de la 4-chloropyrrolopyrimidine **XV**, possédant un atome de chlore et une fonction thiométhyléther susceptibles d'être engagés dans des couplages pallado-catalysés de manière chimiosélective. Quant à la formation de l'intermédiaire clé **XV**, elle peut être envisagée selon la séquence déjà mise au point pour la série des *N*-méthylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine 4,5,6-triarylées du chapitre 3, qui comprend une amination (§ 3.1.1. Schéma 52) suivi d'une iodation (§ 3.1.2. Schéma 54), d'un couplage de Sonogashira (§ 3.1.3. Schéma 57) et enfin d'une cyclisation intramoléculaire (§ 3.1.4. Schéma 60).

Nous avons choisi la 4,6-dihydroxy-2-(méthylthio)pyrimidine comme source commerciale. Une fois le composé **XVI** obtenu, la synthèse s'effectuera selon la méthode développée au chapitre précédent lors de la transformation de la 4,6-dichloropyrimidine en 4-chloro-7-méthyl-6-phényl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine.

4.1.2. Préparation de l'intermédiaire dichloré **52**

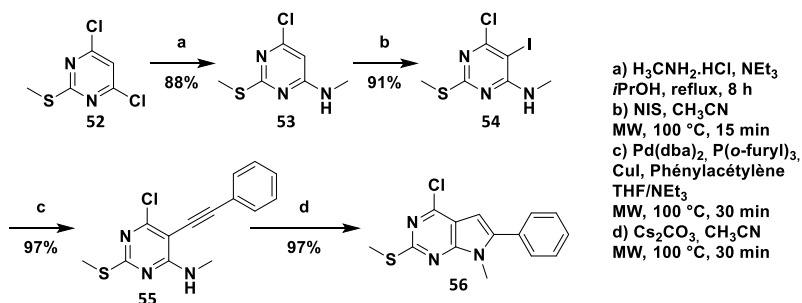
Pour la dichloration du composé dihydroxylé **XVII**, nous avons utilisé du trichlorure de phosphore en présence de diéthylaniline dans les conditions proposées par Raboisson et ses collaborateurs,¹⁰² comme présenté sur le Schéma 69.

Schéma 69 : Dichloration du produit commercial **XVII**

Cette méthode nous a permis d'obtenir le composé dichloré **52** avec un excellent rendement de 93%.

4.1.3. Préparation du noyau bicyclique

A partir du produit **52** nous avons utilisé la même séquence de synthèse que celle mise en oeuvre lors de l'étude précédente, à savoir amination d'un des chlores avec la méthylamine, iodation avec le *N*-iodosuccinimide, couplage de Sonogashira et enfin cyclisation intramoléculaire permettant l'arylation en 6. Cette séquence est représentée sur le Schéma 70.

Schéma 70 : Synthèse du synthon bicyclique à partir du composé dichloré **52**

¹⁰² P. J.-M. B. Raboisson, A. K. G. L. Belfrage, B. O. Classon, K. C. Lindquist, K. M. Nilsson, A. A. K. Rosenquist, B. B. Samuelsson, H. J. Waehling, (Tibotec Pharmaceuticals Ltd., Ire.; Medivir AB), WO2008095999A1, **2008**, *Chem. Abstr.* **2008**, 149, 246799.

Le dérivé **53** est obtenu après traitement du composé dichloré **52** par un mélange de chlorhydrate de méthylamine et de triéthylamine à reflux de l'isopropanol pendant 8 heures (88%). La réaction d'iodation tolère le groupement méthanethiol sans aucun souci, fournissant la 5-iodopyrimidine **54** avec un excellent rendement de 91%. Les conditions de couplage de Sonogashira déjà mises au point lors de l'étude précédente ont pu être appliquées à la série *S*-méthyle, ce qui permet d'accéder à l'alcyne **55** avec un excellent rendement de 97%. La cyclisation intramoléculaire est alors réalisée, conduisant à la 4-chloro-6-phénylpyrrolopyrimidine **56** avec un excellent rendement de 97%.

Nous avons obtenu l'intermédiaire clé **56** avec un rendement global de 70% sur 5 étapes.

4.2. Etude de la fonctionnalisation des positions 2 et 4

4.2.1. Présentation des deux voies de synthèse

Grâce à l'obtention du composé **56**, portant deux fonctions substituables différentes, deux voies de synthèse sont alors possibles pour accéder aux 2,4,6-triaryl-7-méthylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines. Il s'agit, en fait, de déterminer l'ordre dans lequel doivent s'effectuer ces étapes. Dans un premier temps, nous envisageons l'arylation sur la position C-4 par déplacement de l'atome de chlore dans les conditions de Suzuki-Miyaura. Puis dans un second temps, la substitution du groupement thiométhyle menée selon les conditions de Liebeskind-Srogl permet l'arylation sur la position C-2 (Schéma 71, **voie A**). Nous avons également prévu d'invertir l'ordre de ces deux étapes (**voie B**).

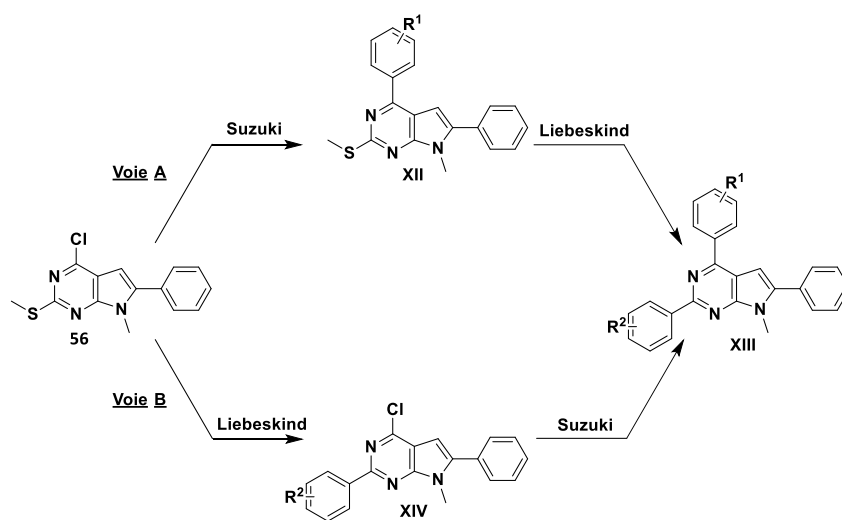


Schéma 71 : Voies de synthèse A et B des pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines triarylées en 2, 4 et 6

4.2.2. Voie A : Couplage de Suzuki-Miyaura en 4 puis couplage de Liebeskind-Srogl en 2.

Nous avons commencé par le couplage de Suzuki-Miyaura sur le sommet 4 des pyrrolopyrimidines dans les conditions précédemment utilisées lors de l'arylation des 4-chloropyrrolopyrimidines (Schéma 72). Le temps de réaction a été allongé à 90 minutes pour permettre une conversion totale, ce qui permet d'isoler le composé **57** avec un rendement de 86%.

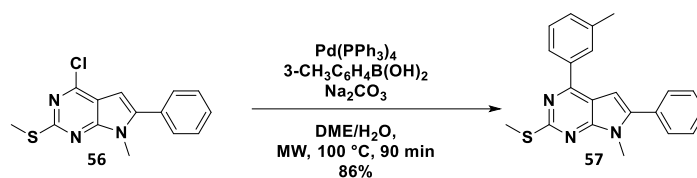


Schéma 72 : Couplage de Suzuki-Miyaura sur le sommet 4 du bicyclic **56**

Pour le premier essai de réaction de Liebeskind-Srogl, nous avons eu recours aux travaux de Kappe de 2004,¹⁰³ qui diffèrent des premières études publiées par notre groupe de recherche,^{90c} en particulier par l'utilisation du thiophène-2-carboxylate de cuivre (CuTC) sous irradiation micro-ondes.

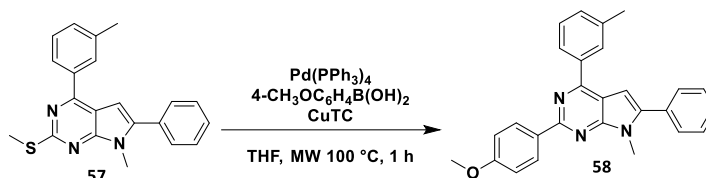


Schéma 73 : Couplage de Liebeskind-Srogl au départ du composé diarylé **57**

Malheureusement, est récupéré à l'issue de cette réaction un mélange inséparable des produits **57** et **58** avec un rendement relatif calculé par RMN respectivement de 9 et 91% (Schéma 73). Avant d'entamer une étude d'optimisation nous avons voulu changer le substituant porté par le noyau aromatique situé en position 4 du bicyclic pour déterminer si la réaction était substrat dépendante. Nous avons alors effectué un autre couplage de Suzuki-Miyaura avec l'acide 4-méthoxyphénylboronique (Schéma 74).

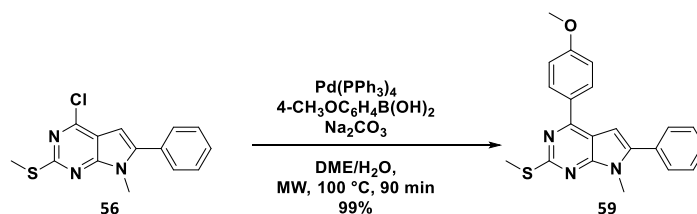


Schéma 74 : Couplage avec l'acide 4-méthoxyphénylboronique sur le sommet 4 de **56**

¹⁰³ A. Lengar, C. O. Kappe. *Org. Lett.* **2004**, 6, 771-774.

Le produit **59**, obtenu avec un excellent rendement de 99%, a été engagé dans un couplage de Liebeskind-Srogl dans les conditions précédemment établies, comme indiqué Schéma 75.

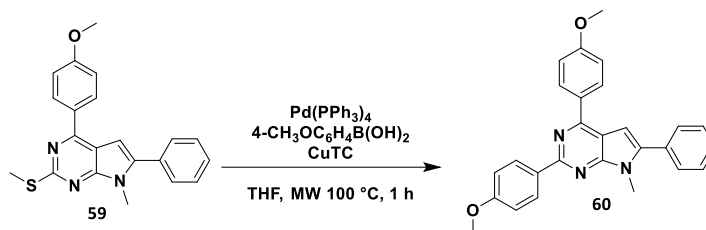
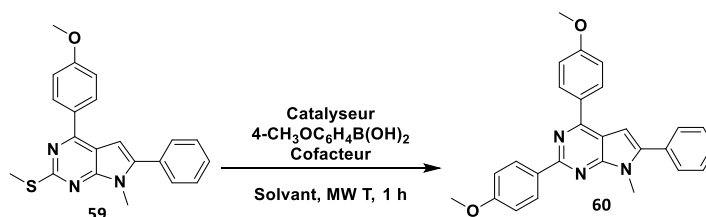


Schéma 75 : Couplage de Liebeskind sur l'intermédiaire **59**

Comme pour l'essai précédent, a été obtenu un mélange non-séparable du composé de départ **59** et du produit souhaité **60**. Nous avons déterminé un rendement relatif par RMN de 63% en dérivé **60** et de 37% en matière première. L'échec rencontré lors de cette réaction nous a amené à tenter d'optimiser les conditions de couplage de Liebeskind et ce, afin d'arriver à une arylation totale en position C-2. A cette fin, nous avons fait varier le système catalytique, le cofacteur (CuTC ou CuMeSal), ainsi que les conditions de solvants et de température (Tableau 7).

Tableau 7 : Optimisation des conditions de couplage de Liebeskind-Srogl



Entrée	Système Catalytique	Cofacteur	Solvant	T (°C)	Rendement	
					Comp. 60 (%)	Récupération Comp. 59
1	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	CuTC	THF	100	64 ^a	36 ^a
2	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	CuTC	Dioxane	130	68 ^a	32 ^a
3	Pd(dba)_2 P(o-furyl)_3	CuTC	THF	100	49 ^a	51 ^a
4	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	CuMeSal	THF	100	88 ^b	-

(a) Rendement relatif déterminé par RMN

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

L'utilisation du 1,4-dioxane en lieu et place du THF, et par voie de conséquence la possibilité d'atteindre une température plus élevée, n'apporte qu'une très légère amélioration (Tableau 7, Entrées 1 et 2). Le changement du système catalytique $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ par $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{P}(o\text{-furyl})_3$ se traduit par une réduction de l'efficacité de la réaction (Tableau 7, Entrée 3). Le remplacement du thiophène-2-carboxylate de cuivre par le méthylsalicylate de cuivre permet, en revanche, une conversion totale doublée d'un très bon rendement de 88% (Tableau 7, Entrée 4). Au vue des différents essais réalisés les résultats optimaux pour le couplage de Liebeskind sont obtenus avec l'utilisation du $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et du méthylsalicylate de cuivre comme système catalytique dans le THF à 100°C (Tableau 1, Entrée 4).

Nous avons alors pu poursuivre l'étude de la **voie A**, mettant en jeu le couplage de Liebeskind sur le sommet 5 du dérivé **57** (Schéma 76).

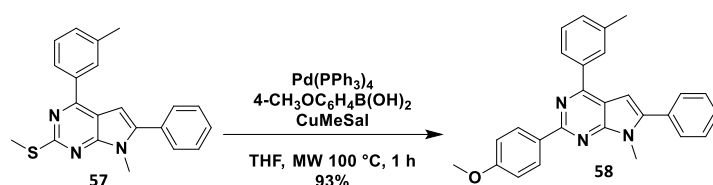


Schéma 76 : Couplage de Liebeskind-Srogl sur le composé **57** en présence de CuMeSal

Dans ces conditions, le composé triarylé **58** est obtenu avec un excellent rendement de 93%. Selon la **voie A**, la pyrrolopyrimidine **58** est obtenue en sept étapes, à partir de la 4,6-dihydroxy-2-(méthylthio)pyrimidine commerciale, avec un rendement global de 56%.

4.2.3. Voie B : Couplage de Liebeskind-Srogl en 2 puis couplage de Suzuki-Miyaura en 4

Conformément au Schéma 71, la **voie B** commence par le couplage de Liebeskind-Srogl en position 2 de la pyrrolopyrimidine **56** (Schéma 77).

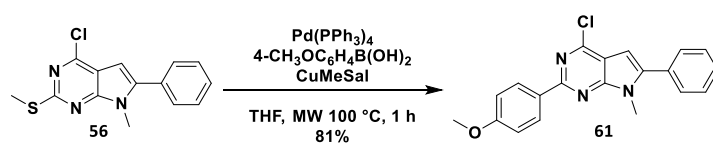


Schéma 77 : Couplage de Liebeskind-Srogl sur le sommet 2 du bicyclic **56**

Le composé bicyclique diarylé **61** est obtenu avec un très bon rendement de 81%, selon les conditions optimisées de Liebeskind-Srogl dans le paragraphe précédent.

Enfin, la dernière étape de cette séquence est le couplage de Suzuki-Miyaura, en appliquant les conditions préalablement mises au point au cours du chapitre 3 (§ 3.2.1.3 Schéma 64).

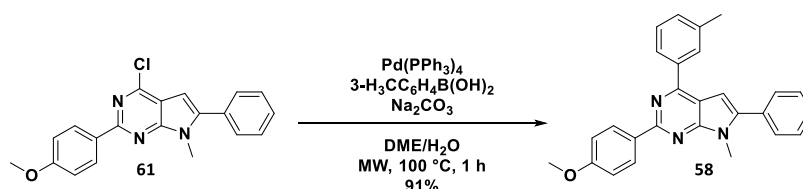


Schéma 78 : Synthèse de la pyrrolopyrimidine **58** par couplage de Suzuki

L'arylation sur la position 4 de la chloropyrrolopyrimidine **61** avec l'acide boronique correspondant, dans les conditions de Suzuki-Miyaura utilisées tout au long de ce travail, conduit à la 2,4,6-triarylpyrrolopyrimidine attendue avec un excellent rendement. A noter que la présence du noyau aromatique sur la position 2 du système hétérocyclique n'a aucun effet sur le déroulement de la réaction de couplage sur la position 4 (schéma 44 et 78).

Selon la **voie B**, la pyrrolopyrimidine **58** est obtenue en sept étapes, au départ de la 4,6-dihydroxy-2-(méthylthio)pyrimidine commerciale, avec un rendement global de 52%. Bien que la différence s'avère minime, la comparaison des résultats obtenus pour les deux voies nous porte à considérer la **voie A** comme prioritaire, le couplage de Liebeskind paraissant être l'étape limitante. De ce fait, cette voie a été suivie pour la préparation d'une petite série de pyrrolopyrimidines 2,4,6-triarylées.

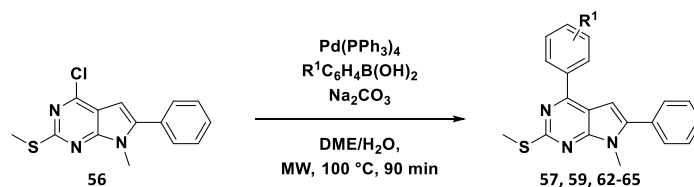
4.3. Généralisation

Afin de valider la stratégie élaborée pour accéder aux pyrrolopyrimidines triarylées, nous avons généralisé notre méthode à d'autres acides boroniques aryliques.

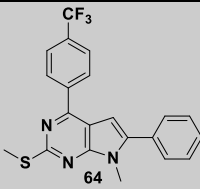
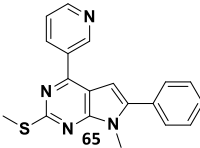
4.3.1. Généralisation du couplage de Suzuki-Miyaura

Lors de l'exemplification du couplage de Suzuki-Miyaura sur le sommet 4, nous avons fait varier le substituant porté par l'acide boronique. Nous avons étudié, dans un premier temps, les effets de l'encombrement stérique, puis l'influence des facteurs électroniques (Tableau 8).

Tableau 8 : Généralisation du couplage de Suzuki-Miyaura



Composé	R ¹	Produit	Rendement ^a
Composé 57	3-CH ₃		86%
Composé 62	4-CH ₃		92%
Composé 63	2-CH ₃		98%
Composé 59	4-CH ₃ O		99%

Composé 64	4-CF ₃		94%
Composé 65	3-pyridinyl		98%

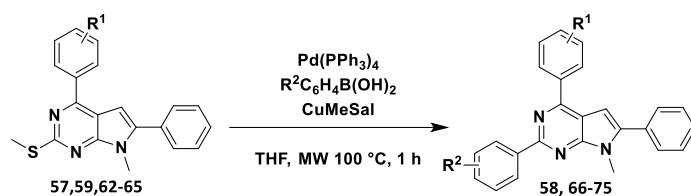
(a) Rendement en produit isolé après purification par chromatographie sur gel de silice

Comme pour la série précédente, le couplage de Suzuki sur le sommet 4 ne subit aucune influence liée à la nature du substituant porté par le noyau aromatique de l'acide boronique. En effet, d'après les entrées 1, 2 et 3 (Tableau 8), le rendement de la réaction n'est pas affecté par l'encombrement stérique, les dérivés **57**, **62** et **63**, portant une fonction méthyle respectivement en *mé*ta, *para* et *ortho* du phényle, ont pu être tous trois isolés avec d'excellents rendements. De la même manière, le caractère électronique, donneur ou attracteur d'électrons, des substituants n'a aucun impact sur le déroulement de la réaction (Tableau 8, Composés 62, 59 et 64). A noter que, dans ces conditions réactionnelles, l'utilisation d'un acide boronique hétérocyclique se révèle possible, la 3-pyridine pouvant être greffée avec un rendement de 98%.

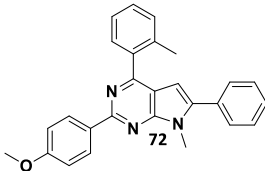
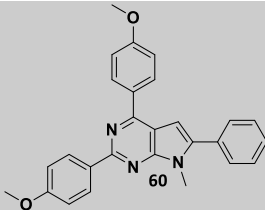
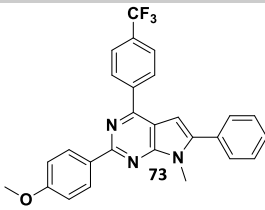
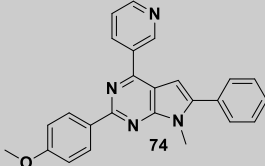
4.3.2. Généralisation du couplage de Liebeskind-Srogl

Afin de valider la méthode, nous avons étudié les effets induits tant par la nature de l'acide boronique utilisé sur l'efficacité de la réaction, que par la structure du noyau aromatique déjà présent sur le sommet 4.

Tableau 9 : Généralisation du couplage de Liebeskind-Srogl



Composé	R ¹	R ²	Produit	Rendement ^a
Composé 58	3-CH ₃	4-CH ₃ O		93%
Composé 66	3-CH ₃	4-CH ₃		99%
Composé 67	3-CH ₃	3-CH ₃		89%
Composé 68	3-CH ₃	2-CH ₃		60%
Composé 69	3-CH ₃	4-CF ₃		95%
Composé 70	3-CH ₃	3-pyridinyl		96%
Composé 71	4-CH ₃	4-CH ₃ O		97%

Composé 72	2-CH ₃	4-CH ₃ O		95%
Composé 60	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O		88%
Composé 73	4-CF ₃	4-CH ₃ O		99%
Composé 74	3-pyridinyl	4-CH ₃ O		86%

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

Les données compilées dans le tableau 9 nous ont permis de déterminer, d'une part, l'influence de l'acide boronique utilisé et, d'autre part, de mettre en exergue le rôle joué par le substituant déjà fixé sur le sommet 4 du bicyclic.

Dans ce cas aussi, le caractère électronique de l'acide boronique n'a aucune incidence sur le rendement de la réaction, comme le montrent les composés 58, 66 et 69. Ainsi, que le substituant soit donneur (méthyle et méthoxyle) ou attracteur (trifluorométhyle), le rendement est supérieur à 90%. En revanche, le couplage de Liebeskind est sensible à l'encombrement stérique de l'acide boronique, pour le substituant en *para* le rendement est 99%, pour le *méta* 89% alors qu'il n'est que de 60% pour l'*ortho* (Tableau 9, Composés 66, 67 et 68). Cette réaction autorise également l'utilisation de l'acide 3-pyridinylboronique, comme le montre le composé 70 du Tableau 9.

En ce qui concerne le groupement aromatique positionné en C-4 des pyrrolopyrimidines, il faut noter que les substituants donneurs, tel que le groupe méthyle, ou attracteurs, comme le trifluorométhyle, voire donneurs forts (méthoxyle ou pyridinyle), conduisent tous aux produits espérés avec d'excellents rendements.

4.4. Conclusion

Les objectifs de ce chapitre étaient de concevoir une séquence de synthèse de pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines triarylées en position 2, 4 et 6 à partir d'une pyrimidine commercialement accessible et ce, en un minimum d'étapes.

Nous avons obtenu onze exemples de 2,4,6-triarylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines synthétisées en sept étapes, à partir de la 4,6-dihydroxy-2-(méthylthio)pyrimidine, avec des rendements globaux oscillant entre 36 à 65%. La méthode comprend trois types de couplages pallado-catalysés effectués sous irradiations micro-ondes pour raccourcir les temps de réaction.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la substitution du chlore en position 4 par des amines.

Chapitre 5 : Synthèse de 4-aminopyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines.

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

*One-pot synthesis of 4-aminated pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines from alkynylpyrimidines under metal-catalyst-free conditions*

V. Prieur, N. Heindler, J. Rubio-Martinez, G. Guillaumet, M. D. Pujol, *Tetrahedron* **2015**, 71, 1207-1214.

Introduction

Suite à ces travaux de méthodologie de synthèse, nous avons souhaité préparer des produits qui possèdent une structure susceptible de leur conférer une potentielle activité biologique. Même si les formules ne peuvent être dévoilées pour des raisons de confidentialité, l'enchainement général des composés en cours d'évaluation est représenté Figure 22.

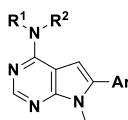


Figure 22 : Structure des produits testés biologiquement

C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à la synthèse de ces pyrrolopyrimidines aminées sur le sommet 4, et plus particulièrement, en l'amélioration de la séquence permettant de les atteindre.

Ce chapitre s'articule en trois parties :

- 1 : Elaboration d'une nouvelle voie d'accès aux pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines aminées en C-4
- 2 : Généralisation de la synthèse de pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines 4-aminées à partir d'alkynylpyrimidines
- 3 : Mise en évidence des intermédiaires réactionnels

5.1. Elaboration d'une nouvelle voie d'accès aux pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines aminées en C-4

5.1.1. Objectif

L'objectif de ce travail est de trouver une nouvelle méthode d'accès aux pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines aminées en position 4. Les approches déjà décrites dans la littérature sont des séquences plutôt longues et peu applicables à un grand nombre d'amines.¹⁰⁴

Classiquement, ces produits sont obtenus par amination de 4-halopyrrolopyrimidines, soit par substitution nucléophile aromatique traditionnelle,¹⁰⁵ comme présentée Schéma 79, soit dans des conditions de couplage palladié¹⁰⁶ (Schéma 80).

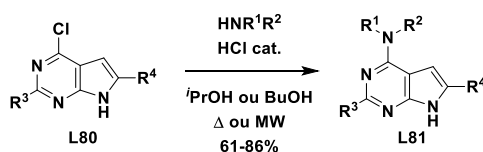


Schéma 79 : Amination de 4-chloropyrrolopyrimidines par substitution nucléophile aromatique

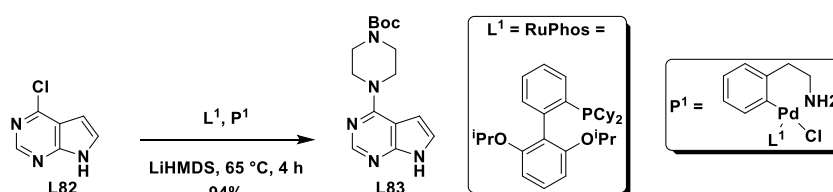


Schéma 80 : Amination catalysée par le palladium de la 4-chloro-7-déazapurine

¹⁰⁴ M. H. Jung, H. Kim, W. K. Choi, M. I. El-Gamal, J. H. Park, K. H. Yoo, T. B. Sim, S. H. Lee, D. Baek, J. M. Hah, J. H. Cho, C. H. Oh. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 6538-6543.

¹⁰⁵ (a) S. J. Kaspersen, E. Sundby, C. Charnock, B. H. Hoff. *Bioorg. Chem.* **2012**, 44, 35-41, (b) A. Gangjee, S. Kurup, M. A. Ihnat, J. E. Thorpe, S. S. Shenoy. *Bio. Med. Chem.* **2010**, 18, 3575-3587.

¹⁰⁶ J. L. Henderson, S. M. McDermott, S. L. Buchwald. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4438-4441.

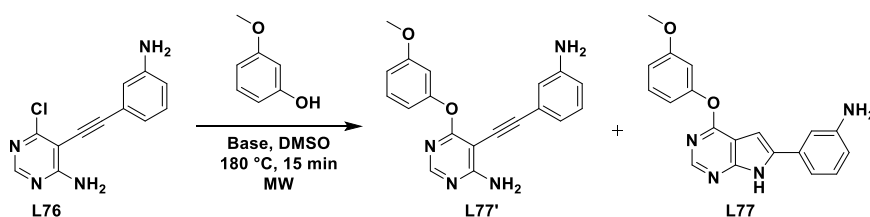
5.1.2. Stratégie

Ce travail est inspiré d'une remarque faite par Mayasundari et Fujii⁶⁵ lors de la cyclisation de l'alkynylpyrimidine, déjà présenté sur le Schéma 25. Initialement, leur équipe a envisagé que la substitution du chlore par un éther permettrait d'augmenter la nucléophilie de l'amine et, par conséquent, faciliter la cyclisation intramoléculaire.

Toutefois, lors de leur premier essai de substitution avec le 3-méthoxyphénol en présence de *tert*-butylate de potassium dans le DMSO sous irradiations micro-ondes à 150 °C pendant 15 minutes, ils ont observé la formation d'un mélange constitué de l'alcyne substitué et du produit cyclisé également fonctionnalisé et ce, dans un rapport 80/20. Ils en ont alors conclu qu'ils pouvaient effectuer la substitution et la cyclisation lors de la même réaction.

Mayasundari et Fujii ont donc mené une étude sur l'influence de la base utilisée pour obtenir le dérivé cyclisé porteur du motif éther comme unique produit de réaction. Nous avons rassemblé quelques résultats obtenus par leur groupe dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Rôle de la base sur la cyclisation intramoléculaire de l'alkynylpyrimidine **L72**



Entrée	Base	Rendement isolé (L77' + L77)	Ratio ^a (L77' / L77)
1	DMAP	30	100:0
2	<i>t</i> -BuOK	60	5:95
3	Cs ₂ CO ₃	74	0:100

(a) Ratio déterminé par HPLC

Grâce à cette étude, ils ont pu déterminer que la base la plus efficace pour obtenir le produit de cyclisation est le carbonate de césium (Tableau 10, Entrée 3). A noter qu'en présence de 4-diméthylaminopyridine il est possible d'inverser totalement le ratio de la réaction, malheureusement avec un rendement relativement moyen. Quant à l'utilisation du *tert*-butylate de potassium, base la plus forte ($pK_a = 17$), elle ne permet pas la conversion totale de l'alcyne **L77'** en bicyclic **L77**.

Enfin, les auteurs précisent que, si la réaction peut être effectuée, outre les phénols, avec des thiols et des thiophénols, elle ne fonctionne pas avec les alcools, les anilines, les sulfonamides, les malonates, les acétoacétates ou encore les azotures.

Comme nous avons pu le voir dans les chapitres précédents, la réactivité du bicyclic change entre le composé *NH*-libre et celui *N*-méthylé. Nous avons donc, envisagé de reprendre ces travaux et de synthétiser des *N*-méthylpyrrolopyrimidines 4-aminées à partir de 6-aminoalkynylpyrimidines *N*-méthylées.

5.1.3. Mise au point des conditions de réaction

5.1.3.1. Premier essai de cyclisation mettant en jeu les conditions mises au point pour l'obtention du bicyclic

Naturellement, nous avons commencé par appliquer les conditions de cyclisation intramoléculaire antérieurement établies, c'est-à-dire, 1 équivalent de carbonate de césium dans l'acétonitrile sous irradiations micro-ondes à 100 °C pendant 30 minutes. Pour favoriser la substitution nucléophile aromatique nous avons ajouté deux équivalents de réactif, en l'occurrence la pipéridine (Schéma 81).

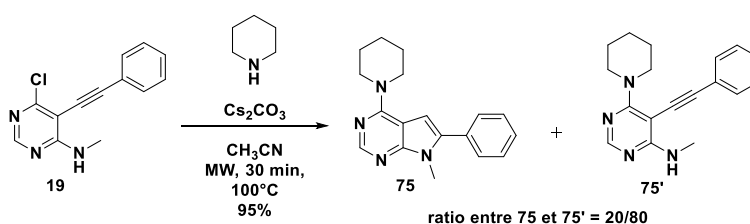


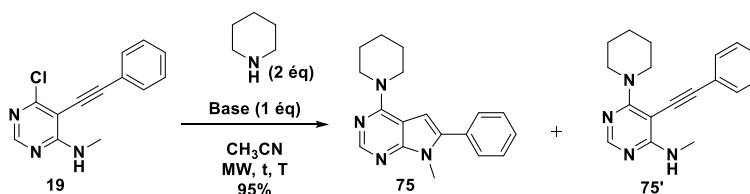
Schéma 81 : Cyclisation intramoléculaire en présence de pipéridine et de carbonate de césium

La cyclisation intramoléculaire de l'alcyn **19** en présence de pipéridine et de carbonate de césium nous conduit à l'obtention d'un mélange des dérivés **75** et **75'** avec un rendement de 95%. Le pourcentage (**75/75'** = 20/80) a été calculé par RMN à l'aide des pics correspondant au H-2 (hydrogène situé entre les deux azotes de la pyrimidine). Les déplacements chimiques sont respectivement 8,37 et 8,21 ppm pour le bicyclic **75** et l'alcyn **75'**.

5.1.3.2. Optimisation des conditions de cyclisation intramoléculaire

Des essais d'optimisation ont ensuite été effectués en faisant varier la base, le temps et la température de réaction. Les résultats ont été regroupés dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Optimisation de la cyclisation intramoléculaire en présence d'une amine



Entrée	Base	tps (min)	T (°C)	Rendement (%)	Ratio ^a 75/75'
1	Cs ₂ CO ₃	30	100	95	10/90
2	Cs ₂ CO ₃	60	100	93	67/33
3	NaH	60	100	traces	-
4	NaNH ₂	60	100	traces	-
5	<i>t</i> -BuOK	60	100	85	100/0
6	<i>t</i> -BuOK	5	100	84	100/0
7	<i>t</i> -BuOK	5	120	80	100/0
8	<i>t</i> -BuOK	5	140	61	100/0

(a) Ratio déterminé par RMN comme indiqué précédemment

L'utilisation de carbonate de césium (Tableau 11, Entrées 1 et 2) ne nous a pas permis d'obtenir le dérivé cyclisé **75** comme unique produit et ce, même en doublant le temps de réaction. Nous avons alors opté pour l'utilisation de bases plus fortes telles que NaH et NaNH₂ (pK_a respectivement 35 et 38). Malheureusement, ces entités ne permettent pas d'observer le produit de cyclisation ni le produit de substitution, le mélange réactionnel subissant de fortes dégradations (Tableau 11, Entrée 3 et 4). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le *tert*-butylate de potassium (Tableau 11, Entrée 5 à 8). Nous avons également pu réduire considérablement le temps de réaction, passant de 60 à 5 minutes sans affecter le rendement de réaction (Tableau 11, Entrée 5 et 6). En revanche, l'augmentation de la température de réaction a un effet négatif sur la quantité de produit isolé. Si l'augmentation de 20 °C de la température n'entraîne qu'une légère diminution du rendement de réaction (Tableau 11, Entrée 7), nous avons observé une baisse notable de ce rendement lorsque le milieu réactionnel est irradié à 140 °C (Tableau 11, Entrée 8).

Les conditions optimales de réaction sont donc 1 équivalent de *tert*-butylate de potassium et 2 équivalents de pipéridine, la solution étant irradiée à 100 °C pendant 5 minutes (**Voie C**).

Suite à ces conclusions nous avons voulu savoir s'il était possible, dans les mêmes conditions, d'obtenir le produit bicyclique substitué **75** à partir de la 4-chloropyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **20**. Le résultat de cette réaction s'avère intéressant, le rendement atteignant 86% (**Voie A**). Quant à la **voie B**, il s'agit de la séquence utilisée pour synthétiser les dérivés testés biologiquement, procédure élaborée au laboratoire de Barcelone.¹⁰⁷ Toutes les voies de synthèse de la 7-déazapurine **75** ont été regroupées dans le Schéma 82.

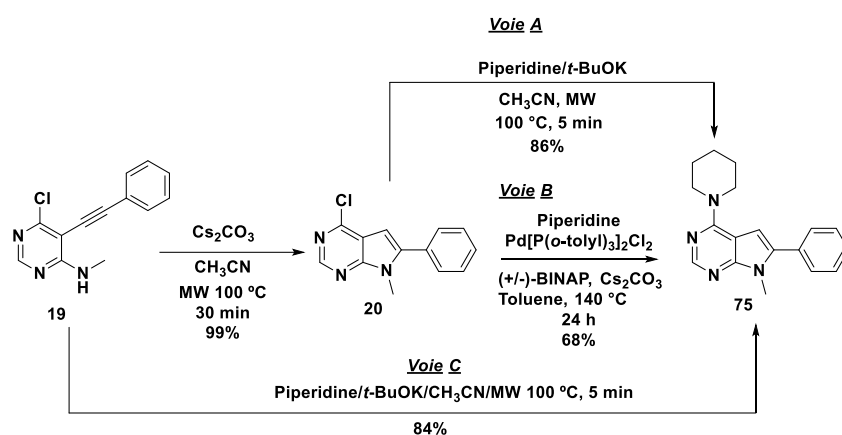


Schéma 82 : Préparation de la 4-pipéridinylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **75**

¹⁰⁷ M. Romero, Y. Harrak, J. Basset, L. Ginet, P. Constans, M. D. Pujol. *Tetrahedron* **2006**, 62, 9010-9016.

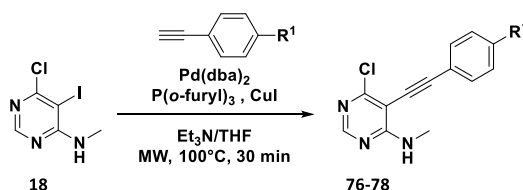
5.2. Généralisation de la synthèse de pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines 4-aminées à partir d'alkynylpyrimidines

5.2.1. Synthèse de nouveaux alcynes précurseurs

Dans le but d'évaluer l'influence des substituants portés par l'alkyne engagé lors de la cyclisation, nous avons synthétisé trois nouveaux alkynylpyrimidines pour participer à la validation de la méthode. Ainsi, avons nous choisi les substituants 4-fluorophényle étant donné l'importance de l'atome de fluor en chimie médicinale, le 4-chlorophényle et le 4-aminophényle qui autorisent une fonctionnalisation ultérieure (produits **76**, **77** et **78** respectivement).

Nous avons utilisé les conditions de couplage de Sonogashira mis au point dans le chapitre 2 pour synthétiser les alcynes présentés dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Synthèse des précurseurs de cyclisation à partir d'alcynes substitués



Composé	R ¹	Produit	Rendement ^a (%)
Composé 76	F		98
Composé 77	Cl		90
Composé 78	NH ₂		95

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

Les alkynylpyrimidines ont été obtenues avec des rendements allant de très bon, pour le chlore (Tableau 12, Composé 77), à excellent pour le dérivé fluoré et pour celui possédant l'aniline (Tableau 12, Composés 76 et 77).

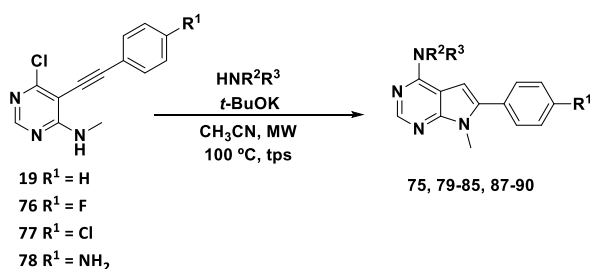
Ces trois alcynes **76-78** s'ajoutent au produit **19**, précédemment synthétisé, comme des précurseurs intéressants de notre travail.

5.2.2. Cyclisation intramoléculaire en présence d'une amine aliphatique

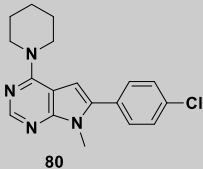
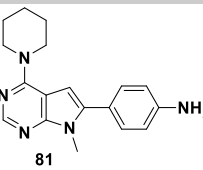
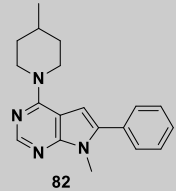
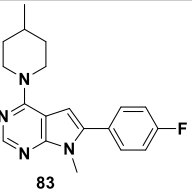
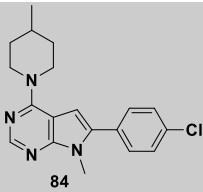
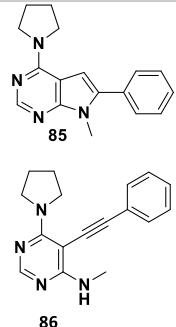
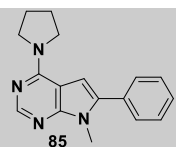
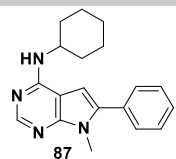
La première partie de notre étude consiste en la synthèse de pyrrolopyrimidines 4-aminées par une réaction dite « one-pot » comprenant une cyclisation intramoléculaire et une substitution nucléophile aromatique par une amine aliphatique.

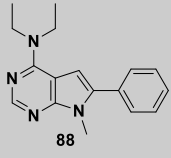
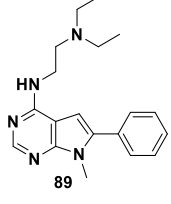
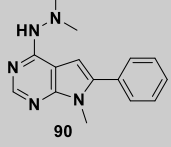
Lors des différents essais réalisés, nous avons fait varier les substituants présents sur le groupement aromatique du précurseur pyrimidinique et les nucléophiles ajoutés dans le mélange réactionnel. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Cyclisation intramoléculaire en présence d'amines aliphatiques



Composé	R ¹	HNR ² R ³	tps (min)	Produit	Rendement ^a (%)
Composé 75	H	Pipéridine	5		84
Composé 79	F	Pipéridine	5		76

Composé 80	Cl	Pipéridine	5		95
Composé 81	NH ₂	Pipéridine	5		79
Composé 82	H	4-Méthylpipéridine	5		99
Composé 83	F	4-Méthylpipéridine	5		71
Composé 84	Cl	4-Méthylpipéridine	5		99
Composés 85 et 86	H	Pyrrolidine	5		45 39
Composé 85	H	Pyrrolidine	30		81
Composé 87	H	Cyclohexylamine	30		76

Composé 88	H	Diéthylamine	60		33
Composé 89	H	Diéthylaminoéthylamine	60		27
Composé 90	H	<i>N,N</i> -Diméthylhydrazine	5		38

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

La nature du substituant porté par le noyau aromatique n'a qu'un effet modéré sur la réaction. Le produit cible est obtenu efficacement quel que soit le substituant porté par le groupement aromatique situé sur la position 6. Cependant les groupements phényle et 4-chlorophényle fournissent de meilleurs résultats que les fonctions 4-fluorophényle et 4-aminophényle (Tableau 13, Entrées 1, 3, 5 et 7 contre 2, 4 et 6).

La fonction aniline du composé **78** n'interfère pas dans la réaction de substitution nucléophile, aucun produit secondaire n'étant observé (Tableau 13, Entrée 7).

Le remplacement de la pipéridine par la méthylpipéridine n'entraîne pas de fluctuation notable, le méthyle ne semblant pas avoir d'impact sur le déroulement de la réaction (Tableau 13, Entrées 1, 2 et 3 contre 5, 6 et 7).

L'utilisation de la *N,N*-diméthylhydrazine permet l'obtention de la pyrrolopyrimidine attendue avec un rendement moyen de 38% (Tableau 13, Entrée 13). La conversion lors de la réaction est certes totale après 5 minutes d'irradiations micro-ondes, mais la nature très polaire du produit rend sa purification difficile.

A noter que pour les amines acycliques le temps de réaction a dû être ajusté pour arriver à une conversion totale. Dans le cas de la pyrrolidine, nous avons pu séparer et identifier l'intermédiaire alcyne **86**, présent en quantité égale au composé **85** après 5 minutes de réaction (Tableau 13, Entrée 8). Avec une irradiation de 30 minutes le produit **85** a pu être isolé avec un bon rendement de 81% (Tableau 13, Entrée 9), proche de ceux obtenus pour les autres amines cycliques.

La cyclohexylamine permet également la synthèse du composé bicyclique substitué **87**, avec des résultats satisfaisants (Tableau 13, Entrée 10).

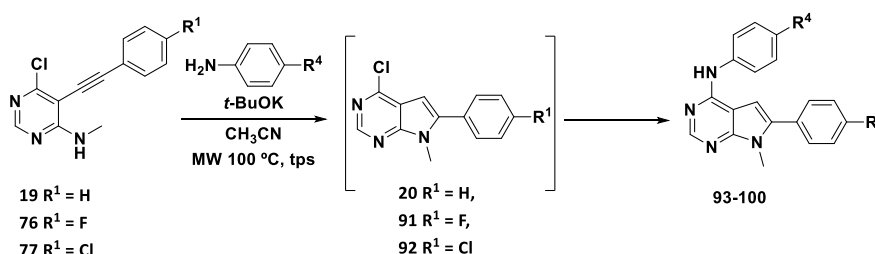
Dans le cas des amines acycliques, la diéthylamine et la diéthylaminoéthylamine, les produits cibles ne sont obtenus qu'avec une efficacité moyenne (respectivement 33 et 27%, Tableau 13, Entrées 11 et 12). La température d'ébullition basse de la diéthylamine (55 °C) peut être une explication du maigre rendement de la réaction. Quant à l'amine primaire, la nucléophilie plus faible de la fonction ne permet pas, dans ces conditions, d'obtenir le composé souhaité avec un bon rendement (Tableau 13, Entrée 12).

Nous avons donc obtenu des résultats allant de moyens à excellents selon les amines mises en jeu (cycloalkylamines et amines aliphatiques).

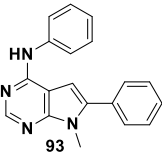
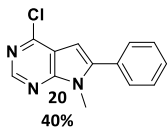
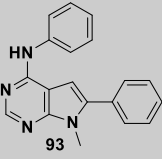
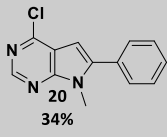
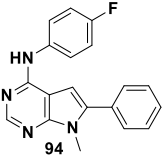
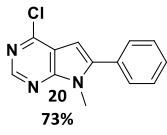
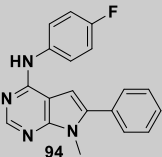
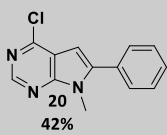
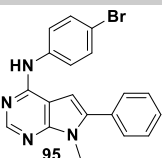
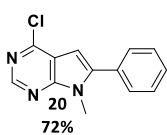
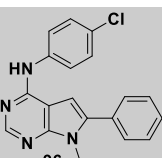
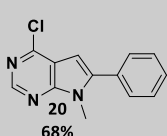
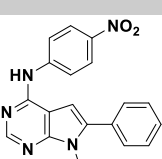
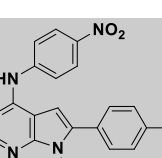
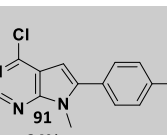
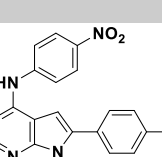
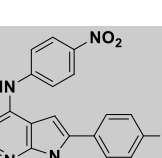
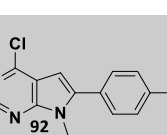
5.2.3. Cyclisation intramoléculaire en présence d'une amine aromatique

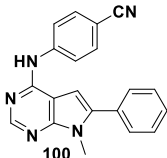
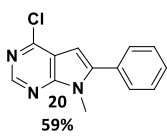
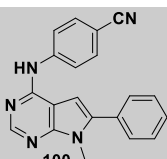
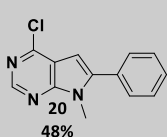
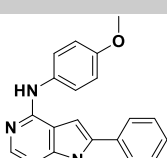
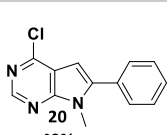
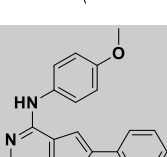
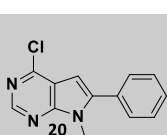
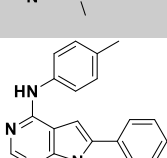
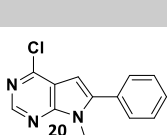
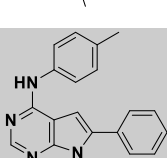
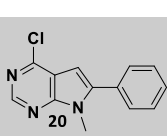
Dans un second temps, nous avons voulu valider la méthode pour des amines aromatiques. Lors de cette étude nous avons fait varier les substituants portés par l'amine aromatique *para*-substituée, allant d'effet électronique donneur par résonance, tel que le méthoxy, à attracteur comme le nitro. Nous avons utilisé les mêmes précurseurs alkynylpyrimidiniques que lors des essais avec les amines aliphatiques, à l'exception de l'alcyne **78** portant la fonction amine.

Tableau 14 : Cyclisation intramoléculaire en présence d'amines aromatiques



Composé	R ¹	R ⁴	tps (min)	Structure	Rendement ^a (%)	Intermédiaire ^a (%)
1	H	H	5		17	

2	H	H	20		35	
3	H	H	60		33	
4	H	F	5		22	
5	H	F	20		27	
6	H	Br	20		23	
7	H	Cl	20		31	
8	H	NO ₂	5		91	-
9	F	NO ₂	5		55	
10	F	NO ₂	20		72	-
11	Cl	NO ₂	5		82	

12	H	CN	5		40	
13	H	CN	20		46	
14	H	CH ₃ O	5		-	
15	H	CH ₃ O	20		-	
16	H	CH ₃	5		-	
17	H	CH ₃	20		-	

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

Dans le but d'avoir des références, les intermédiaires **91** et **92** ont été synthétisés, en parallèle, à l'aide de la réaction de cyclisation intramoléculaire classique.

Après 5 minutes de réaction en présence d'aniline, nous avons pu observer la formation de deux bicycles différents, l'un correspondant à la 4-chloropyrrolopyrimidine **20** et l'autre au produit souhaité **93**. Une première augmentation du temps de réaction, de 5 à 20 minutes permet d'obtenir de meilleurs résultats (Tableau 14, Entrées 1 et 2), cependant le passage de 20 à 60 minutes n'offre aucune amélioration notable (Tableau 14, Entrées 2 et 3).

Les anilines substituées par des halogènes conduisent aux composés désirés avec des rendements inférieurs que celui observé pour l'aniline elle-même (Tableau 14, Entrées 4 à 7 et 2). Dans chaque cas, une quantité significative du composé intermédiaire cyclisé **20** a été récupérée.

Les meilleurs résultats ont été obtenus pour les anilines substituées par les groupements électroattracteurs (Tableau 14, Entrées 8 à 12). Comme dans le cas des amines aliphatiques, la nature du substituant porté par le noyau aromatique de l'alcyne n'a qu'une légère incidence sur les rendements de réaction, et une fois encore, le phényle et le 4-chlorophényle sont mieux tolérés que le 4-fluorophényle (Tableau 14, Entrées 8 et 11 contre 10). Seul le groupement nitro nous a permis d'obtenir les 4-anilinopyrrolopyrimidines attendues comme produit unique de réaction.

Seul l'intermédiaire 4-chloropyrrolopyrimidinique **20** est obtenu lors des réactions en présence de 4-méthyl et 4-méthoxyaniline.

Dans le cas des amines aromatiques, la réaction connaît une certaine limitation, qui dépend essentiellement de la nature des substituants présents sur l'aniline de départ. Ainsi, les substituants de caractère donneur électronique de l'aniline ont un effet négatif sur la réaction d'amination du système hétérocyclique d'où l'obtention du produit intermédiaire de cyclisation (Tableau 14, entrées 14-17), tandis que la présence de substituants attracteurs d'électrons favorise l'amination, effet d'autant plus important avec l'augmentation du caractère électronique attracteur (Tableau 14, entrées 12, 13 et 8-11). A noter également que l'aniline sans aucun substituant sur le noyau aromatique est, certes, capable de réaliser l'amination des chloropyrrolopyrimidines mais avec de faibles rendements (tableau 14, entrées 1-7).

5.3. Mise en évidence des intermédiaires réactionnels

Une étude approfondie de la procédure d'obtention des pyrrolopyrimidines aminées sur le sommet 4 nous a conduit à l'observation de deux types d'intermédiaires de réaction. Le premier après 5 minutes de réaction en présence de pyrrolidine et le second dans les mêmes conditions mais en présence d'aniline (Schéma 83).

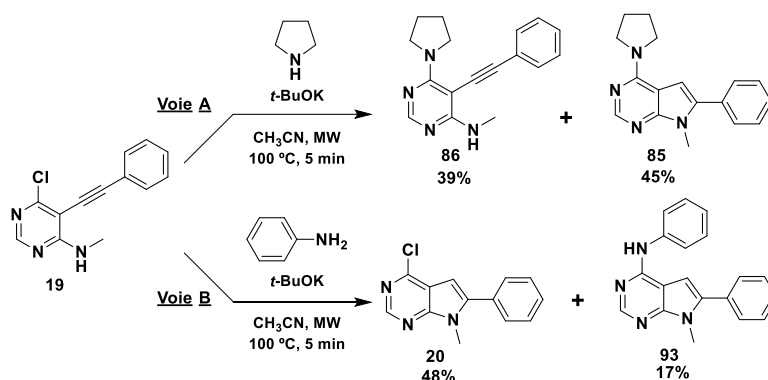


Schéma 83 : Intermédiaires de la réaction de cyclisation en présence d'amines aliphatiques (**voie A**) et aromatiques (**voie B**)

La réaction avec les amines aliphatiques est presque instantanée sauf dans le cas de la pyrrolidine. Nous avons pu isoler les composés **86** et **85**, avec des rendements respectifs de 39 et 45%. L'identification a été effectuée par RMN. Pour l'alcyne **86** le méthyle est un doublet à 3,06 ppm et le H-2 est à 8,17 ppm, alors que pour le bicyclic **85** le méthyle est un singulet à 3,78 ppm, H-2 est à 8,36 ppm avec, en outre, apparition du H-5 à 6,58 ppm.

D'après la **voie A**, la réaction de l'alkynylpyrimidine **19** avec la pyrrolidine en présence de *t*-BuOK sous irradiations micro-ondes pendant 5 minutes à 100 °C débute par la substitution nucléophile aromatique et se poursuit par la cyclisation intramoléculaire.

Dans le cas de l'aniline (**voie B**), le processus est également lent, ainsi après 5 minutes de réaction nous avons pu identifier les deux produits **20** et **93**, obtenus respectivement avec des rendements de 48 et 17%. Il était plus aisé de différencier ces deux molécules, car nous avons déjà la référence du dérivé **20** et que, de surcroît, les deux produits n'ont pas la même masse molaire.

D'après la **voie B**, en présence d'aniline, le processus commence, cette fois, par la cyclisation intramoléculaire, la substitution nucléophile ne se produisant que dans un second temps.

La différence de comportement des alkylamines et anilines dans cette réaction est attribuable aux différentes nucléophilies des amines employées.

La délocalisation de la paire d'électrons libre de l'atome d'azote de l'aniline entraîne un affaiblissement du caractère basique et nucléophile de l'aniline et donc, par suite, une diminution de réactivité par rapport aux alkylamines.¹⁰⁸

¹⁰⁸ (a) T. Kanzian, T. A. Nigst, A. Maier, S. Pichl, H. Mayr. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6379-6385, (b) W. A. Henderson, C. J. Schultz. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4643-4646.

Conclusion et Perspectives

Conclusions

Les recherches menées entre l'Institut de Chimie Organique et Analytique de l'Université d'Orléans et le laboratoire de chimie pharmaceutique de la Faculté de Pharmacie de Barcelone ont permis l'obtention de pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines diversement substituées. La préparation de ces familles de composés a nécessité la mise en œuvre de plusieurs voies de synthèse conduisant aux produits souhaités, avec des rendements satisfaisants.

Le but de ces travaux de thèse était de proposer de nouvelles voies pour accéder à des pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines hautement fonctionnalisées, *via* des synthèses courtes et efficaces.

Dans un premier temps, nous avons étudié la préparation et la réactivité de 7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines. Nous avons pu obtenir l'intermédiaire clé **7** en cinq étapes avec un rendement global de 50%. Toutefois, l'arylation sur le sommet 5 de cette série n'a jamais pu être observée (Schéma 84).

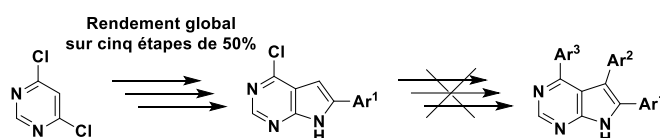


Schéma 84 : Récapitulatif de la série des 7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines

L'utilisation de dichalcogénure ne nous a pas permis non plus de générer les 7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines triarylées.

Vu les résultats obtenus avec les méthodes synthétiques proposées, l'alkylation de l'azote de la partie pyrroloïque semble s'avérer nécessaire pour permettre l'arylation en 5.

Grâce à cette observation, nous avons pu fournir une voie de synthèse efficace pour la synthèse de *N*-méthylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines 4,5,6-triarylées à l'aide de trois réactions de couplage croisé catalysées par le palladium et sous irradiation micro-ondes.

Nous avons pu montrer que l'arylation sur le sommet 5 constituait l'étape limitante de cette méthode. De ce fait, elle a été effectuée en toute fin de synthèse.

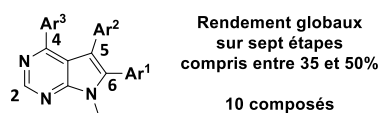


Figure 23 : Récapitulatif de la série des 7-méthylpyrrolo[2,3-d]pyrimidines 4,5,6-triarylées

Les rendements élevés obtenus dans les différentes étapes suggèrent que ce processus est très prometteur pour la synthèse de pyrrolopyrimidines portant trois substituants arylés différents (ou équivalents) (rendements globaux entre 35 et 50% sur 7 étapes). La structure générale des composés synthétisés est représentée Schéma 23.

Cette méthode devrait présenter un intérêt pour la préparation de structures photo-actives, tels que des diodes électroluminescentes organiques (DELo, OLED en anglais) émettant dans le bleu. Le principal défaut de cette technologie étant la courte durée de vie, notamment pour les DELo bleues, de grands efforts sont aujourd'hui déployés dans le but d'améliorer leurs propriétés.¹⁰⁹

Après un examen de la littérature, il est apparu que la position C-2 avait été peu explorée. Ainsi, fort de nos travaux précédents nous avons développé une nouvelle voie de synthèse pour la préparation de *N*-méthylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines arylées cette fois sur les sommets 2, 4 et 6. Sur les deux voies explorées, la plus efficace implique la réaction de Suzuki-Miyaura suivie d'une réaction de Liebeskind-Srogl. Effectivement, cette voie fournit des rendements plus élevés et autorise l'accès à une plus grande variété de molécules que le processus inverse.

Dans ces conditions, une grande diversité de substituants peut être introduite de manière sélective sur les positions C-2 et C-4 de la *N*-méthylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine.

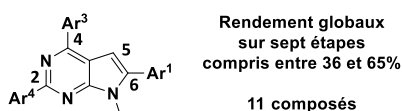


Figure 24 : Résultats de la série 2,4,6-triarylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine

¹⁰⁹ (a) J. Bučevičius, L. Skardziute, J. Dodonova, K. Kazlauskas, G. Bagdziunas, S. Jursenas, S. Tumkevicius. *RSC Adv.* **2015**, 5, 38610-38622, (b) M. Zhu, C. Yang. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 4963-4976.

A noter que, comme pour l'étude précédente, les substituants peuvent être introduits au cours des deux dernières étapes de synthèse, fournissant ainsi une approche efficace pour la constitution d'une librairie de molécules.

Enfin, nous avons développé une nouvelle procédure « one-pot » efficace pour la transformation d'alkynylpyrimidines en 4-alkylamino- ou 4-arylamino- pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines (Schéma 85). Il est intéressant de noter que la nature de l'amine détermine l'ordre des étapes de réaction. Quand les amines aliphatiques sont utilisées, la synthèse s'effectue *via* un déplacement de chlore suivi d'une fermeture de cycle conduisant aux pyrrolopyrimidines avec des rendements allant de modéré à excellents (de 27 à 99%). Par contre, lorsque sont mises en œuvre des amines aromatiques la cyclisation intramoléculaire a lieu en premier.

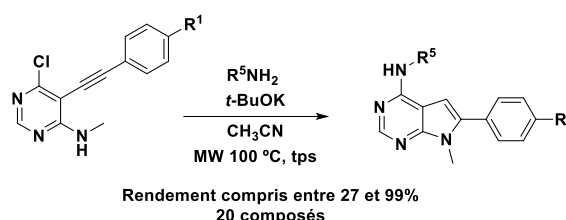


Schéma 85 : Réaction « one-pot » pour obtenir des pyrrolopyrimidines 4-aminées à partir d'alkynylpyrimidines

Cette nouvelle voie démontre que la cyclisation et la substitution des alkynylpyrimidines sont possibles sans l'aide d'une catalyse métallique.

L'utilisation des micro-ondes, à la place de méthodes classiques de chauffage, nous a permis, tout au long de ce travail, de réduire les temps de réaction et même souvent d'augmenter les rendements observés.

Perspectives

La suite de ces travaux consiste d'abord en la poursuite des tests biologiques sur les molécules synthétisées tout au long de cette thèse. Les tests effectués et programmés comprennent les différents essais suivants :

- a) Oncologie : inhibition de K-ras, CDK2 et CDK4
- b) Maladies autoimmunes : inhibition de IL-17
- c) Endocrinologie et infections cardiovasculaires : sécrétion de GLP-1 et inhibition de PCSK9
- d) Infection : Tuberculose
- e) Neurosciences : antagonisme de $\text{Na}_v 1.7$.

Les résultats des activités pharmacologiques permettront éventuellement de réorienter les synthèses si la nécessité s'en fait sentir et ce, dans le but d'optimiser l'activité thérapeutique.

D'un point de vue synthétique, les composés soufrés sur le sommet 5 (composé 8 et analogue *N*-méthylé) n'ayant pu être exploités à ce degré d'oxydation, il est possible d'imaginer d'utiliser plutôt les sulfones, qui pourront subir une réaction de couplage selon des conditions proposées par le groupe de recherche de Julia,¹¹⁰ comme présenté Schéma 86.

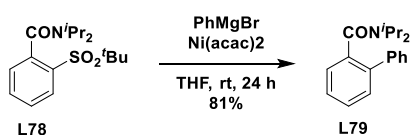


Schéma 86 : Réaction de couplage entre une sulfone aromatique et un organomagnésien catalysée par le Nickel

Plus récemment, Denmark et ses collaborateurs utilisent une catalyse au fer pour fonctionnaliser des sulfones aliphatiques,¹¹¹ ces travaux offrent une alternative au système catalytique proposé par l'équipe de recherche de Julia.

¹¹⁰ (a) J. Clayden, J. J. A. Cooney, M. Julia. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1995**, 7-14, (b) J. Clayden, M. Julia. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1682-1683.

¹¹¹ S. E. Denmark, A. J. Cresswell. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12593-12628.

Dans un second temps, il est possible d'envisager une nouvelle série qui sera *N*-protégée, dans le but de pouvoir en fin de synthèse, libérer les composés *NH* libres. Dans cette optique la protection méthoxyméthyle (MOM), déjà utilisée sur les indoles par le groupe de recherche de Miura¹¹² semble toute indiquée. En effet, dans leurs travaux ils décrivent que la substitution du groupement méthyle par une fonction MOM n'influence que peu le rendement de la réaction (Schéma 87).

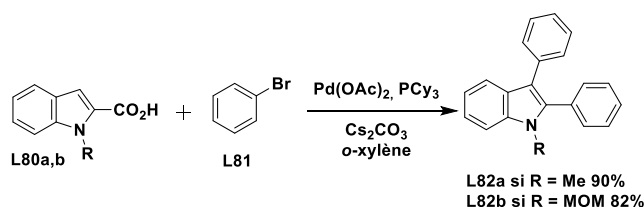


Schéma 87 : Comparaison des réactions de couplage en série indole *N*-méthylée et *N*-protégée

Il serait intéressant de refaire chacun des travaux présentés dans ce manuscrit avec des pyrimidines *N*-protégées par un groupement MOM.

Une dernière approche peut être envisagée avec la mise au point et l'élaboration d'une nouvelle famille de composés substitués, cette fois, sur les positions 2, 5, 6 et 7. En effet, l'introduction sur la position 2 d'un substituant de type 4-pipérazinyl-pyridylamine nous rapproche de la structure du *Palbociclib*,¹¹³ inhibiteur compétitif de CDK4 présentant une intéressante activité antitumorale. Ce produit a été accepté par la FDA (U.S. Food and Drug Administration) en février 2015 et est commercialisé par Pfizer sous le nom d'Ibrance® pour le traitement du cancer du sein en combinaison avec le *Letrozole*.¹¹⁴ La structure indiquée Figure 25 pourrait être préparé comme analogue du *Palbociclib*, les substituants portés par le système hétérobicyclique sur les positions 5 et 6 représentant les premiers points de pharmacomodulation seront étudiés afin de vérifier leur importance quant à l'activité biologique.

¹¹² M. Miyasaka, A. Fukushima, T. Satoh, K. Hirano, M. Miura. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3674-3677.

¹¹³ P. L. Toogood, P. J. Harvey, J. T. Repine, D. J. Sheehan, S. N. VanderWel, H. Zhou, P. R. Keller, D. J. McNamara, D. Sherry, T. Zhu, J. Brodfuehrer, C. Choi, M. R. Barvian, D. W. Fry. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2388-2406.

¹¹⁴ U.S. Food and Drug Administration.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207103s000lbl.pdf

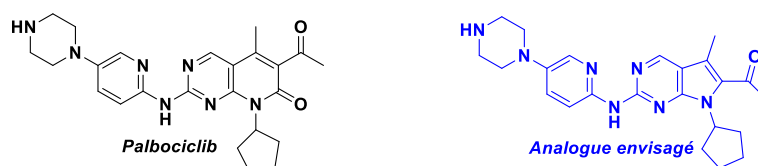


Figure 25 : Analogue du Palbociclib envisagé

Enfin, dans le but d'augmenter la solubilité de nos produits dans les conditions physiologiques, la substitution sur l'azote *N*-7 par des sucres serait une piste à explorer, comme le montrent les études effectuées par les groupes d'André Pichette¹¹⁵ et Peng George Wang.¹¹⁶

¹¹⁵ C. Gauthier, J. Legault, M. Piochon-Gauthier, A. Pichette. *Phytochem. Rev.* **2010**, 10, 521-544.

¹¹⁶ G. Zhang, L. Fang, L. Zhu, J. E. Aimiwu, J. Shen, H. Cheng, M. T. Muller, G. E. Lee, D. Sun, P. G. Wang. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5269-5278.

Partie expérimentale

I. General

Microwave assisted reactions were carried out in a Biotage Initiator Microwave synthesis instrument and the internal temperature was measured by an IR sensor. The reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) analysis using silica gel (60 F254) plates. Compounds were visualized by UV irradiation. Column chromatography was performed with silica gel 60 (230-400 mesh, 0.040-0.063 mm). Melting points (Mp) were obtained on a melting point apparatus with digital thermometer in open capillary tubes and are reported without correction. IR spectra were obtained using FTIR Infrared Spectrophotometer. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded at 250 MHz (^{13}C , 63 MHz), 300 (^{13}C , 75.5 MHz) and 400 MHz (^{13}C , 100 MHz). Chemical shifts (δ_{H}) (multiplicity, coupling constants and integration) are reported in parts per million (ppm) relative to the central peak of the solvent: CDCl_3 (δ , 7.26 (H) and 77.16 (C)), CD_3OD (δ , 3.31 (H) and 49.45 (C)), $\text{DMSO}-d_6$ (δ , 2.49 (H) and 39.51 (C)) as internal standards. The following abbreviations are used for the proton spectra multiplicities: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet; dd = doublet of doublets; dt = doublet of triplets and br, broad signal. Coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz). High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a time-of-flight mass spectrometer fitted with either an electrospray (ESI) or atmospheric pressure ionization (APCI). All reagents were of high quality or were purified before use. Organic solvents were of analytical grade or were purified by standard procedures.

II. General procedure

General Procedure A (Amination): Synthesis of 4-alkylamino-6-chloropyrimidine.

To a solution of dichloropyrimidine (1.0 mmol) in isopropanol (1.0 mL), triethylamine (1.2 mmol) and amine (1.2 mmol) were added. The reaction was stirred at the reflux of isopropanol (or of amine if is inferior) until complete consumption of the starting material as determined by TLC analysis. After cooling, the solvent was removed under vacuo. Water (15 mL) was added and then the mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with NH_4Cl (10 mL). The evaporation of the solvent under reduced pressure gave the crude product, which was purified by silica gel column chromatography.

General Procedure B (Pyrimidine Iodination): Synthesis of 4-alkylamino-5-iodo-6-chloropyrimidine.

A solution of 4-méthylaminopyrimidine (1.0 mmol) and NIS (3.0 mmol) in acetonitrile (2 mL) was transferred to a special microwave tube and irradiated in a microwave oven at 100 °C for 15 minutes. The progress of the reaction was monitored by TLC analysis. After cooling, the solvent was removed. Dichloromethane (20 mL) was added and the organic layer was washed with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (aqueous saturated solution, 2 x 16 mL), and NaOH (10%, 2 x 16 mL). The evaporation of the solvent under reduced pressure gave the crude product, which was purified by silica gel column chromatography or recrystallization.

General Procedure C (Sonogashira coupling) : Synthesis of 4-alkylamino-5-alkynyl-6-chloropyrimidine.

A mixture containing the compound 5-iodopyrimidine (1.0 mmol), alkyne (2.0 mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0.03 mmol), tri(2-furyl)phosphine (0.06 mmol) and CuI (0.04 mmol) in dry THF (1 mL) and dry triethylamine (3.5 mL) was transferred to a special microwave tube and irradiated in a microwave oven at 100 °C for 30 minutes. The progress of the reaction was monitored by TLC. After cooling, the mixture was diluted with NH_4Cl (aqueous saturated solution, 15 mL) and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic phases were dried over MgSO_4 and filtered through Celite®. The evaporation of the solvent under reduced pressure gave the crude product, which was purified by silica gel column chromatography.

General Procedure D (Cyclization): Synthesis of 4-chloro-6-arylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine.

A solution of the alkyne (1.0 mmol) and cesium carbonate (1.0 mmol) in acetonitrile (4.5 mL) was transferred to a special microwave tube and irradiated in a microwave oven at 100 °C for the required time. The progress of the reaction was monitored by TLC. After cooling, the solvent was removed under vacuo. Water (20 mL) was added to the mixture and the crude of reaction was extracted with ethyl acetate (3 x 15 mL). The combined organic phases were washed with Na₂CO₃ (aqueous saturated solution, 15 mL) and brine (15 mL). The evaporation of the solvent under reduced pressure gave the crude product which was directly purified by silica gel column chromatography.

General Procedure E (Suzuki-Miyaura coupling at C-4): Synthesis of 4,6-diarylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine.

Under gas pressure of argon, a mixture of 4-chloropyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (1.0 mmol), boronic acid (1.05 mmol), sodium carbonate (2.0 mmol) and *tetrakis*(triphenylphosphine)palladium (0.02 mmol) in a degassed solvent mixture of DME (3.8 mL) and H₂O (0.6 mL) was transferred to a special microwave tube and irradiated in a microwave oven at 100 °C for 60-90 minutes. The progress of the reaction was monitored by TLC. After cooling, the mixture was diluted with a mixture of brine and water (1:1) (20 mL) and the aqueous solution was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The evaporation of the solvent under reduced pressure gave the crude product, which was purified by silica gel column chromatography.

General Procedure F (Bicycle halogenation): Synthesis of 4,6-diaryl-5-halopyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine.

A solution of the 4,6-diarylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (1.0 mmol) and NXS (1.1 mmol) in acetonitrile (4.5 mL) was transferred to a special microwave tube and irradiated in a microwave oven at 100 °C for 30 minutes. The progress of the reaction was monitored by TLC. After cooling, the solvent was removed under vacuo. Dichloromethane (20 mL) was added and the organic layer was washed with Na₂S₂O₃ (aqueous saturated solution, 2 x 16 mL), and NaOH (10%, 2 x 16 mL). The evaporation of the solvent under reduced pressure gave the crude product, which did not require further purification.

General Procedure G (Suzuki-Miyaura coupling at C-5): Synthesis of 4,5,6-triarylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine.

Under gas pressure of argon, a mixture of 5-iodopyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (1.0 mmol), boronic acid (1.05 mmol), sodium carbonate (2.0 mmol), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (0.05 mmol) in a degassed solvent mixture of DME (3.8 mL) and H₂O (0.6 mL) was transferred to a special microwave tube and irradiated in a microwave oven at 100 °C for 60 minutes. The progress of the reaction was monitored by TLC. After cooling, the mixture was diluted with a mixture of brine and water (1:1) (20 mL); the aqueous solution was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The evaporation of the solvent under reduced pressure gave the crude product. A solution of the previous residue and NIS (1.1 mmol) in acetonitrile (4.5 mL) was transferred to a special microwave tube and irradiated in a microwave oven at 100°C for 30 minutes. The progress of the reaction was monitored by TLC. After cooling, the solvent was removed. Dichloromethane (20 mL) was added and the organic layer was washed with Na₂S₂O₃ (aqueous saturated solution, 2 x 16 mL), and NaOH (10%, 2 x 16 mL). The evaporation of the solvent under reduced pressure gave the crude product, which was purified by silica gel column chromatography.

General Procedure H (Liebeskind-Srogl coupling at C-2): Synthesis of 2,4,6-triarylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine.

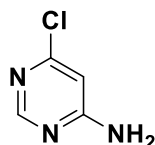
Under gas pressure of argon, a mixture of 2-(methylthio)-4,6-diarylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (1.0 mmol), boronic acid (1.5 mmol), CuMeSal (3.0 mmol) and *tetrakis*(triphenylphosphine)palladium (0.1 mmol) in degassed THF (8.0 mL) and was transferred to a special microwave tube and irradiated in a microwave oven at 100 °C for 60 minutes. The progress of the reaction was monitored by TLC. After cooling, the mixture was diluted with dichloromethane (20 mL) and filtered through Celite®. The evaporation of the solvent under reduced pressure gave the crude product, which was purified by silica gel column chromatography.

General Procedure I (Cyclization with amines): Synthesis of 4-alkyl or 4-arylaminopyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine.

A solution of the alkyne (1.0 mmol), the amine (2.0 mmol) and potassium *tert*butoxide (1.0 mmol) in acetonitrile (10 mL) was transferred to a microwave reaction tube and irradiated in a microwave oven at 100 °C for a time between 5 and 60 minutes. The progress of the reaction was monitored by TLC. After cooling, the solvent was removed under vacuo. A mixture of ethyl acetate and diethylether

(30 mL, 1/1) was added to the mixture and the crude of reaction was washed with water (3 x 10 mL) and brine (10 mL). The evaporation of the solvent under reduced pressure gave the crude product, which was directly purified by silica gel column chromatoghy.

Partie expérimentale : Produits du chapitre 2

4-Amino-6-chloropyrimidine (1)Chemical Formula: C₄H₄ClN₂Molecular Weight: 129.55 g.mol⁻¹**Method 1:**

A suspension of 4,6-dichloropyrimidine (1.00 g, 6.71 mmol) in methanol (7 mL) and 30 % ammonium hydroxide (13.5 mL) was heated at 80 °C in a pressure reactor for 20 h. The solvent was partially removed under reduced pressure. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with NaCl (10 mL). The evaporation of the solvent under reduced pressure gave the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate 3:7) affording **1** as yellow solid in 60% of yield (523.3 mg, 4.04 mmol).

Method 2:

A solution of *N*-(4-methoxybenzyl)-6-chloropyrimidin-4-amine (1.18g, 4.74 mmol) in trifluoroacetic acid (9 mL) was heated at 65 °C for 18 h. After cooling, the solvent was removed under vacuo. Ethyl acetate (20 mL) was added to the mixture and the crude of reaction was washed with 10% NaOH. The evaporation of the solvent under reduced pressure gave the crude product which was directly purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate 2:8) affording **2** as white solid in 91% of yield (560.1 mg, 4.32 mmol).

Mp: 205-207 °C (ethyl acetate) (206-207 °C).¹¹⁷

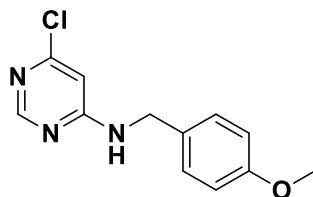
IR (ATR diamond, cm⁻¹) v: 3301, 3120, 2923, 1660, 1578, 1527, 1497, 1408, 1347, 1258, 1223, 1185, 1161, 1084, 987, 923, 830, 764, 751, 706.

¹¹⁷ T. Hirayama, M. Kamada, H. Tsurumi, M. Mimura. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, 24, 26-35.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ , 6.54 (s, 1H, H_5), 8.18 (s, 1H, H_2).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ , 103.1 (CH), 157.9 (CH), 158.3 (Cq), 165.0 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_4\text{H}_5\text{ClN}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 130.0167, found 131.0167.

6-Chloro-4-(4-methoxybenzylamino)pyrimidine (2)Chemical Formula: C₁₂H₁₂ClN₃OMolecular Weight: 249.70 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure A starting from 4,6-dichloropyrimidine (2.00 g, 13.4 mmol) and 4-methoxybenzylamine (2,1 mL, 16,1 mmol). The reaction was stirred at the reflux of isopropanol. The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 7:3) affording **2** as white solid in 95% of yield (3.20 g, 12.8 mmol).

Mp: 128-130 °C (ethyl acetate) (118-120 °C).¹¹⁸

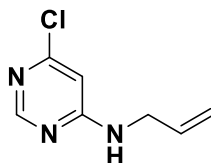
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3223, 3080, 2936, 2870, 1597, 1562, 1508, 1460, 1396, 1346, 1246, 1178, 1090, 1023, 978, 820, 761.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ , 3.79 (s, 3H, CH₃), 4.40 (s, 2H, CH₂), 6.33 (s, 1H, H₅), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-Ar), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-Ar), 8.16 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ , 45.2 (CH₂), 55.4 (CH₃), 114.4 (3CH), 128.9 (2CH), 158.4 (CH+Cq), 159.4 (2Cq), 163.3 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₂H₁₃ClN₃O [M+H]⁺: 250.0742, found 250.0743.

¹¹⁸ M. L. Read, M. Brændvang, P. O. Miranda, L.-L. Gundersen. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3885-3897.

4-Allylamino-6-chloropyrimidine (3)Chemical Formula: $C_7H_8ClN_3$ Molecular Weight: $169.61 \text{ g.mol}^{-1}$ 

The reaction was carried out following the general procedure A starting from 4,6-dichloropyrimidine (1,00 g, 6,72 mmol) and allylamine (0.60 mL, 8.05 mmol). The reaction was heated at 40 °C. The crude product was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/methanol 98:2) affording **3** as white solid in 85% of yield (963.4 mg, 5.68 mmol).

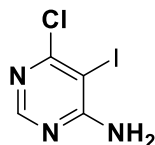
Mp: 78-81 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3234, 3095, 3018, 1598, 1569, 1456, 1389, 1332, 1199, 1094, 985, 914, 867, 770, 745.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ , 3.93 (s, 2H, CH_2), 5.31-5.16 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{alkene}}$), 5.76 (s, 1H, NH), 5.95-5.80 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{alkene}}$), 6.34 (d, $J = 0,6 \text{ Hz}$, 1H, H_5), 8.32 (s, 1H, H_2).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ , 44.0 (CH_2), 102.0 (CH), 117.4 ($\text{CH}_{2\text{alkene}}$), 133.0 ($\text{CH}_{\text{alkene}}$), 158.5 (CH), 160.0 (Cq), 163.5 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for $C_7H_9ClN_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 170.0480, found 170.0479.

4-Amino-6-Chloro-5-iodopyrimidine (4)Chemical Formula: $C_4H_3ClIN_3$ Molecular Weight: 255.44 g.mol⁻¹

A solution of 4-amino-6-chloropyrimidine **1** (533,6 mg, 4,12 mmol) and NIS (1,8533 g, 8,24 mmol) in dimethylformamide (3 mL) was transferred to a special microwave tube and irradiated in a microwave oven at 100 °C for 50 minutes. The progress of the reaction was monitored by TLC analysis. After cooling, the solvent was removed. Water (20 mL) was added to the mixture and the crude of reaction was extracted with ethyl acetate (3 x 15 mL). The combined organic phases were washed with Na₂S₂O₃ (aqueous saturated solution, 2 x 16 mL), and NaOH (10%, 2 x 16 mL). The evaporation of the solvent under reduced pressure gave the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate 7:3) affording **4** as fluffy white solid in 64% of yield (668.2 mg, 2.62 mmol).

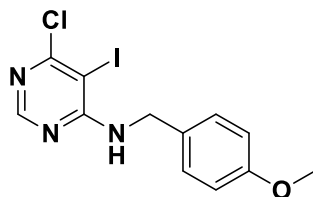
Mp: 189-191 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3309, 3150, 2923, 1644, 1546, 1498, 1348, 1326, 1247, 1182, 1000, 942, 764.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ , 5.73 (s, 2H, NH₂), 8.22 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ , 77.7 (Cq), 157.4 (CH), 163.8 (Cq), 164.3 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₄H₄ClIN₃ [M+H]⁺: 255.9132, found 255.9129.

6-Chloro-5-iodo-4-(4-methoxybenzylamino)pyrimidine (5)Chemical Formula: $C_{12}H_{11}ClN_3O$ Molecular Weight: 375.59 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the procedure used for the synthesis of **4**, starting from 6-chloro-4-(4-methoxybenzylamino)pyrimidine **2**. The crude product was purified by silica gel column chromatography dichloromethane/ethyl acetate 2:8 affording **5** as yellow solid in 10% of yield (15 mg, 0.04 mmol).

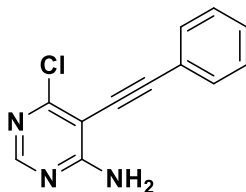
Mp: 91-93 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3346, 2916, 1563, 1509, 1493, 1399, 1242, 1171, 1083, 1000, 807, 761.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ , 3.81 (s, 3H, CH₃), 4.63 (s, 2H, CH₂), 5.84 (s, 1H, NH), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-Ar), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-Ar), 8.27 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ , 46.0 (CH₂), 55.5 (CH₃), 77.5 (Cq), 114.4 (2CH), 129.2 (2CH), 129.7 (Cq), 157.3 (CH), 159.5 (Cq), 162.3 (Cq), 163.6 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for $C_{12}H_{12}ClN_3O$ [M+H]⁺: 375.9708, found 375.9706.

4-Amino-6-Chloro-5-(phenylethynyl)pyrimidine (6)Chemical Formula: $C_{12}H_8ClN_3$ Molecular Weight: 229.67 g.mol⁻¹

Under gas pressure of argon, a solution containing the compound 5-iodopyrimidine **4** (247.3 mg, 0.97 mmol), phenylacetylene (230 μ L, 2.13 mmol), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (72.2 mg, 0.10 mmol) and CuI (38.0 mg, 0.20 mmol) in a mixture of dimethylformamide and triethylamine (1:1), was stirred at room temperature during 5 hours. The progress of the reaction was monitored by TLC. The solvent was partially removed under reduced pressure. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic phases were dried over $MgSO_4$ and filtered through Celite®. The evaporation of the solvent under reduced pressure gave the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/acetone 8:2) affording **6** as white solid in 97% of yield (215.5 mg, 0.94 mmol).

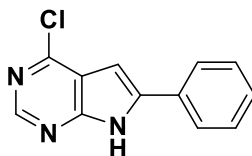
Mp: 143-145 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3467, 3293, 3091, 2362, 1636, 1534, 1477, 1397, 1353, 1248, 1217, 951, 853, 759, 691.

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ , 6.08 (s, 2H, NH_2), 7.45-7.31 (m, 3H, H-Ar), 7.55-7.53 (m, 2H, H-Ar), 8.29 (s, 1H, H_2).

¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ , 79.4 (Cq), 100.9 (Cq), 102.1 (Cq), 121.9 (Cq), 128.7 (2CH), 129.5 (CH), 131.7 (2CH), 156.0 (Cq), 160.3 (Cq), 163.8 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for $C_{12}H_9ClN_3$ $[M+H]^+$: 230.0480, found 230.0480.

4-Chloro-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (7)Chemical Formula: C₁₂H₈ClN₃Molecular Weight: 229.67 g.mol⁻¹

A solution of the alkyne **6** (100 mg, 0.44 mmol), copper iodide (8.3 mg, 4.35.10⁻² mmol) and cesium carbonate (141.9 mg, 0.44 mmol) in dimethylsulfoxide (5 mL) was heated at 80 °C for 5 hours. The progress of the reaction was monitored by TLC. After cooling, water (20 mL) was added to the mixture and the crude of reaction was extracted with ethyl acetate (4 x 15 mL). The combined organic phases were washed with water (3 x 15 mL) and brine (15 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and filtered. The evaporation of the solvent under reduced pressure gave the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/acetone 8:2) affording **7** as orange solid in 100% of yield (99.7 mg, 0.44 mmol).

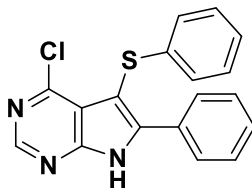
Mp: >300 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) v: 3093, 2924, 1564, 1540, 1451, 1345, 1264, 1233, 1209, 982, 923, 865, 794, 750, 697.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ, 7.10 (s, 1H, H₅), 7.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-Ar), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-Ar), 8.01 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-Ar), 8.59 (s, 1H, H₂), 12.90 (s, H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ, 95.5 (CH), 117.8 (Cq), 125.9 (2CH), 129.0 (2CH), 129.1 (CH), 130.1 (Cq), 140.3 (Cq), 149.8 (Cq), 150.4 (CH), 153.0 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₂H₉ClN₃ [M+H]⁺: 230.0480, found 230.0481.

4-Chloro-6-phenyl-5-(phenylthio)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (8)Chemical Formula: C₁₈H₁₂ClN₃SMolecular Weight: 337.82 g.mol⁻¹

A solution of the alkyne **6** (503.5 mg, 2.19 mmol), 1,2-diphenyldisulfane (359 mg, 1.64 mmol), copper iodide (41.8 mg, 0.22 mmol) and cesium carbonate (714.3 mg, 2.19 mmol) in dimethylsulfoxide (15 mL) was heated at 80 °C for 24 hours. The progress of the reaction was monitored by TLC. After cooling, water (20 mL) was added to the mixture and the crude of reaction was extracted with ethyl acetate (4 x 15 mL). The combined organic phases were washed with water (3 x 15 mL) and brine (15 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and filtered. The evaporation of the solvent under reduced pressure gave the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/acetone 9:1) affording **8** as orange solid in 89% of yield (660.7 mg, 1.96 mmol).

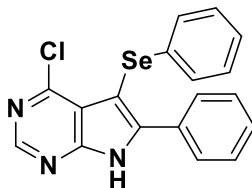
Mp: 223-225 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2953, 1549, 1478, 1441, 1345, 1214, 983, 879, 736, 690, 664.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ , 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-Ar), 7.07-7.13 (m, 1H, H-Ar), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-Ar), 7.49-7.54 (m, 3H, H-Ar), 7.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-Ar), 8.68 (s, 1H, H₂), 13.49 (s, H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ , 95.7 (Cq), 117.4 (Cq), 124.9 (2CH), 125.0 (CH), 128.5 (2CH), 129.1 (2x2CH), 129.7 (CH), 135.5 (Cq), 139.1 (Cq), 146.0 (Cq), 150.6 (Cq), 151.2 (CH), 152.9 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₈H₁₃ClN₃S [M+H]⁺: 338.0513, found 338.0514.

4-Chloro-6-phenyl-5-(phenylselanyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (9)Chemical Formula: C₁₈H₁₂ClN₃SeMolecular Weight: 384.72 g.mol⁻¹

A solution of the alkyne **6** (100 mg, 0.44 mmol), 1,2-diphenyldiselenane (101.9 mg, 0.33 mmol), copper iodide (8.3 mg, 4.35x10⁻² mmol) and cesium carbonate (141.9 mg, 0.44 mmol) in dimethylsulfoxide (5 mL) was heated at 80 °C for 14 hours. The progress of the reaction was monitored by TLC. After cooling, water (20 mL) was added to the mixture and the crude of reaction was extracted with ethyl acetate (4 x 15 mL). The combined organic phases were washed with water (3 x 15 mL) and brine (15 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and filtered. The evaporation of the solvent under reduced pressure gave the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/acetone 9:1) affording **9** as orange solid in 90% of yield (151 mg, 0.39 mmol).

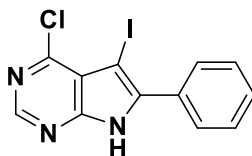
Mp: 220-222 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3074, 2945, 2799, 1545, 1475, 1438, 1211, 977, 877, 776, 735, 688.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ , 7.09-7.16 (m, 3H, H-Ar), 7.15-7.24 (m, 3H, H-Ar), 7.47-7.54 (m, 4H, H-Ar), 7.72-7.79 (m, 2H, H-Ar), 8.67 (s, 1H, H₂), 13.46 (s, H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ , 91.3 (Cq), 118.0 (Cq), 125.7 (CH), 127.6 (2CH), 128.3 (2CH), 129.4 (2CH), 129.6 (CH), 129.7 (2CH), 130.1 (Cq), 134.5 (Cq), 146.2 (Cq), 150.9 (CH), 151.0 (Cq), 153.1 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₈H₁₃ClN₃Se [M+H]⁺: 384.9956, found 384.9955.

4-Chloro-5-iodo-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (10)Chemical Formula: C₁₂H₇ClIN₃Molecular Weight: 355.56 g.mol⁻¹

Under gas pressure of argon, a suspension of 4-chloro-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **7** (200.9 mg, 0.88 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) and *N*-iodosuccinimide (236.2 mg, 1.05 mmol) was stirred at room temperature for 1 h. The resulting solid was filtered, washed with dichloromethane and dried, affording **10** as white solid in 88% of yield (273.7 mg, 0.77 mmol).

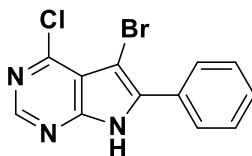
Mp: >300 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3089, 2946, 2808, 1595, 1548, 1476, 1428, 1339, 1254, 1211, 965, 877, 769, 701.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ , 7.50-7.61 (m, 3H, H-Ar), 7.74-7.82 (m, 2H, H-Ar), 8.62 (s, 1H, H₂), 13.32 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ , 52.7 (Cq), 117.3 (Cq), 128.5 (2CH), 129.5 (CH, 2CH), 130.8 (Cq), 141.9 (Cq), 150.4 (CH), 150.7 (Cq), 152.5 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₂H₈ClIN₃ [M+H]⁺: 355.9446, found 355.9443.

5-Bromo-4-chloro-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (11)Chemical Formula: C₁₂H₇BrClN₃Molecular Weight: 308.56 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure F starting from the bicycle **7** (150 mg, 0.42 mmol) affording **11** as beige solid in 89% of yield (595.2 mg, 1.93 mmol).

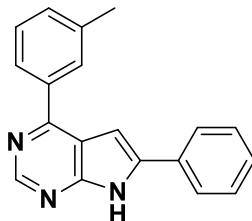
Mp: >300 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3078, 2953, 2808, 1594, 1550, 1478, 1445, 1344, 1213, 975, 879, 773, 702.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ , 7.51-7.60 (m, 3H, H-Ar), 7.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-Ar), 8.64 (s, 1H, H₂), 13.34 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ , 84.0 (Cq), 115.0 (Cq), 128.7 (2CH), 128.9 (2CH), 129.3 (Cq), 129.5 (2CH), 137.8 (Cq), 150.0 (Cq), 150.9 (CH), 151.3 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₂H₈BrClN₃ [M+H]⁺: 307.9585, found 307.9587.

6-Phenyl-4-(*m*-tolyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinepyrimidine (12**)**Chemical Formula: C₁₉H₁₅N₃Molecular Weight: 285.35 g.mol⁻¹

Under gas pressure of argon, a mixture of 4-chloropyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **7** (150 mg, 0.65 mmol), 3-tolylboronic acid (93.2 mg, 0.69 mmol), sodium carbonate (373.8 mg, 1.31 mmol) and *tetrakis*(triphenylphosphine)palladium (15.1 mg, 1.31x10⁻² mmol) in a degased solvent mixture of dioxane (2.46 mL) and H₂O (0.61 mL) was transferred to a special microwave tube and irradiated in a microwave oven at 120 °C for 60 minutes. The progress of the reaction was monitored by TLC. After cooling, the mixture was diluted with a mixture of brine and water (1:1) (20 mL) and the aqueous solution was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The evaporation of the solvent under reduced pressure gave the crude product, which was purified by silica gel column chromatography(dichloromethane/ethyl acetate 5:5) affording **12** as orange solid in 92% of yield (172.1 mg, 0.60 mmol).

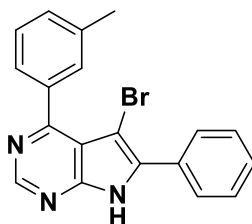
Mp: 252-254 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) v: 3102, 2981, 1576, 1552, 1342, 1268, 1082, 925, 827, 782, 746, 696.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ, 2.47 (s, 3H, CH₃), 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-Ar), 7.41 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H, H-Ar), 7.49 (q, *J* = 7.9 Hz, 3H, H-Ar), 8.06 (q, *J* = 3.3 Hz, 4H, H-Ar), 8.83 (s, 1H, H₂), 12.73 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ, 21.1 (CH₃), 97.1 (CH), 115.8 (Cq), 125.8 (CH, 2CH), 128.7 (2xCH), 128.9 (2CH), 129.0 (CH), 130.6 (CH), 130.7 (Cq), 137.8 (Cq), 138.0 (Cq), 139.6 (Cq), 151.1 (CH), 153.9 (Cq), 155.1 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for $C_{19}H_{16}N_3$ $[M+H]^+$: 286.1339, found 286.1340.

5-Bromo-6-phenyl-4-(*m*-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (13)Chemical Formula: C₁₉H₁₄BrN₃Molecular Weight: 364.25 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure F starting from the 4-arylpyrrolopyrimidine **12** (100 mg, 0.35 mmol) affording **13** as beige solid in 99% of yield (126.0mg, 0.35 mmol).

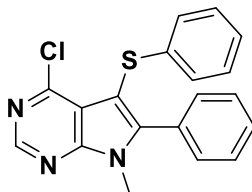
Mp: 250-252 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3093, 2972, 2825, 1599, 1586, 1549, 1487, 1451, 1334, 1262, 901, 778, 766, 702, 693, 680, 663, 651, 624.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ , 2.41 (s, 3H, CH₃), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-Ar), 7.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-Ar), 7.49-7.58 (m, 5H, H-Ar), 7.80-7.88 (m, 2H, H-Ar), 8.87 (s, 1H, H₂), 13.08 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ , 21.0 (CH₃), 84.8 (Cq), 114.8 (Cq), 127.4 (2xCH), 128.6 (2CH), 129.1 (2CH), 129.2 (CH), 129.9 (CH), 130.0 (Cq), 131.0 (CH), 136.4 (Cq), 136.6 (Cq), 137.2 (Cq), 151.2 (CH), 151.5 (Cq), 158.6 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₁₅BrN₃ [M+H]⁺: 364.0444, found 364.0443.

4-Chloro-7-methyl-6-phenyl-5-(phenylthio)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (14)Chemical Formula: C₁₉H₁₄ClN₃SMolecular Weight: 351.85 g.mol⁻¹

To 4-chloro-6-phenyl-5-(phenylthio)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **8** (150 mg, 0.44 mmol) in DMF (5 mL) at 0 °C was added 60% NaH (24.9 mg, 0.62 mmol) portionwise. After H₂ bubbling stopped, iodomethane (135.4 µL, 2.18 mmol) was added dropwise, and then the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After 1 hour, the reaction mixture was poured slowly onto water (30 mL). The crude of reaction was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic phases were washed with brine (3 x 20 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and filtered. The evaporation of the solvent under reduced pressure gave the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane) affording **14** as white solid in 75% of yield (116.7 mg, 0.33 mmol).

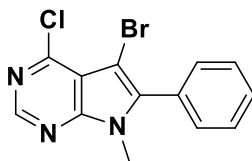
Mp: 201-203 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2920, 2850, 1579, 1540, 1478, 1342, 1214, 1185, 1153, 1083, 1023, 982, 814, 735, 689.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ , 3.81 (s, 3H, NCH₃), 6.98-7.10 (m, 3H, H-Ar), 7.15-7.21 (m, 2H, H-Ar), 7.38-7.43 (m, 2H, H-Ar), 7.46-7.52 (m, 3H, H-Ar), 8.70 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ , 31.0 (NCH₃), 99.9 (Cq), 117.6 (Cq), 125.2 (CH), 126.0 (2CH), 128.7 (2CH), 129.0 (2CH), 130.0 (CH), 130.5 (2CH), 139.7 (Cq), 139.8 (Cq), 148.6 (Cq), 151.3 (CH), 152.5 (Cq), 152.8 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 352.0670, found 352.0668.

5-Bromo-4-chloro-7-methyl-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (15)Chemical Formula: C₁₃H₉ClIN₃Molecular Weight: 322.59 g.mol⁻¹**Method 1:**

To 5-Bromo-4-chloro-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **11** (100 mg, 0.32 mmol) in DMF (4.5 mL) at 0 °C was added 60% NaH (18.1 mg, 0.45 mmol) portionwise. After H₂ bubbling stopped, iodomethane (100 µL, 1.60 mmol) was added dropwise, and then the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After 1 hour, the reaction mixture was poured slowly onto water (30 mL). The crude of reaction was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic phases were washed with brine (3 x 20 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and filtered. The evaporation of the solvent under reduced pressure gave the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane) affording **15** as white solid in 64% of yield (66.4 mg, 0.21 mmol).

Method 2:

The reaction was carried out following the general procedure F starting from the 4-arylpyrrolopyrimidine **20** (750 mg, 3.08 mmol) affording **15** as yellow solid in 87% of yield (874.6 mg, 2.71 mmol).

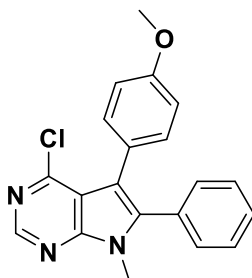
Mp: 168-170 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3059, 2931, 1582, 1544, 1488, 1468, 1436, 1347, 1221, 1174, 1152, 1028, 962, 890, 780, 762, 701.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ , 3.75 (s, 3H, NCH₃), 7.47-7.58 (m, 5H, H-Ar), 8.66 (s, 1H, H₂).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ , 30.9 (NCH_3), 87.3 (Cq), 115.3 (Cq), 128.7 (Cq), 129.0 (2CH), 130.0 (CH), 130.6 (2CH), 140.8 (Cq), 150.9 (CH), 151.3 (Cq), 151.8 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrClN}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 321.9741, found 321.9742.

4-Chloro-5-(4-methoxyphenyl)-7-methyl-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (16)Chemical Formula: C₂₀H₁₆ClN₃OMolecular Weight: 349.82 g.mol⁻¹**Method 1:**

The reaction was carried out following the general procedure G starting from 5-Bromo-4-chloro-7-methyl-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **15** (150 mg, 0.46 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (**10a**: 77.5 mg, 0.51 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone 95:5) affording **16** as white solid in 33% (53.5 mg, 0.15 mmol).

Method 2:

The reaction was carried out following the general procedure G starting from 4-chloro-5-iodo-7-methyl-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **21** (150 mg, 0.41 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (68.4 mg, 0.45 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone 95:5) affording **16** as white solid in 70% of yield (99.2 mg, 0.28 mmol).

Mp: 150-152 °C (acetone).

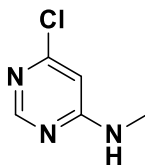
IR (ATR diamond, cm⁻¹) v: 2931, 2836, 1541, 1515, 1479, 1445, 1414, 1286, 1247, 1234, 1220, 1178, 1155, 1124, 1028, 955, 892, 834, 750, 708, 700.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ, 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, NCH₃), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.25-7.34 (m, 2H, H-Ar), 7.36-7.45 (m, 3H, H-Ar), 8.70 (s, 1H, H₂).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ , 33.4 (NCH_3), 55.3 (OCH_3), 113.1 (2CH), 113.9 (Cq), 115.8 (Cq), 124.6 (Cq), 128.6 (2CH), 128.9 (CH), 129.8 (Cq), 130.8 (2CH), 132.9 (2CH), 140.0 (Cq), 150.3 (CH), 151.7 (Cq), 151.8 (Cq), 158.7 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 350.1055, found 350.1055.

Partie expérimentale : Produits du chapitre 3

6-Chloro-4-methylaminopyrimidine (17)Chemical Formula: $C_5H_6ClN_3$ Molecular Weight: $143.57 \text{ g.mol}^{-1}$ 

The reaction was carried out following the general procedure A starting from 4,6-dichloropyrimidine (200 mg, 1.34 mmol) and $\text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl}$ (108.8 mg, 1.61 mmol). The reaction was stirred at the reflux of isopropanol. The crude product was purified by silica gel column chromatography CH_2Cl_2 /ethyl acetate 6:4 affording **17** as white solid in 78% of yield (150.7 mg, 1.05 mmol).

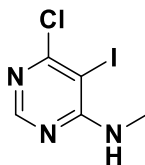
Mp: 136-138 °C (ethyl acetate) (136-138 °C (hexane)⁶¹).

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3246, 3083, 2967, 1619, 1568, 1429, 1384, 1329, 1227, 1143, 1092, 976, 887, 834, 741, 708.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ , 2.92 (d, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 3H, NCH_3), 5.87 (s, 1H, NH), 6.33 (s, 1H, H_5), 8.31 (s, 1H, H_2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ , 28.3 (NCH_3), 99.9 (CH), 158.2 (CH), 159.8 (Cq), 164.0 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_5\text{H}_7\text{ClN}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 144.0323, found 144.0322.

6-Chloro-5-iodo-4-methylaminopyrimidine (18)Chemical Formula: $C_5H_5ClIN_3$ Molecular Weight: 269.47 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure B starting from the pyrimidine **17** (2 g, 13.9 mmol). The crude product was purified by recrystallization from ethanol (20 mL) affording **18** as pale yellow crystals in 87% of yield (3.27 g, 12.1 mmol).

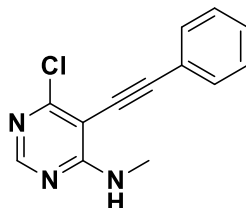
Mp: 146-148 °C (EtOH).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3292, 2936, 1557, 1499, 1389, 1326, 1263, 1237, 1179, 1122, 1080, 1001, 888, 762.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ , 3.06 (d, J = 4.9 Hz, 3H, NCH₃), 5.64 (s, 1H, NH), 8.24 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ , 29.45 (NCH₃), 79.6 (Cq), 157, 3 (CH), 162.2, (Cq), 163.0 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₅H₆ClIN₃ [M+H]⁺: 269.9289, found 269.9291.

6-Chloro-4-methylamino-5-(2-phenylethynyl)pyrimidine (19)Chemical Formula: C₁₃H₁₀ClN₃Molecular Weight: 243.69 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure C starting from the iodinated pyrimidine **18** (1 g, 3.71 mmol) and phenylacetylene (0.82 mL, 7.42 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/CH₂Cl₂/acetone 8:1:1) followed by recrystallization (CH₂Cl₂/pentane) affording **19** as white solid in 93% of yield (842.2 mg, 3.46 mmol).

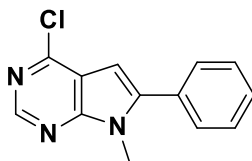
Mp: 113-115 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3397, 1564, 1490.1392, 1274, 1230, 1138, 1088, 906, 848, 749, 684.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ , 3.12 (d, J = 5.0 Hz, 3H, NCH₃), 5.76 (s, 1H, NH), 7.34-7.44 (m, 3H, H-Ar), 7.51-7.60 (m, 2H, H-Ar), 8.35 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ , 28.6 (NCH₃), 79.6 (Cq), 101.0 (Cq), 102.3 (CH), 122.0 (Cq), 128.7 (2CH), 129.5 (CH), 131.8 (2CH), 156.2 (CH), 159.2 (Cq), 163.0 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₃H₁₁ClN₃ [M+H]⁺: 244.0636, found 244.0637.

4-Chloro-7-methyl-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (20)Chemical Formula: C₁₃H₁₀ClN₃Molecular Weight: 243.69 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure D starting from the alkyne **19** (800 mg, 3.28 mmol) and microwave irradiation was applied for 30 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/CH₂Cl₂/acetone 8:1:1) followed by recrystallization (CH₂Cl₂/pentane) affording **20** as pale yellow solid in 99% of yield (795.2 mg, 3.26 mmol).

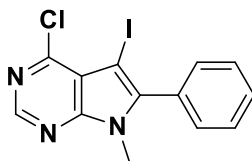
Mp: 151-153 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3741, 2946, 1585, 1541, 1485, 1432, 1405, 1347, 1237, 1184, 1127, 1013, 938, 855, 755, 702.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ , 3.85 (s, 3H, NCH₃), 6.62 (s, 1H, H₅), 7.44-7.58 (m, 5H, H-Ar), 8.64 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ , 30.5 (NCH₃), 98.8 (CH), 117.7 (Cq), 129.0 (2CH), 129.3 (2CH), 129.4 (CH), 130.9 (Cq), 143.4 (Cq), 150.6 (CH), 151.4 (Cq), 152.7 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₃H₁₁ClN₃ [M+H]⁺: 244.0636, found 244.0637.

4-Chloro-5-iodo-7-methyl-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (21)Chemical Formula: C₁₃H₉ClIN₃Molecular Weight: 369.59 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure D starting from the 4-chloropyrimidine **20** (300 mg, 1.23 mmol, 1.0 eq) affording **21** as yellow solid in 96% of yield (435.5 mg, 1.18 mmol).

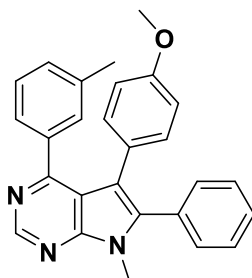
Mp: 203-205 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3744, 3058, 2924, 2854, 1541, 1479, 1434, 1343, 1265, 1217, 1168, 1026, 952, 886, 765, 702.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ , 3.73 (s, 3H, NCH₃), 7.41-7.47 (m, 2H, H-Ar), 7.53-7.58 (m, 3H, H-Ar), 8.64 (s, 1H, H₂).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ , 31.4 (NCH₃), 54.0 (Cq), 117.5 (Cq), 129.0 (2CH), 130.1 (CH), 130.5 (Cq), 130.8 (2CH), 144.8 (Cq), 150.6 (CH), 152.2 (Cq), 152.4 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₃H₁₀ClIN₃ [M+H]⁺: 369.9603, found 369.9604.

5-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-6-phenyl-4-(3-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (22)Chemical Formula: C₂₇H₂₃N₃OMolecular Weight: 405.50 g.mol⁻¹**Method 1:**

The reaction was carried out following the general procedure E starting from the chloro-derivative **16** (100 mg, 0.29 mmol) and 3-tolylboronic acid (40.8 mg, 0.30 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone, 95:5) affording **22** as white solid in 83% of yield (96.9 mg, 0.24 mmol).

Method 2:

The reaction was carried out following the general procedure G starting from the bromo-derivative **28** (80 mg, 0.21 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (33.7mg, 0.22 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone, 95:5) affording **22** as white solid in 72% of yield (61.7 mg, 0.15 mmol).

Method 3:

The reaction was carried out following the general procedure G starting from the iodo-derivative **29** (100 mg, 0.24 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (39.3 mg, 0.26 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone, 95:5) affording **22** as white solid in 88% of yield (83.9 mg, 0.21 mmol and 8% of starting material was recovered).

Mp: 144-146 °C (acetone).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2954, 1614, 1552, 1535, 1514, 1466, 1438, 1413, 1349, 1322, 1287, 1238, 1176, 1134, 1108, 1036, 964, 919, 847, 816, 790, 762, 746.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ , 1.96 (s, 3H, CH₃), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, NCH₃), 6.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 6.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 6.88 (s, 1H, H-Ar), 7.03-7.09 (m, 2H, H-Ar), 7.21-7.27 (m, 1H, H-Ar), 7.35-7.39 (m, 2H, H-Ar), 7.39-7.43 (m, 3H, H-Ar), 8.91 (s, 1H, H₂).

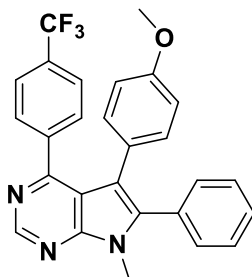
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ , 20.5 (CH₃), 29.6 (NCH₃), 55.0 (OCH₃), 112.9 (2CH), 113.0 (Cq), 114.2 (Cq), 126.1 (Cq), 126.2 (CH), 127.2 (CH), 128.3 (2CH), 128.7 (CH), 129.1 (CH), 130.1 (Cq), 130.8 (CH), 130.9 (2CH), 131.6 (2CH), 136.2 (Cq), 137.0 (Cq), 138.9 (Cq), 150.6 (CH), 151.4 (Cq), 157.6 (Cq), 158.3 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₇H₂₄N₃O [M+H]⁺: 406.1914, found 406.1915.

5-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-6-phenyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (23)

Chemical Formula: $C_{27}H_{20}F_3N_3O$

Molecular Weight: 459.47 g.mol⁻¹



Method 1:

The reaction was carried out following the general procedure G starting from the chloro-derivative **16** (50 mg, 0.14 mmol) and 4-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (28.5 mg, 0.15 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone, 95:5) affording **23** as fluorescent yellow solid in 86% of yield (57.0 mg, 0.12 mmol).

Method 2:

The reaction was carried out following the general procedure G starting from the iodo-derivative **30** (100 mg, 0.21 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (34.9 mg, 0.23 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone 98:2 to 9:1) affording **23** as fluorescent yellow solid in 74% of yield (71.4 mg, 0.16 mmol and 20% of starting material was recovered).

Mp: 198-200 °C (acetone).

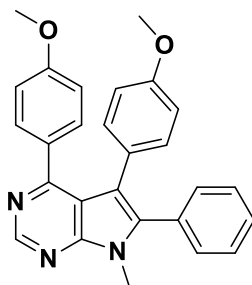
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3038, 2935, 2832, 1612, 1557, 1513, 1484, 1470, 1442, 1406, 1349, 1318, 1290, 1246, 1232, 1172, 1158, 1119, 1104, 1064, 1037, 1017, 953, 926, 895, 846, 804, 780, 763, 748, 734, 703.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, NCH₃), 6.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-Ar), 6.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-Ar), 7.27-7.34 (m, 4H, H-Ar), 7.36-7.40 (m, 5H, H-Ar), 9.03 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ, 30.1 (NCH₃), 55.2 (OCH₃), 113.2 (2CH), 113.8 (Cq), 115.6 (Cq), 124.2 (q, *J* = 273 Hz, Cq), 124.2 (q, *J* = 4 Hz, 2CH), 125.8 (Cq), 128.6 (2CH), 128.9 (CH), 129.9 (2CH), 130.3 (Cq), 130.4 (q, *J* = 32 Hz, Cq), 131.0 (2CH), 131.8 (2CH), 139.5 (Cq), 141.1 (Cq), 151.2 (CH), 152.3 (Cq), 157.7 (Cq), 158.4 (Cq).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ, -62.70 (CF₃).

HRMS (ESI): calcd for C₂₇H₂₁F₃N₃O [M+H]⁺: 460.1631, found 460.1632.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-7-methyl-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (24)Chemical Formula: C₂₇H₂₃N₃O₂Molecular Weight: 421.50 g.mol⁻¹**Method 1:**

The reaction was carried out following the general procedure G starting from the chloro-derivative **16** (50 mg, 0.14 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (22.8 mg, 0.15 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone, 95:5) affording **24** as fluorescent yellow solid in 90% of yield (54.4 mg, 0.13 mmol).

Method 2:

The reaction was carried out following the general procedure G starting from the iodo-derivative **31** (100 mg, 0.23 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (37.9 mg, 0.25 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone 98:2 to 9:1) affording **24** as off-white solid in 92% of yield (87.7 mg, 0.21 mmol and 6% of starting material was recovered).

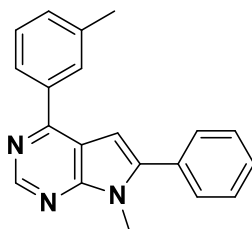
Mp: 172-174 °C (acetone).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) v: 3039, 2923, 2832, 1605, 1552, 1532, 1510, 1455, 1435, 1416, 1347, 1322, 1301, 1289, 1246, 1235, 1173, 1130, 1108, 1034, 954, 927, 892, 842, 804, 783, 768, 704.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, NCH₃), 6.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 6.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.24-7.29 (m, 4H, H-Ar), 7.34-7.39 (m, 3H, H-Ar), 8.98 (s, 1H, H₂).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ , 30.0 (NCH_3), 55.3 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 112.9 (2CH), 113.1 (2CH), 114.2 (Cq), 114.8 (Cq), 126.6 (Cq), 128.5 (2CH), 128.6 (CH), 130.2 (Cq), 130.8 (Cq), 131.2 (2CH), 131.3 (2CH), 132.0 (2CH), 138.8 (Cq), 151.1 (CH), 152.3 (Cq), 158.1 (Cq), 159.0 (Cq), 160.3 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 422.1863, found 422.1864.

7-Methyl-6-phenyl-4-(3-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (25)Chemical Formula: C₂₀H₁₇N₃Molecular Weight: 299.38 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure E starting from the 4-chloropyrimidine **20** (450 mg, 1.85 mmol) and 3-tolylboronic acid (263.6 mg, 1.94 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/ethyl acetate 7:3) affording **25** as pale yellow solid in 91% of yield (507.4 mg, 1.69 mmol).

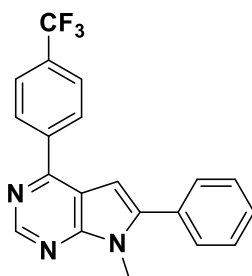
Mp: 109-111 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) v: 3836, 3741, 2922, 1698, 1560, 1490, 1468, 1396, 1343, 1268, 1217, 1078, 1014, 892, 814, 772, 745.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, 2.47 (s, 3H, CH₃), 3.89 (s, 3H, NCH₃), 6.86 (s, 1H, H₅), 7.30-7.32 (m, 1H, H-Ar), 7.40-7.58 (m, 6H, H-Ar), 7.91-8.01 (m, 2H, H-Ar), 8.99 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ, 21.5 (CH₃), 29.9 (NCH₃), 99.8 (CH), 115.8 (Cq), 125.9 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (2CH), 129.1 (CH), 129.2 (2CH), 130.6 (CH), 131.3 (Cq), 138.2 (Cq), 138.4 (Cq), 142.7 (Cq), 151.3 (CH), 153.3 (Cq), 156.8 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₁₈N₃ [M+H]⁺: 300.1495, found 300.1498.

7-Methyl-6-phenyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (26)Chemical Formula: $C_{20}H_{14}F_3N_3$ Molecular Weight: 353.35 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure E starting from the 4-chloropyrimidine **20** (150 mg, 0.62 mmol) and 4-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (122.8 mg, 0.65 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/ethyl acetate 8:2) affording **26** as beige solid in 98% of yield (213.7 mg, 0.60 mmol).

Mp: 137-139 °C (ethyl acetate).

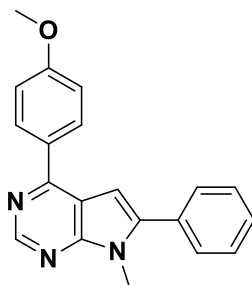
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2960, 2920, 2849, 1736, 1620, 1555, 1493, 1466, 1400, 1327, 1307, 1265, 1219, 1185, 1165, 1103, 1064, 1014, 936, 850, 808, 783, 753, 730, 699.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ , 3.92 (s, 3H, NCH₃), 6.85 (s, 1H, H₅), 7.49-7.57 (m, 5H, H-Ar), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-Ar), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-Ar), 9.02 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ , 30.3 (NCH₃), 99.4 (CH), 116.2 (Cq), 124.2 (q, J = 271 Hz, Cq), 125.8 (q, J = 4 Hz, 2CH), 129.0 (2CH), 129.2 (2CH), 129.3 (2CH), 129.4 (CH), 131.2 (Cq), 131.7 (q, J = 32 Hz, Cq), 141.8 (Cq), 143.8 (Cq), 151.4 (CH), 153.7 (Cq), 154.9 (Cq).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ , -62.68 (CF₃).

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₁₅N₃F₃ [M+H]⁺: 354.1213, found 354.1214.

4-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (27)Chemical Formula: C₂₀H₁₇N₃OMolecular Weight: 315.38 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure E starting from the 4-chloropyrimidine **20** (150 mg, 0.62 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (98.2 mg, 0.65 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/ethyl acetate 6:4) affording **27** as yellow solid in 100% of yield (194.5 mg, 0.62 mmol).

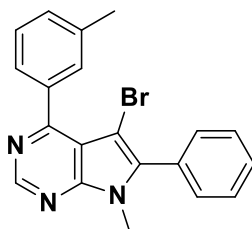
Mp: 174-176 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) v: 3054, 2921, 2845, 1550, 1512, 1439, 1328, 1247, 1172, 1021, 937, 851, 756.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ, 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, NCH₃), 6.87 (s, 1H, H₅), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-Ar), 7.47-7.59 (m, 5H, H-Ar), 8.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-Ar), 8.96 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ, 30.1 (NCH₃), 55.8 (OCH₃), 100.0 (CH), 114.3 (2CH), 115.4 (Cq), 128.9 (2CH), 129.0 (CH), 129.3 (2CH), 130.4 (2CH), 131.0 (Cq), 131.6 (Cq), 142.6 (Cq), 151.4 (CH), 153.4 (Cq), 160.6 (Cq), 161.3 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₁₈N₃O [M+H]⁺: 316.1444, found 316.1447.

5-Bromo-7-methyl-6-phenyl-4-(*m*-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (28)Chemical Formula: C₂₀H₁₆BrN₃Molecular Weight: 378.27 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure F starting from the diaryl pyrimidine **25** (405.6 mg, 1.35 mmol) affording **28** as beige solid in 99% of yield (505.6 mg, 1.34 mmol).

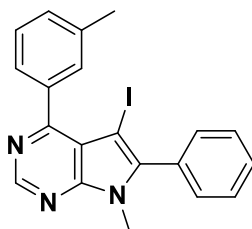
Mp: 150-152 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3049, 2921, 1550, 1441, 1335, 1184, 965, 792, 763, 704.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ , 2.45 (s, 3H, CH₃), 3.77 (s, 3H, NCH₃), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-Ar), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H-Ar), 7.47-7.56 (m, 5H, H-Ar), 7.58-7.63 (m, 2H, H-Ar), 8.99 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ , 21.6 (CH₃), 30.5 (NCH₃), 87.8 (Cq), 114.9 (Cq), 127.7 (CH), 127.9 (CH), 128.8 (2CH), 129.5 (Cq), 129.7 (CH), 130.4 (CH), 130.7 (2CH), 131.2 (CH), 136.4 (Cq), 137.4 (Cq), 140.4 (Cq), 151.3 (CH), 151.6 (Cq), 159.7 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₁₆BrN₃ [M+H]⁺: 378.0600, found 378.0601.

5-Iodo-7-methyl-6-phenyl-4-(3-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (29)Chemical Formula: $C_{20}H_{16}IN_3$ Molecular Weight: 425.27 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure F starting from the diaryl pyrimidine **25** (500 mg, 1.67 mmol) affording **29** as yellow solid in 100% of yield (710.0 mg, 1.67 mmol).

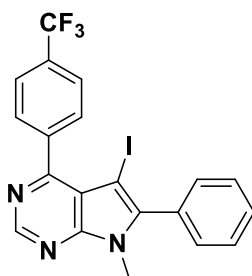
Mp: 188-190 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3045, 2913, 1547, 1439, 1402, 1330, 1254, 1182, 1088, 1020, 958, 915, 783, 764, 708, 682.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ , 2.45 (s, 3H, CH₃), 3.77 (s, 3H, NCH₃), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-Ar), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-Ar), 7.43-7.47 (m, 2H, H-Ar), 7.49-7.61 (m, 5H, H-Ar), 8.98 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ , 21.6 (CH₃), 30.9 (NCH₃), 55.2 (Cq), 117.3 (Cq), 127.7 (CH), 128.2 (CH), 128.8 (2CH), 129.7 (CH), 130.3 (CH), 130.9 (2CH), 131.3 (Cq), 131.8 (CH), 135.8 (Cq), 137.3 (Cq), 144.5 (Cq), 151.1 (CH), 152.5 (Cq), 160.5 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for $C_{20}H_{17}IN_3$ [M+H]⁺: 426.0462, found 426.0463.

5-Iodo-7-methyl-6-phenyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2.3-d]pyrimidine (30)Chemical Formula: C₂₀H₁₃F₃IN₃Molecular Weight: 479.24 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure F starting from the diaryl pyrimidine **26** (150 mg, 0.42 mmol) affording **30** as beige solid in 99% of yield (202.4 mg, 0.42 mmol).

Mp: 198-200 °C (ethyl acetate).

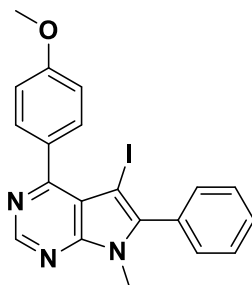
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2922, 2852, 1733, 1557, 1476, 1440, 1400, 1325, 1244, 1155, 1117, 1107, 1062, 1017, 948, 885, 843, 799, 762.704.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ , 3.79 (s, 3H, NCH₃), 7.41-7.48 (m, 2H, H-Ar), 7.51-7.59 (m, 3H, H-Ar), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-Ar), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-Ar), 8.99 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ , 30.9 (NCH₃), 54.4 (Cq), 117.4 (Cq), 124.2 (q, J = 272 Hz, Cq), 124.6 (q, J = 4 Hz, 2CH), 128.8 (2CH), 129.8 (CH), 130.7 (2CH), 130.8 (Cq), 131.3 (2CH), 131.4 (q, J = 32 Hz, Cq), 139.4 (d, J = 1 Hz, Cq), 145.0 (Cq), 151.0 (CH), 152.5 (Cq), 158.5 (Cq).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ , -62.52 (CF₃).

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₁₄F₃IN₃ [M+H]⁺: 480.0179, found 480.0180.

5-Iodo-4-(4-methoxyphenyl)-7-methyl-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (31)Chemical Formula: C₂₀H₁₆IN₃OMolecular Weight: 441.27 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure F starting from the diaryl pyrimidine **27** (150 mg, 0.48 mmol) affording **31** as yellow solid in 100% of yield (209.1 mg, 0.48 mmol).

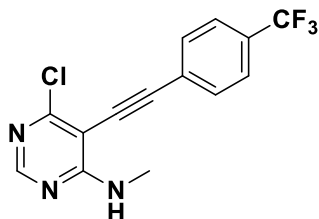
Mp: 196-198 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2921, 2849, 1608, 1556, 1513, 1439, 1321, 1293, 1243, 1174, 1025, 951, 885, 833, 797, 764, 739, 704.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ , 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, NCH₃), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.41-7.49 (m, 2H, H-Ar), 7.50-7.58 (m, 3H, H-Ar), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 8.96 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ , 31.0 (NCH₃), 55.4 (Cq), 55.5 (OCH₃), 113.2 (2CH), 117.2 (Cq), 128.5 (Cq), 128.8 (2CH), 129.7 (CH), 130.9 (2CH), 131.3 (Cq), 132.7 (2CH), 144.4 (Cq), 151.1 (CH), 152.6 (Cq), 160.0 (Cq), 161.0 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₁₇IN₃O [M+H]⁺: 442.0411, found 442.0412.

6-Chloro-4-methylamino-5-(2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)pyrimidine (32)Chemical Formula: $C_{13}H_9ClF_3N_3$ Molecular Weight: 261.68 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure C starting from the iodinated pyrimidine **18** (150 mg, 0.56 mmol) and 1-ethynyl-4-(trifluoromethylbenzene) (0.2 mL, 1.11 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/CH₂Cl₂/acetone 8:1:1) followed by recrystallization (CH₂Cl₂/pentane) affording **32** as pale yellow solid in 99% of yield (172.7 mg, 0.55 mmol).

Mp: 107-109 °C (pentane).

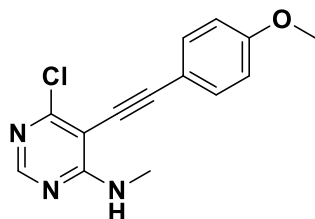
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3360, 2925, 1562.1509, 1396, 1322, 1276, 1228, 1167, 1090, 1064, 903, 836, 781, 736.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ , 3.13 (d, J = 5.0 Hz, 3H, NCH₃), 5.73 (s, 1H, NH), 7.64 (s, 4H, H-Ar), 8.37 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ , 28.6 (NCH₃), 81.9 (Cq), 100.3 (Cq), 100.6 (CH), 123.9 (q, J = 272 Hz, Cq), 125.6 (q, J = 4 Hz, 2CH), 125.8 (d, J = 1 Hz, Cq), 131.1 (q, J = 33 Hz, Cq), 132.0 (2CH-Ar), 156.7 (C₂H), 159.8 (C₄N), 163.0 (Cq).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ , -62.94 (CF₃).

HRMS (ESI): calcd for C₁₄H₁₀ClF₃N₃ [M+H]⁺: 312.0510, found 312.0511.

6-Chloro-5-(2-(4-methoxyphenyl)ethynyl)-4-methylaminopyrimidine (33)Chemical Formula: $C_{14}H_{12}ClN_3O$ Molecular Weight: 273.72 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure C starting from the iodinated pyrimidine **18** (150 mg, 0.56 mmol) and 1-ethynyl-4-methoxybenzene (147.1 mg, 1.11 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/CH₂Cl₂/acetone 70:15:15) followed by recrystallization (CH₂Cl₂/pentane) affording **33** as white solid in 94% of yield (143.8 mg, 0.53 mmol).

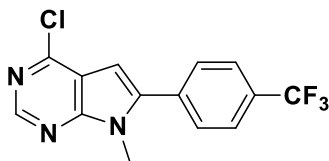
Mp: 131-133 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3312, 2927, 2202, 1564, 1504, 1460, 1388, 1352, 1278, 1251, 1170, 1137.1086, 1031, 902, 831, 779, 731.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ , 3.11 (d, J = 5.0, 3H, NCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 5.75 (s, 1H, NH), 6.90 (d, J = 8.7, 2H, H-Ar), 7.48 (d, J = 8.7, 2H, H-Ar), 8.33 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ , 28.5 (NCH₃), 55.5 (OCH₃), 78.3 (Cq), 101.3 (Cq), 102.5 (CH), 114.0 (Cq), 114.3 (2CH), 133.3 (2CH), 156.0 (CH), 158.9 (Cq), 160.6 (Cq), 162.9 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₄H₁₃ClN₃O [M+H]⁺: 274.0742, found 274.0743.

4-Chloro-7-methyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (34)Chemical Formula: C₁₃H₉ClF₃N₃Molecular Weight: 261.68 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure D starting from the alkyne **32** (296.6 mg, 0.95 mmol) and microwave irradiation was applied for 30 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/CH₂Cl₂/acetone 8:1:1) followed by recrystallization (CH₂Cl₂/pentane) affording **34** as yellow solid in 98% of yield (290.6 mg, 0.93 mmol).

Mp: 167-169 °C (pentane).

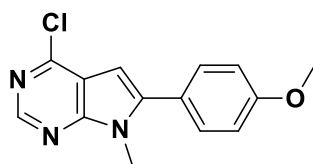
IR (ATR diamond, cm⁻¹) v: 3743, 2927, 1583, 1544, 1502, 1475, 1447, 1411, 1319, 1262, 1235, 1168, 1119, 1065, 1013, 944, 859, 804, 774, 745, 713.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, 3.87 (s, 3H, NCH₃), 6.70 (s, 1H, H₅), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-Ar), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-Ar), 8.68 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ, 30.6 (NCH₃), 99.9 (CH), 117.6 (Cq), 124.0 (q, *J* = 272.3, Cq), 126.1 (q, *J* = 4 Hz, 2CH), 129.6 (2CH), 131.4 (q, *J* = 33 Hz, Cq), 134.5 (q, *J* = 1Hz, Cq), 141.5 (CH), 152.0 (Cq), 152.9 (Cq).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ, -62.80 (CF₃).

HRMS (ESI): calcd for C₁₄H₁₀ClF₃N₃ [M+H]⁺: 312.0510, found 312.0513.

4-Chloro-6-(4-methoxyphenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (35)Chemical Formula: C₁₄H₁₂ClN₃OMolecular Weight: 273.72 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure D starting from the alkyne **33** (267.6 mg, 0.98 mmol) and microwave irradiation was applied for 90 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/CH₂Cl₂/acetone 8:1:1) followed by recrystallisation (CH₂Cl₂/pentane) affording **35** as pale yellow solid in 95% of yield (254.2 mg, 0.93 mmol).

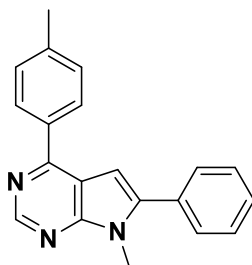
Mp: 134-136 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3838, 3744, 2950, 1613, 1590, 1544, 1492, 1348, 1291, 1244, 1174, 1133, 1034, 940, 839, 805, 772, 741, 706.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ , 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, NCH₃), 6.56 (s, 1H, H₅), 7.00-7.07 (m, 2H, H-Ar), 7.43-7.50 (m, 2H, H-Ar), 8.63 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ , 30.5 (NCH₃), 55.6 (OCH₃), 98.1 (CH), 114.5 (2CH), 117.8 (Cq), 123.2 (Cq), 130.7 (2CH), 143.4 (Cq), 150.3 (CH), 151.1 (Cq), 152.7 (Cq), 160.6 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₄H₁₃ClN₃O [M+H]⁺: 274.0742, found 274.0744.

7-Methyl-6-phenyl-4-(4-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (36)Chemical Formula: C₂₀H₁₇N₃Molecular Weight: 299.38 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure E starting from the 4-chloropyrimidine **20** (150 mg, 0.62 mmol) and 4-tolylboronic acid (87.9 mg, 0.65 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/ethyl acetate 8:2) affording **36** as white solid in 96% of yield (178.4 mg, 0.60 mmol).

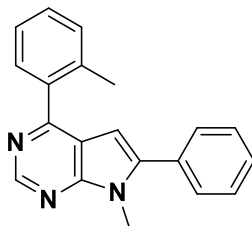
Mp: 94-96 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3052, 2921, 2855, 1732, 1609, 1554, 1443, 1331, 1261, 1180, 1017, 938, 834, 785, 759, 698.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ , 2.42 (s, 3H, CH₃), 3.85 (s, 3H, NCH₃), 6.84 (s, 1H, H₅), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-Ar), 7.48-7.51 (m, 5H, H-Ar), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-Ar), 8.96 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ , 21.6 (CH₃), 30.2 (NCH₃), 100.1 (CH), 115.8 (Cq), 128.9 (2CH) 128.9 (2CH), 129.0 (CH), 129.3 (2CH), 129.6 (2CH), 131.5 (Cq), 135.6 (Cq), 140.3 (Cq), 142.8 (Cq), 151.4 (CH), 153.5 (Cq), 156.8 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₁₈N₃ [M+H]⁺: 300.1495, found 300.1500.

7-Methyl-6-phenyl-4-(2-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (37)Chemical Formula: C₂₀H₁₇N₃Molecular Weight: 299.38 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure E starting from the 4-chloropyrimidine **20** (150 mg, 0.62 mmol) and 2-tolylboronic acid (87.9 mg, 0.65 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/ethyl acetate 8:2) affording **6b** as white solid in 99% of yield (181.7 mg, 0.61 mmol).

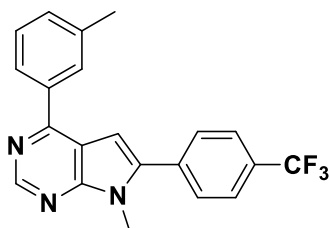
Mp: 104-106 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) v: 2919, 2849, 1738, 1567, 1541, 1491, 1443, 1404, 1370, 1340, 1320, 1261, 1218, 1135, 1011, 935, 865, 787, 757, 748, 727, 699.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ, 2.39 (s, 3H, CH₃), 3.91 (s, 3H, NCH₃), 6.47 (s, 1H, H₅), 7.27-7.40 (m, 3H, H-Ar), 7.44-7.56 (m, 6H, H-Ar), 8.99 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ, 20.3 (CH₃), 30.1 (NCH₃), 99.9 (CH), 117.8 (Cq), 125.8 (CH), 128.9 (2CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (2CH), 129.8 (CH), 131.1 (CH), 131.4 (Cq), 136.6 (Cq), 137.5 (Cq), 142.8 (Cq), 151.1 (CH), 152.9 (Cq), 159.3 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₁₈N₃ [M+H]⁺: 300.1495, found 300.1498.

7-Methyl-4-(3-tolyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (38)Chemical Formula: C₂₁H₁₆F₃N₃Molecular Weight: 367.38 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure E starting from the 4-chloropyrimidine **34** (150 mg, 0.48 mmol) and 3-tolylboronic acid (68.7 mg, 0.51 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/ethyl acetate 8:2) affording **38** as off-white solid in 96% of yield (169.4 mg, 0.46 mmol).

Mp: 109-111 °C (ethyl acetate).

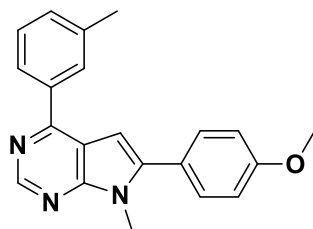
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2921, 2849, 1615, 1551, 1440, 1322, 1160, 1114, 1068, 894, 847, 767, 702.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ , 2.45 (s, 3H, CH₃), 3.87 (s, 3H, NCH₃), 6.89 (s, 1H, H₅), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-Ar), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-Ar), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-Ar), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-Ar), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-Ar), 7.95 (s, 1H, H-Ar), 8.99 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ , 21.7 (CH₃), 30.3 (NCH₃), 101.2 (CH), 115.8 (Cq), 124.0 (q, J = 271 Hz, Cq), 125.9 (q, J = 4 Hz, 2CH), 126.1 (CH), 128.8 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (2CH), 131.0 (q, J = 32 Hz, Cq), 131.1 (CH), 135.1 (Cq), 138.1 (Cq), 138.8 (Cq), 141.1 (Cq), 151.9 (CH), 153.6 (Cq), 157.6 (Cq).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ , -62.73 (CF₃).

HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₁₇N₃F₃ [M+H]⁺: 368.1369, found 368.1371.

6-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-4-(3-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (39)Chemical Formula: C₂₁H₁₉N₃OMolecular Weight: 329.40 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure E starting from the 4-chloropyrimidine **35** (150 mg, 0.55 mmol) and 3-tolylboronic acid (78.2 mg, 0.58 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/ethyl acetate 8:2) affording **39** as off-white solid in 96% of yield (173.9 mg, 0.53 mmol).

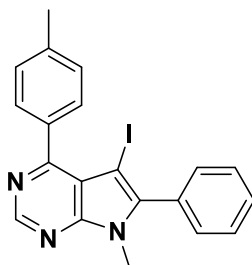
Mp: 95-97 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) v: 2921, 2855, 2153, 1968, 1615, 1558, 1497, 1442, 1339, 1295, 1252, 1173, 1013, 893, 826, 786, 763, 700.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ, 2.59 (s, 3H, CH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, NCH₃), 6.92 (s, 1H, H₅), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-Ar), 7.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-Ar), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 8.04-8.14 (m, 2H, H-Ar), 9.11 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ, 21.7 (CH₃), 30.1 (NCH₃), 55.5 (OCH₃), 99.3 (CH), 114.4 (2CH), 116.0 (Cq), 123.8 (Cq), 126.1 (CH), 128.7 (CH), 129.4 (CH), 130.6 (2CH), 130.8 (CH), 138.4 (Cq), 138.9 (Cq), 142.9 (Cq), 151.2 (CH), 153.3 (Cq), 156.6 (Cq), 160.3 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₂₀N₃O [M+H]⁺: 330.1601, found 330.1602.

5-Iodo-7-methyl-6-phenyl-4-(4-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (40)Chemical Formula: C₂₀H₁₆IN₃Molecular Weight: 425.27 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure F starting from the diaryl pyrimidine **36** (150 mg, 0.50 mmol) affording **40** as off-white solid in 100% of yield (212.3 mg, 0.50 mmol).

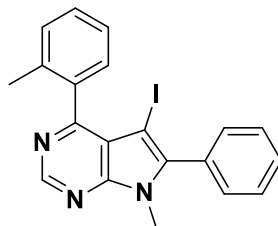
Mp: 204-206 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2960, 2923, 2849, 1612, 1557, 1513, 1480, 1459, 1441, 1335, 1287, 1243, 1224, 1177, 1033, 953, 827, 764, 703.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ , 2.45 (s, 3H, CH₃), 3.77 (s, 3H, NCH₃), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.39-7.49 (m, 2H, H-Ar), 7.52-7.55 (m, 3H, H-Ar), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-Ar), 8.97 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ , 21.7 (CH₃), 31.0 (NCH₃), 55.2 (Cq), 117.3 (Cq), 128.5 (2CH), 128.8 (2CH), 129.7 (CH), 130.9 (2CH), 131.1 (2CH), 131.3 (Cq), 133.2 (Cq), 139.6 (Cq), 144.4 (Cq), 151.1 (CH), 152.5 (Cq), 160.5 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₁₇IN₃ [M+H]⁺: 426.0462, found 426.0463.

5-Iodo-7-methyl-6-phenyl-4-(2-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (41)Chemical Formula: $C_{20}H_{16}IN_3$ Molecular Weight: 425.27 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure F starting from the diaryl pyrimidine **37** (150 mg, 0.5 mmol) affording **41** as yellow solid in 99% of yield (211.5 mg, 0.50 mmol).

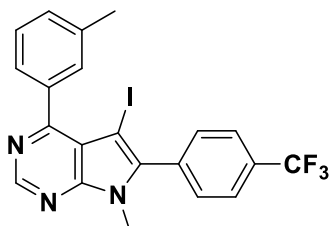
Mp: 185-187 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2917, 2849, 1736, 1552, 1438, 1403, 1334, 1242, 1176, 1120, 1089, 951, 887, 796, 765, 725, 701.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ , 2.16 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, NCH₃), 7.30-7.32 (m, 3H, H-Ar), 7.37-7.41 (m, 1H, H-Ar), 7.43-7.46 (m, 2H, H-Ar), 7.50-7.54 (m, 3H, H-Ar), 8.98 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ , 20.3 (CH₃), 30.9 (NCH₃), 54.9 (Cq), 118.2 (Cq), 125.3 (CH), 128.8 (2CH), 129.7 (CH), 129.9 (CH), 130.0 (CH), 130.8 (2CH), 130.9 (CH), 135.7 (Cq), 136.6 (Cq), 142.8 (Cq), 136.9 (Cq), 151.3 (CH), 152.0 (Cq), 162.2 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for $C_{20}H_{17}IN_3$ [M+H]⁺: 426.0462, found 426.0463.

5-Iodo-7-methyl-4-(3-tolyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (42)Chemical Formula: $C_{21}H_{15}F_3IN_3$ Molecular Weight: 493.27 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure F starting from the diaryl pyrimidine **38** (150 mg, 0.41 mmol) affording **42** as beige solid in 100% of yield (201.2 mg, 0.41 mmol).

Mp: 137-139 °C (ethyl acetate).

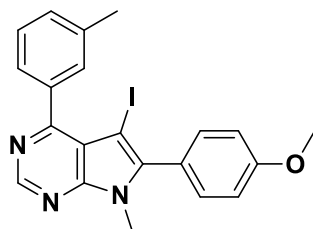
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2923, 2855, 1736, 1555, 1447, 1407, 1320, 1251, 1163, 1127, 1067, 1017, 964, 911, 855, 791, 709.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ , 2.46 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, NCH₃), 7.31-7.36 (m, 1H, H-Ar), 7.38-7.45 (m, 1H, H-Ar), 7.51-7.57 (m, 2H, H-Ar), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-Ar), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-Ar), 9.01 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ , 21.5 (CH₃), 30.9 (NCH₃), 55.8 (Cq), 117.1 (Cq), 123.8 (q, J = 274 Hz, Cq), 125.7 (q, J = 4 Hz, 2CH), 127.7 (2CH), 128.0 (CH), 130.4 (2CH), 131.4 (2CH), 131.6 (CH), 131.7 (q, J = 33 Hz, Cq), 134.8 (q, J = 1 Hz, Cq), 135.3 (Cq), 137.3 (Cq), 142.7 (Cq), 151.2 (CH), 152.5 (Cq), 160.8 (Cq).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ , -62.82 (CF₃).

HRMS (ESI): calcd. for $C_{21}H_{16}F_3IN_3$ [M+H]⁺: 494.0336, found 494.0335.

5-Iodo-6-(4-methoxyphenyl)-7-methyl-4-(3-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (43)Chemical Formula: C₂₁H₁₈IN₃OMolecular Weight: 455.30 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure F starting from the diaryl pyrimidine **39** (150 mg, 0.46 mmol) affording **43** as yellow solid in 100% of yield (207.3 mg, 0.46 mmol).

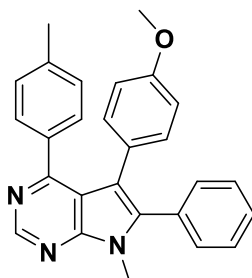
Mp: 179-181 °C (acetone).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2955, 2918, 2849, 1736, 1609, 1559, 1533, 1467, 1446, 1414, 1289, 1243, 1173, 1021, 954, 837, 782, 711.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ , 2.45 (s, 3H, CH₃), 3.77 (s, 3H, NCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.28-7.34 (m, 1H, H-Ar), 7.35-7.43 (m, 3H, H-Ar), 7.52-7.55 (m, 2H, H-Ar), 8.96 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ , 21.6 (CH₃), 30.9 (NCH₃), 55.2 (Cq), 55.5 (OCH₃), 114.2 (2CH), 117.3 (Cq), 123.2 (Cq), 127.7 (CH), 128.2 (CH), 130.2 (CH), 131.8 (CH), 132.3 (2CH), 135.9 (Cq), 137.3 (Cq), 144.5 (Cq), 150.9 (CH), 152.5 (Cq), 160.2 (Cq), 160.6 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₁₉IN₃O [M+H]⁺: 456.0567, found 456.0566.

5-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-6-phenyl-4-(4-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (44)Chemical Formula: C₂₇H₂₃N₃OMolecular Weight: 405.50 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure G starting from the iodo-derivative **40** (100 mg, 0.24 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (39.3 mg, 0.26 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone 98:2 to 9:1) affording **44** as beige solid in 65% of yield (61.9 mg, 0.15 mmol and 29% of starting material was recovered).

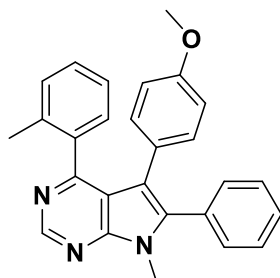
Mp: 157-159 °C (acetone).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) v: 2917, 2849, 1550, 1532, 1510, 1462, 1440, 1418, 1346, 1321, 1290, 1237, 1174, 1132, 1110, 1035, 953, 892, 831, 800, 783, 767, 713, 704.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ, 2.27 (s, 3H, CH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, NCH₃), 6.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-Ar), 6.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-Ar), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-Ar), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-Ar), 7.25-7.29 (m, 2H, H-Ar), 7.32-7.45 (m, 3H, H-Ar), 9.00 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ, 21.4 (CH₃), 29.9 (NCH₃), 55.3 (OCH₃), 113.0 (2CH), 114.2 (Cq), 115.0 (Cq), 126.4 (Cq), 128.0 (2CH), 128.5 (CH), 128.6 (2CH), 129.6 (2CH), 130.7 (Cq), 131.1 (2CH), 131.9 (2CH), 134.7 (Cq), 138.5 (Cq), 138.9 (Cq), 151.0 (CH), 152.2 (Cq), 158.0 (Cq), 159.4 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₇H₂₄N₃O [M+H]⁺: 406.1914, found 406.1916.

5-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-6-phenyl-4-(2-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (45)Chemical Formula: C₂₇H₂₃N₃OMolecular Weight: 405.50 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure G starting from the iodo-derivative **41** (100 mg, 0.24 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (39.3 mg, 0.26 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone 98:2 to 9:1) affording **45** as beige solid in 94% of yield (89.5 mg, 0.22 mmol and 5% of starting material was recovered).

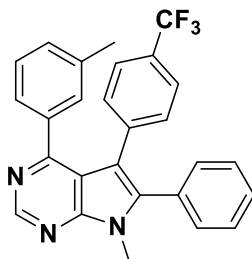
Mp: 186-188 °C (acetone).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) v: 3060, 2997, 2931, 1609, 1559, 1513, 1415, 1349, 1319, 1287, 1243, 1224, 1179, 1121, 1033, 953, 894, 837, 809, 774, 763, 729, 701.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, 1.99 (s, 3H, CH₃), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, NCH₃), 6.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-Ar), 6.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-Ar), 6.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-Ar), 7.01 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-Ar), 7.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-Ar), 7.26-7.28 (m, 2H, H-Ar), 7.34-7.36 (m, 3H, H-Ar), 9.00 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ, 19.8 (CH₃), 30.0 (NCH₃), 55.2 (OCH₃), 112.7 (2CH), 114.4 (Cq), 116.3 (Cq), 125.1 (CH), 125.2 (Cq), 128.3 (CH), 128.6 (2CH), 128.7 (CH), 129.4 (CH), 129.7 (CH), 130.6 (Cq), 131.1 (2CH), 131.5 (2CH), 135.8 (Cq), 137.7 (Cq), 138.9 (Cq), 151.1 (CH), 151.8 (Cq), 157.7 (Cq), 160.1 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₇H₂₄N₃O [M+H]⁺: 406.1914, found 406.1913.

7-Methyl-6-phenyl-4-(3-tolyl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (46)Chemical Formula: $C_{27}H_{20}F_3N_3$ Molecular Weight: 443.47 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure G starting from the iodo-derivative **29** (100 mg, 0.24 mmol) and 4-trifluoromethylphenylboronic acid (49.1 mg, 0.26 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone 97.5:2.5 to 9:1) affording **46** as beige solid in 67% of yield (69.8 mg, 0.16 mmol and 29% of starting material was recovered).

Mp: 199-201 °C (acetone).

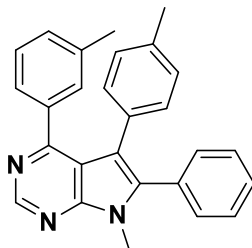
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3043, 2921, 2847, 1618, 1556, 1538, 1438, 1409, 1348, 1323, 1238, 1161, 1115, 1106, 1064, 1023, 962, 919, 856, 825, 789, 760, 711, 697.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ , 1.98 (s, 3H, CH₃), 3.84 (s, 3H, NCH₃), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-Ar), 6.90 (s, 1H, H-Ar), 7.04 (d, J = 6.5 Hz, 2H, H-Ar), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-Ar), 7.22 (d, J = 6.5 Hz, 1H, H-Ar), 7.24-7.28 (m, 2H, H-Ar), 7.39-7.41 (m, 3H, H-Ar), 9.04 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ , 20.9 (CH₃), 30.1 (NCH₃), 113.2 (Cq), 114.7 (Cq), 124.2 (q, J = 4 Hz, 2CH), 124.4 (q, J = 273 Hz, Cq), 126.4 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (q, J = 32 Hz, Cq), 128.4 (Cq), 128.8 (2CH), 129.2 (CH), 129.8 (CH), 130.0 (Cq), 130.9 (CH), 131.0 (2CH), 131.1 (2CH), 137.3 (Cq), 138.1 (Cq), 139.8 (Cq), 151.5 (CH), 152.4 (Cq), 159.6 (Cq).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ , -62.55 (CF₃).

HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 444.1682, found 444.1683.

7-Methyl-6-phenyl-4-(3-tolyl)-5-(4-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (47)Chemical Formula: $C_{27}H_{23}N_3$ Molecular Weight: 389.50 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure G starting from the iodo-derivative **29** (100 mg, 0.24 mmol) and 4-tolylboronic acid (35.2 mg, 0.26 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone 98:2 to 9:1) affording **47** as dark-beige solid in 71% of yield (64.8 mg, 0.17 mmol and 26% of starting material was recovered).

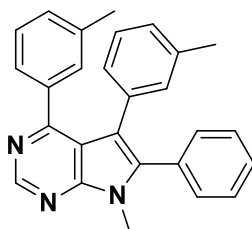
Mp: 204-206 °C (acetone).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) v: 3034, 2917, 2849, 1737, 1553, 1537, 1516, 1436, 1413, 1348, 1320, 1273, 1238, 1210, 1177, 1130, 1026, 962, 918, 892, 845, 816, 788, 763, 743, 710, 698.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ, 2.00 (s, 3H, CH₃), 2.21 (s, 3H, CH₃), 3.82 (s, 3H, NCH₃), 6.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-Ar), 6.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-Ar), 6.92-7.08 (m, 3H, H-Ar), 7.24-7.31 (m, 3H, H-Ar), 7.33-7.40 (m, 3H, H-Ar), 9.01 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ, 21.2 (CH₃), 21.4 (CH₃), 30.3 (NCH₃), 114.8 (Cq), 115.2 (Cq), 126.8 (CH), 127.7 (CH), 128.3 (2CH), 128.7 (2CH), 128.8 (CH), 129.6 (CH), 130.9 (Cq), 131.0 (2CH), 131.2 (Cq), 131.3 (2CH), 131.4 (CH), 135.8 (Cq), 137.1 (Cq), 137.5 (Cq), 139.2 (Cq), 151.2 (CH), 152.5 (Cq), 159.7 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₇H₂₄N₃ [M+H]⁺: 390.1965, found 390.1964.

7-Methyl-6-phenyl-4,5-bis-(3-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (48)Chemical Formula: $C_{27}H_{23}N_3$ Molecular Weight: 389.50 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure G starting from the iodo-derivative **29** (100 mg, 0.24 mmol) and *m*-tolylboronic acid (35.2 mg, 0.26 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone 98:2 to 9:1) affording **48** as white solid in 76% of yield (69.6 mg, 0.18 mmol and 22% of starting material was recovered).

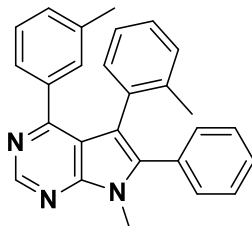
Mp: 151-153 °C (acetone).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3028, 2919, 2847, 1557, 1538, 1492, 1463, 1441, 1418, 1349, 1324, 1241, 1193, 1166, 1128, 1086, 1025, 1000, 969, 924, 901, 870, 839, 812, 788, 763, 748, 719, 703.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ , 1.93 (s, 3H, CH₃), 2.03 (s, 3H, CH₃), 3.82 (s, 3H, NCH₃), 6.50 (s, 1H, H-Ar), 6.60 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H-Ar), 6.78-6.86 (m, 2H, H-Ar), 7.01-7.04 (m, 3H, H-Ar), 7.21-7.23 (m, 1H, H-Ar), 7.26-7.32 (m, 2H, H-Ar), 7.34-7.39 (m, 3H, H-Ar), 9.02 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ , 21.1 (2CH₃), 30.0 (NCH₃), 114.7 (Cq), 115.0 (Cq), 126.5 (CH), 126.8 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 128.5 (2CH), 128.7 (CH), 129.4 (CH), 130.7 (Cq), 130.9 (CH), 131.1 (2CH), 132.3 (CH), 133.7 (Cq), 136.9 (2Cq), 137.6 (Cq), 139.0 (Cq), 151.1 (CH), 152.3 (Cq), 159.7 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for $C_{27}H_{24}N_3$ [M+H]⁺: 390.1965, found 390.1967.

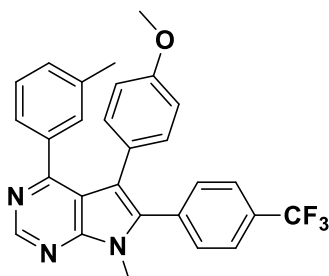
7-Methyl-6-phenyl-4-(3-tolyl)-5-(2-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (49)Chemical Formula: C₂₇H₂₃N₃Molecular Weight: 389.50 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure G starting from the iodo-derivative **29** (100 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq) and 4-tolylboronic acid (35.2 mg, 0.26 mmol, 1.1 eq). The product was purified by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/acetone 98:2 to 9:1) affording 82% of starting material. Product **49** was not observed.

5-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-4-(3-tolyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (50)

Chemical Formula: $C_{28}H_{22}F_3N_3O$

Molecular Weight: 473.50 g.mol⁻¹



The reaction was carried out following the general procedure G starting from the iodo-derivative **42** (150 mg, 0.30 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (50.8 mg, 0.36 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone 95:5) affording **50** as white solid in 59% of yield (84.5 mg, 0.18 mmol and 34% of starting material was recovered).

Mp: 191-193 °C (acetone).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3055, 2955, 2923, 2854, 1708, 1557, 1539, 1514, 1438, 1416, 1349, 1319, 1287, 1243, 1224, 1179, 1120, 1086, 1033, 953, 894, 837, 809, 773, 763, 722, 701.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ , 2.05 (s, 3H, CH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, NCH₃), 6.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 6.96-7.06 (m, 3H, H-Ar), 7.21-7.25 (m, 1H, H-Ar), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-Ar), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-Ar), 9.02 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ , 21.1 (CH₃), 30.2 (NCH₃), 55.3 (OCH₃), 113.3 (2CH), 115.0 (Cq), 115.3 (Cq), 124.0 (q, J = 274 Hz, Cq), 125.5 (q, J = 4 Hz, 2CH), 125.9 (Cq), 126.7 (CH), 127.5 (CH), 129.6 (CH), 130.4 (Cq), 130.7 (Cq), 131.0 (CH), 131.5 (2CH), 131.9 (2CH), 134.6 (q, J = 1 Hz, Cq), 137.1 (Cq), 137.2 (Cq), 151.6 (CH), 152.5 (Cq), 158.3 (Cq), 160.2 (Cq).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ , -62.73 (CF_3).

HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 474.1788, found 474.1787.

Cristallographic Data :

Crystallographic data have been deposited in the Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC number 963176). Copy of these data can be obtained free of charge from the Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK (fax: +44 1223 336 033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk or http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)

a) Crystal Formation

Colorless crystals of **50** were obtained through slow diffusion of hexane over a saturated ethyl acetate solution.

b) Crystal Structure

A translucent light colourless Prism-like specimen of $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, approximate dimensions 0.140 mm x 0.235 mm x 0.504 mm, was used for the X-ray crystallographic analysis. The X-ray intensity data were measured on a D8 Venture system equipped with a multilayer monochromator and a Mo High brilliance Incoat Microfocus Source ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$).

A total of 472 frames were collected. The total exposure time was 2.36 hours. The frames were integrated with the Bruker SAINT Software package using a narrow-frame algorithm. The integration of the data using a monoclinic unit cell yielded a total of 33450 reflections to a maximum θ angle of 25.10° ($0.84 \text{ \AA}$ resolution), of which 4176 were independent (average redundancy 8.010, completeness = 99.8%, $R_{\text{int}} = 5.62\%$, $R_{\text{sig}} = 2.96\%$) and 3402 (81.47%) were greater than $2\sigma(F^2)$. The final cell constants of $a = 22.946(2) \text{ \AA}$, $b = 8.0539(8) \text{ \AA}$, $c = 25.609(3) \text{ \AA}$, $\beta = 98.102(3)^\circ$, volume = $4685.4(8) \text{ \AA}^3$, are based upon the refinement of the XYZ-centroids of 122 reflections above $20 \sigma(I)$ with $5.353^\circ < 2\theta < 41.16^\circ$. Data were corrected for absorption effects using the multi-scan method (SADABS). The ratio of minimum to maximum apparent transmission was 0.931.

The structure was solved and refined using the Bruker SHELXTL Software Package, using the space group $C 1 2/c 1$, with $Z = 8$ for the formula unit, $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$. The final anisotropic full-matrix least-squares refinement on F^2 with 334 variables converged at $R1 = 5.13\%$, for the observed data and $wR2 = 13.37\%$ for all data. The goodness-of-fit was 1.032. The largest peak in the final difference electron density synthesis was $0.562 \text{ e}/\text{\AA}^3$ and the largest hole was $-0.475 \text{ e}/\text{\AA}^3$ with an RMS deviation of $0.066 \text{ e}/\text{\AA}^3$. On the basis of the final model, the calculated density was $1.328 \text{ g}/\text{cm}^3$ and $F(000)$, 1968 e^- .

c) Tables with Crystallographic data

Table S1. Crystal data and structure refinement for 50.

Identification code	mo_d32rb69_0m
Empirical formula	C ₂₈ H ₂₂ F ₃ N ₃ O
Formula weight	473.49
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, C2/c
Unit cell dimensions	a = 22.946(2) Å alpha = 90 °. b = 8.0539(8) Å beta = 98.102(3) °.
Volume	4685.6(8) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.342 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.099 mm ⁻¹
F(000)	1968
Crystal size	0.504 x 0.235 x 0.140 mm
Theta range for data collection	2.23 to 25.10 °.
Limiting indices	-27<=h<=27, -9<=k<=9, -30<=l<=29
Reflections collected / unique	33450 / 4176 [R(int) = 0.0562]
Completeness to theta = 25.10	99.8 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7452 and 0.6939
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4176 / 6 / 333
Goodness-of-fit on F ²	1.032
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0513, wR2 = 0.1244
R indices (all data)	R1 = 0.0652, wR2 = 0.1337
Largest diff. peak and hole	0.562 and -0.475 e.Å ⁻³

Table S2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic

displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **50**.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U (eq)
O (1)	2097 (1)	6088 (2)	2413 (1)	35 (1)
N (1)	-745 (1)	9515 (2)	746 (1)	20 (1)
N (2)	-655 (1)	11998 (2)	259 (1)	21 (1)
N (3)	340 (1)	12918 (2)	260 (1)	22 (1)
C (1)	2362 (1)	6948 (3)	2874 (1)	43 (1)
C (2)	1658 (1)	6896 (3)	2096 (1)	26 (1)
C (3)	1512 (1)	8551 (3)	2151 (1)	26 (1)
C (4)	1046 (1)	9225 (3)	1814 (1)	24 (1)
C (5)	716 (1)	8295 (2)	1426 (1)	20 (1)
C (6)	871 (1)	6633 (3)	1374 (1)	22 (1)
C (7)	1338 (1)	5945 (3)	1701 (1)	26 (1)
C (8)	207 (1)	9050 (2)	1088 (1)	19 (1)
C (9)	-360 (1)	8499 (2)	1065 (1)	19 (1)
C (10)	-576 (1)	7017 (2)	1319 (1)	20 (1)
C (11)	-524 (1)	6901 (3)	1864 (1)	28 (1)
C (12)	-692 (1)	5477 (3)	2101 (1)	30 (1)
C (13)	-920 (1)	4155 (3)	1793 (1)	28 (1)
C (14)	-985 (1)	4266 (3)	1247 (1)	26 (1)
C (15)	-815 (1)	5693 (3)	1012 (1)	23 (1)
C (16)	-1077 (1)	2585 (3)	2039 (1)	40 (1)
C (17)	-1385 (1)	9416 (3)	668 (1)	24 (1)
C (18)	-425 (1)	10752 (2)	563 (1)	18 (1)
C (19)	-246 (1)	13032 (2)	134 (1)	22 (1)
C (20)	562 (1)	11640 (2)	562 (1)	20 (1)
C (21)	179 (1)	10500 (2)	754 (1)	19 (1)
C (22)	1213 (1)	11524 (3)	645 (1)	21 (1)
C (23)	1492 (1)	9990 (3)	673 (1)	22 (1)
C (24)	2102 (1)	9860 (3)	713 (1)	26 (1)
C (25)	2429 (1)	11308 (3)	721 (1)	32 (1)
C (26)	2157 (1)	12840 (3)	691 (1)	33 (1)
C (27)	1552 (1)	12965 (3)	650 (1)	26 (1)
C (28)	2387 (1)	8171 (3)	740 (1)	38 (1)
F (1)	-1174 (2)	2709 (3)	2527 (1)	68 (1)
F (2)	-1586 (2)	1919 (5)	1793 (1)	115 (2)
F (3)	-698 (2)	1416 (4)	2011 (2)	101 (2)
F (1')	-815 (5)	2583 (14)	2540 (3)	83 (3)
F (2')	-912 (6)	1234 (16)	1852 (6)	83 (3)
F (3')	-1632 (4)	2513 (13)	2064 (4)	83 (3)

Table S3. Bond lengths [Å] and angles [°] for 50

O (1) -C (2)	1.366 (3)
O (1) -C (1)	1.428 (3)
N (1) -C (18)	1.359 (3)
N (1) -C (9)	1.383 (3)
N (1) -C (17)	1.455 (3)
N (2) -C (19)	1.328 (3)
N (2) -C (18)	1.332 (3)
N (3) -C (19)	1.340 (3)
N (3) -C (20)	1.344 (3)
C (1) -H (1B)	0.9800
C (1) -H (1A)	0.9800
C (1) -H (1)	0.9800
C (2) -C (3)	1.387 (3)
C (2) -C (7)	1.392 (3)
C (3) -C (4)	1.387 (3)
C (3) -H (3)	0.9500
C (4) -C (5)	1.381 (3)
C (4) -H (4)	0.9500
C (5) -C (6)	1.396 (3)
C (5) -C (8)	1.482 (3)
C (6) -C (7)	1.379 (3)
C (6) -H (6)	0.9500
C (7) -H (7)	0.9500
C (8) -C (9)	1.369 (3)
C (8) -C (21)	1.443 (3)
C (9) -C (10)	1.478 (3)
C (10) -C (11)	1.387 (3)
C (10) -C (15)	1.390 (3)
C (11) -C (12)	1.377 (3)
C (11) -H (11)	0.9500
C (12) -C (13)	1.384 (3)
C (12) -H (12)	0.9500
C (13) -C (14)	1.386 (3)
C (13) -C (16)	1.480 (3)
C (14) -C (15)	1.380 (3)
C (14) -H (14)	0.9500
C (15) -H (15)	0.9500
C (16) -F (2')	1.268 (8)
C (16) -F (3')	1.285 (7)
C (16) -F (3)	1.290 (4)
C (16) -F (1)	1.302 (4)
C (16) -F (1')	1.338 (7)
C (16) -F (2)	1.359 (4)
C (17) -H (17A)	0.9800
C (17) -H (17)	0.9800
C (17) -H (17B)	0.9800
C (18) -C (21)	1.419 (3)
C (19) -H (19)	0.9500
C (20) -C (21)	1.407 (3)
C (20) -C (22)	1.482 (3)
C (22) -C (23)	1.389 (3)
C (22) -C (27)	1.397 (3)
C (23) -C (24)	1.392 (3)
C (23) -H (23)	0.9500
C (24) -C (25)	1.386 (3)
C (24) -C (28)	1.507 (3)
C (25) -C (26)	1.379 (3)
C (25) -H (25)	0.9500

C (26) -C (27)	1.382 (3)
C (26) -H (26)	0.9500
C (27) -H (27)	0.9500
C (28) -H (28A)	0.9800
C (28) -H (28B)	0.9800
C (28) -H (28C)	0.9800
C (2) -O (1) -C (1)	116.87 (18)
C (18) -N (1) -C (9)	107.88 (16)
C (18) -N (1) -C (17)	125.14 (17)
C (9) -N (1) -C (17)	126.58 (16)
C (19) -N (2) -C (18)	112.37 (17)
C (19) -N (3) -C (20)	118.56 (17)
O (1) -C (1) -H (1B)	109.5
O (1) -C (1) -H (1A)	109.5
H (1B) -C (1) -H (1A)	109.5
O (1) -C (1) -H (1)	109.5
H (1B) -C (1) -H (1)	109.5
H (1A) -C (1) -H (1)	109.5
O (1) -C (2) -C (3)	124.5 (2)
O (1) -C (2) -C (7)	116.01 (19)
C (3) -C (2) -C (7)	119.5 (2)
C (2) -C (3) -C (4)	119.2 (2)
C (2) -C (3) -H (3)	120.4
C (4) -C (3) -H (3)	120.4
C (5) -C (4) -C (3)	122.2 (2)
C (5) -C (4) -H (4)	118.9
C (3) -C (4) -H (4)	118.9
C (4) -C (5) -C (6)	117.76 (19)
C (4) -C (5) -C (8)	120.27 (18)
C (6) -C (5) -C (8)	121.96 (18)
C (7) -C (6) -C (5)	121.0 (2)
C (7) -C (6) -H (6)	119.5
C (5) -C (6) -H (6)	119.5
C (6) -C (7) -C (2)	120.3 (2)
C (6) -C (7) -H (7)	119.9
C (2) -C (7) -H (7)	119.9
C (9) -C (8) -C (21)	105.93 (17)
C (9) -C (8) -C (5)	123.97 (18)
C (21) -C (8) -C (5)	129.99 (18)
C (8) -C (9) -N (1)	110.91 (17)
C (8) -C (9) -C (10)	128.24 (18)
N (1) -C (9) -C (10)	120.82 (17)
C (11) -C (10) -C (15)	119.35 (19)
C (11) -C (10) -C (9)	120.64 (18)
C (15) -C (10) -C (9)	119.97 (18)
C (12) -C (11) -C (10)	120.5 (2)
C (12) -C (11) -H (11)	119.7
C (10) -C (11) -H (11)	119.7
C (11) -C (12) -C (13)	119.8 (2)
C (11) -C (12) -H (12)	120.1
C (13) -C (12) -H (12)	120.1
C (12) -C (13) -C (14)	120.2 (2)
C (12) -C (13) -C (16)	120.6 (2)
C (14) -C (13) -C (16)	119.2 (2)
C (15) -C (14) -C (13)	119.9 (2)
C (15) -C (14) -H (14)	120.1
C (13) -C (14) -H (14)	120.1
C (14) -C (15) -C (10)	120.2 (2)
C (14) -C (15) -H (15)	119.9
C (10) -C (15) -H (15)	119.9

F(2')-C(16)-F(3')	109.2(7)
F(3)-C(16)-F(1)	108.5(3)
F(2')-C(16)-F(1')	104.2(7)
F(3')-C(16)-F(1')	105.5(6)
F(3)-C(16)-F(2)	103.2(3)
F(1)-C(16)-F(2)	103.0(3)
F(2')-C(16)-C(13)	117.9(8)
F(3')-C(16)-C(13)	111.2(5)
F(3)-C(16)-C(13)	113.1(3)
F(1)-C(16)-C(13)	115.3(2)
F(1')-C(16)-C(13)	107.9(5)
F(2)-C(16)-C(13)	112.5(2)
N(1)-C(17)-H(17A)	109.5
N(1)-C(17)-H(17)	109.5
H(17A)-C(17)-H(17)	109.5
N(1)-C(17)-H(17B)	109.5
H(17A)-C(17)-H(17B)	109.5
H(17)-C(17)-H(17B)	109.5
N(2)-C(18)-N(1)	124.46(18)
N(2)-C(18)-C(21)	126.56(18)
N(1)-C(18)-C(21)	108.98(17)
N(2)-C(19)-N(3)	128.06(19)
N(2)-C(19)-H(19)	116.0
N(3)-C(19)-H(19)	116.0
N(3)-C(20)-C(21)	119.75(18)
N(3)-C(20)-C(22)	115.07(17)
C(21)-C(20)-C(22)	125.12(18)
C(20)-C(21)-C(18)	114.46(18)
C(20)-C(21)-C(8)	139.27(19)
C(18)-C(21)-C(8)	106.24(17)
C(23)-C(22)-C(27)	119.10(18)
C(23)-C(22)-C(20)	120.83(18)
C(27)-C(22)-C(20)	119.86(19)
C(22)-C(23)-C(24)	121.48(19)
C(22)-C(23)-H(23)	119.3
C(24)-C(23)-H(23)	119.3
C(25)-C(24)-C(23)	118.4(2)
C(25)-C(24)-C(28)	121.91(19)
C(23)-C(24)-C(28)	119.7(2)
C(26)-C(25)-C(24)	120.8(2)
C(26)-C(25)-H(25)	119.6
C(24)-C(25)-H(25)	119.6
C(25)-C(26)-C(27)	120.8(2)
C(25)-C(26)-H(26)	119.6
C(27)-C(26)-H(26)	119.6
C(26)-C(27)-C(22)	119.5(2)
C(26)-C(27)-H(27)	120.2
C(22)-C(27)-H(27)	120.2
C(24)-C(28)-H(28A)	109.5
C(24)-C(28)-H(28B)	109.5
H(28A)-C(28)-H(28B)	109.5
C(24)-C(28)-H(28C)	109.5
H(28A)-C(28)-H(28C)	109.5
H(28B)-C(28)-H(28C)	109.5

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table S4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 50

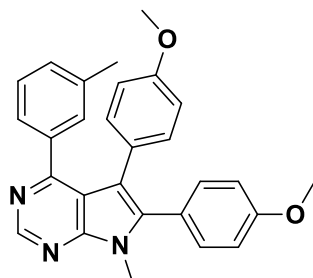
The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O (1)	39 (1)	33 (1)	30 (1)	0 (1)	-8 (1)	9 (1)
N (1)	17 (1)	19 (1)	23 (1)	1 (1)	5 (1)	-2 (1)
N (2)	22 (1)	19 (1)	23 (1)	0 (1)	4 (1)	-2 (1)
N (3)	22 (1)	19 (1)	23 (1)	1 (1)	3 (1)	-3 (1)
C (1)	44 (2)	47 (2)	31 (1)	-2 (1)	-13 (1)	9 (1)
C (2)	27 (1)	28 (1)	22 (1)	4 (1)	3 (1)	3 (1)
C (3)	29 (1)	27 (1)	23 (1)	-3 (1)	0 (1)	-2 (1)
C (4)	27 (1)	21 (1)	24 (1)	-1 (1)	4 (1)	1 (1)
C (5)	21 (1)	20 (1)	19 (1)	2 (1)	8 (1)	-2 (1)
C (6)	27 (1)	21 (1)	19 (1)	-1 (1)	5 (1)	-2 (1)
C (7)	34 (1)	19 (1)	25 (1)	1 (1)	5 (1)	5 (1)
C (8)	23 (1)	16 (1)	18 (1)	-2 (1)	5 (1)	-1 (1)
C (9)	22 (1)	18 (1)	18 (1)	-1 (1)	6 (1)	-1 (1)
C (10)	20 (1)	20 (1)	22 (1)	1 (1)	6 (1)	1 (1)
C (11)	33 (1)	27 (1)	24 (1)	-2 (1)	8 (1)	-6 (1)
C (12)	41 (1)	30 (1)	22 (1)	4 (1)	11 (1)	-1 (1)
C (13)	32 (1)	23 (1)	31 (1)	5 (1)	12 (1)	1 (1)
C (14)	31 (1)	21 (1)	29 (1)	-2 (1)	8 (1)	-4 (1)
C (15)	26 (1)	23 (1)	22 (1)	1 (1)	7 (1)	-2 (1)
C (16)	53 (2)	31 (1)	38 (2)	7 (1)	16 (1)	-4 (1)
C (17)	18 (1)	26 (1)	27 (1)	2 (1)	5 (1)	-3 (1)
C (18)	21 (1)	16 (1)	18 (1)	-2 (1)	5 (1)	-2 (1)
C (19)	25 (1)	19 (1)	23 (1)	1 (1)	2 (1)	-2 (1)
C (20)	22 (1)	18 (1)	20 (1)	-3 (1)	4 (1)	-3 (1)
C (21)	20 (1)	18 (1)	18 (1)	-3 (1)	4 (1)	-1 (1)
C (22)	22 (1)	24 (1)	18 (1)	-1 (1)	5 (1)	-3 (1)
C (23)	23 (1)	25 (1)	19 (1)	0 (1)	4 (1)	-4 (1)
C (24)	24 (1)	30 (1)	27 (1)	1 (1)	6 (1)	1 (1)
C (25)	18 (1)	36 (1)	41 (1)	1 (1)	5 (1)	-3 (1)
C (26)	24 (1)	30 (1)	44 (1)	-1 (1)	6 (1)	-9 (1)
C (27)	24 (1)	23 (1)	30 (1)	-1 (1)	5 (1)	-3 (1)
C (28)	29 (1)	35 (1)	52 (2)	3 (1)	10 (1)	5 (1)
F (1)	138 (3)	28 (1)	55 (2)	13 (1)	68 (2)	1 (2)
F (2)	138 (3)	109 (3)	83 (2)	56 (2)	-36 (2)	-96 (3)
F (3)	140 (3)	26 (2)	158 (4)	37 (2)	103 (3)	31 (2)
F (1')	164 (10)	40 (4)	57 (5)	-4 (3)	56 (6)	-39 (4)
F (2')	164 (10)	40 (4)	57 (5)	-4 (3)	56 (6)	-39 (4)
F (3')	164 (10)	40 (4)	57 (5)	-4 (3)	56 (6)	-39 (4)

Table S5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for mo_d32rb69_0m.

	x	y	z	U (eq)
H (1B)	2577	7916	2769	64
H (1A)	2635	6204	3089	64
H (1)	2055	7314	3078	64
H (3)	1729	9217	2417	32
H (4)	950	10362	1851	29
H (6)	652	5966	1111	27
H (7)	1441	4817	1657	31
H (11)	-370	7812	2076	33
H (12)	-651	5403	2474	37
H (14)	-1146	3362	1036	32
H (15)	-861	5772	638	28
H (17A)	-1550	10462	517	36
H (17)	-1523	9218	1007	36
H (17B)	-1512	8501	426	36
H (19)	-386	13970	-72	27
H (23)	1262	9007	666	27
H (25)	2846	11246	749	38
H (26)	2389	13819	698	39
H (27)	1368	14024	626	31
H (28A)	2083	7312	728	57
H (28B)	2658	8072	1070	57
H (28C)	2605	8030	441	57

5,6-Bis(4-methoxyphenyl)-7-methyl-4-(3-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (51)Chemical Formula: $C_{28}H_{25}N_3O_2$ Molecular Weight: 435.53 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure G starting from the iodo-derivative **43** (100 mg, 0.22 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (36.7 mg, 0.24 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone 98:2 to 8:2) affording **51** as beige solid in 57% of yield (54.6 mg, 0.13 mmol and 40% of starting material was recovered).

Mp: 195-197 °C (acetone).

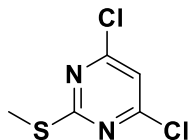
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3033, 2921, 2850, 1738, 1612, 1541, 1519, 1496, 1463, 1442, 1422, 1394, 1346, 1319, 1292, 1242, 1174, 1132, 1108, 1028, 961, 933, 917, 852, 835, 810, 798, 784, 741, 725, 709.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ , 2.04 (s, 3H, CH₃), 3.70 (s, 3H, NCH₃), 3.81 (2s, 6H, 2OCH₃), 6.48 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H-Ar), 6.66 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H-Ar), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H-Ar), 7.00-7.06 (m, 3H, H-Ar), 7.19 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H-Ar), 7.21-7.24 (m, 1H, H-Ar), 8.99 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ , 21.1 (CH₃), 30.0 (NCH₃), 55.3 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 113.0 (2CH), 113.8 (Cq), 114.0 (2CH), 115.0 (C₅), 122.7 (Cq), 126.6 (CH), 126.7 (Cq), 127.4 (CH), 129.3 (CH), 131.0 (CH), 131.9 (2CH), 132.3 (2CH), 137.0 (Cq), 137.4 (Cq), 138.9 (Cq), 150.8 (CH), 152.2 (Cq), 157.9 (Cq), 159.1 (Cq), 159.7 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 436.2020, found 436.2020.

Partie expérimentale : Produits du chapitre 4

4,6-Dichloro-2-(methylthio)pyrimidine (52)Chemical Formula: C₅H₄Cl₂N₂SMolecular Weight: 195.06 g.mol⁻¹

2-methylsulfanyl-pyrimidin-4,6-diol (2.00 g, 12.6 mmol) and *N,N*-diethylaniline (3.65 mL) were added slowly to phosphorus oxychloride (23.3 mL) while cooling on ice. The mixture was slowly warmed till reflux and refluxed for 2.5 hours. The mixture was then evaporated, added to crushed ice and extracted three times with ethyl acetate and the combined organic layers were washed three times with water, once with brine and concentrated. The crude product was purified by silica gel column chromatography Petroleum Ether/dichloromethane 9:1) affording **17** as colourless crystals in 93% of yield (2.30 g, 11.8 mmol).

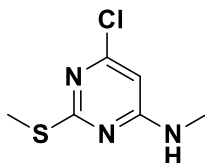
Mp: 42-43 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2956, 2928, 2855, 1539, 1532, 1509, 1469, 1358, 1272, 1215, 1099, 843, 825, 809.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ , 2.57 (s, 3H, SCH₃), 6.89 (s, 1H, H₅).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ , 13.9 (SCH₃), 115.6 (CH), 161.2(2Cq), 174.1(Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₅H₅Cl₂N₂S [M+H]⁺: 194.9545, found 194.9539.

6-Chloro-4-methylamine-2-(methylthio)pyrimidine (53)Chemical Formula: C₆H₈ClN₃SMolecular Weight: 189.66 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure A starting from 4,6-dichloro-2-(methylthio)pyrimidine **52** (2.30 g, 11.8 mmol) and MeNH₂.HCl (955 mg, 14.1 mmol). The reaction was stirred at the reflux of isopropanol. The crude product was purified by silica gel column chromatography dichloromethane/ethyl acetate 6:4) affording **53** as off-white solid in 88% of yield (1.97 g, 10.4 mmol).

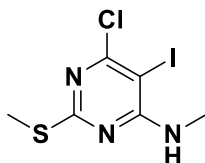
Mp: 129-131 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) v: 3261, 3138, 2928, 1564, 1493, 1423, 1360, 1273, 1224, 1117, 965, 806, 677.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.48 (s, 3H, SCH₃), 2.93 (s, 3H, NCH₃), 5.40 (s, 1H, NH), 6.03 (s, 1H, H₅).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 14.2 (SCH₃), 28.4 (NCH₃), 96.4 (CH), 159.4 (Cq), 163.6 (Cq), 172.1 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₆H₉ClN₃S [M+H]⁺: 190.0200 , found 190.0197 .

6-Chloro-5-iodo-4-methylamino-2-(methylthio)pyrimidine (54)Chemical Formula: C₆H₇ClIN₃SMolecular Weight: 315.56 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure B starting from the pyrimidine **53** (1.90 g, 10.0 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/dichloromethane 5:5) affording **54** as white solid in 91% of yield (2.89 g, 9.17 mmol).

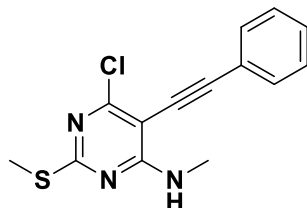
Mp: 142-144 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3397, 3378, 2919, 1564, 1526, 1483, 1410, 1375, 1321, 1254, 1221, 1135, 1096, 992, 931, 825, 750.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.51 (s, 3H, SCH₃), 3.05 (s, J = 4.9 Hz, 3H, NCH₃), 5.55 (s, 1H, NH).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.5 (SCH₃), 29.4 (NCH₃), 72.9 (Cq), 161.6 (Cq), 162.0 (Cq), 171.7 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₆H₈ClIN₃S [M+H]⁺: 315.9167, found 315.9162.

6-Chloro-4-methylamino-2-(methylthio)-5-(phenylethynyl)pyrimidine (55)Chemical Formula: C₁₄H₁₂ClN₃SMolecular Weight: 289.78 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure C starting from the iodinated pyrimidine **54** (2.22 g, 7.04 mmol) and phenylacetylene (1.54 mL, 14.1 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/dichloromethane 6:4) affording **55** as yellow solid in 97% of yield (1.97 mg, 6.80 mmol).

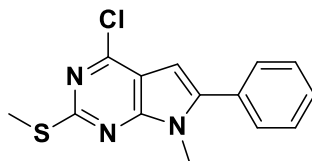
Mp: 131-133 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) v: 3342, 2932, 1553, 1488, 1366, 1220, 1082, 938, 853, 811, 751, 687.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.55 (s, 3H, SCH₃), 3.11 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H, NCH₃), 5.67 (s, 1H, NH), 7.34-7.41 (m, 3H, H-Ar), 7.50-7.57 (m, 2H, H-Ar).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 14.4 (SCH₃), 28.4 (NCH₃), 80.2 (Cq), 96.1 (Cq), 101.4 (Cq), 122.4 (Cq), 128.6 (2CH), 129.1 (CH), 131.6 (2CH), 158.7 (Cq), 162.1 (Cq), 170.8 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₄H₁₃ClN₃S [M+H]⁺: 290.0513, found 290.0510.

4-Chloro-7-methyl-2-(methylthio)-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (56)Chemical Formula: C₁₄H₁₂ClN₃SMolecular Weight: 289.78 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure D starting from the alkyne **55** (1.87 g, 6.45 mmol) and microwave irradiation was applied for 30 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/dichloromethane 5:5) affording **56** as off-white solid in 97% of yield (1.81 mg, 6.25 mmol).

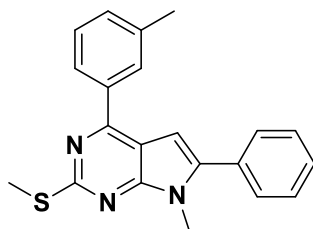
Mp: 94-96 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2930, 1587, 1531, 1486, 1375, 1236, 1179, 1127, 960, 866, 748, 698.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.66 (s, 3H, SCH₃), 3.79 (s, 3H, NCH₃), 6.53 (s, 1H, H₅), 7.46-7.54 (m, 5H, H-Ar).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.6 (SCH₃), 30.4 (NCH₃), 98.9 (CH), 114.2 (Cq), 129.0 (2CH), 129.1 (CH), 129.2 (2CH), 131.1 (Cq), 141.8 (Cq), 150.6 (Cq), 151.4 (Cq), 152.7 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₄H₁₃ClN₃S [M+H]⁺: 290.0513, found 290.0511.

7-Methyl-2-(methylthio)-6-phenyl-4-(*m*-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (57)Chemical Formula: C₂₁H₁₉N₃SMolecular Weight: 345.46 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure E starting from the 4-chloropyrrolopyrimidine **56** (300 mg, 1.04 mmol) and 3-tolylboronic acid (147.8 mg, 1.09 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/dichloromethane 7:3) affording **57** as yellow solid in 86% of yield (308 mg, 0.890 mmol).

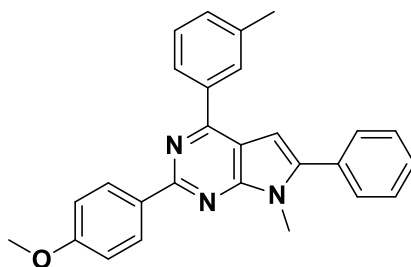
Mp: 152-155 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2924, 1557, 1485, 1358, 1333, 1261, 1147, 962, 744, 700.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.47 (s, 3H, CH₃), 2.74 (s, 3H, SCH₃), 3.84 (s, 3H, NCH₃), 6.78 (s, 1H, H₅), 7.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-Ar), 7.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-Ar), 7.44-7.59 (m, 5H, H-Ar), 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-Ar), 7.99 (s, 1H, H-Ar).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.7 (SCH₃), 21.7 (CH₃), 30.1 (NCH₃), 100.2 (CH), 112.8 (Cq), 126.2 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (2CH), 129.2 (2CH), 129.6 (CH), 130.9 (CH), 131.8 (Cq), 138.2 (Cq), 138.5 (Cq), 141.5 (Cq), 154.7 (Cq), 157.1 (Cq), 164.0 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₂₀N₃S [M+H]⁺: 346.1372, found 346.1370.

2-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-6-phenyl-4-(*m*-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (58)Chemical Formula: C₂₇H₂₃N₃OMolecular Weight: 405.18 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure F starting from the 4-arylpyrrolopyrimidine **57** (50 mg, 0.15 mmol) and 4-methoxyboronic acid (33.0 mg, 0.22 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/dichloromethane 5:5) affording **58** as pale yellow solid in 93% of yield (54.7 mg, 0.14 mmol).

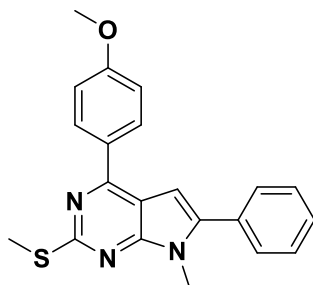
Mp: 138-140 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3053, 2915, 1550, 1512, 1487, 1374, 1299, 1243, 1166, 1031, 748, 695.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.51 (s, 3H, CH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, NCH₃), 6.86 (s, 1H, H₅), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-Ar), 7.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H-Ar), 7.44-7.61 (m, 6H, H-Ar), 8.16-8.04 (m, 2H, H-Ar), 8.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-Ar).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 21.8 (CH₃), 30.1 (NCH₃), 55.5 (OCH₃), 100.2 (CH), 113.8 (2CH), 114.0 (Cq), 126.3 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (2CH), 129.2 (2CH), 129.7 (2CH), 129.8 (CH), 130.7 (CH), 132.0 (Cq), 132.2 (Cq), 138.5 (Cq), 139.1 (Cq), 142.6 (Cq), 154.8 (Cq), 156.7 (Cq), 157.6 (Cq), 161.1 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₇H₂₄N₃O [M+H]⁺: 406.1914, found 406.1910.

4-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-2-(methylthio)-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (59)Chemical Formula: C₂₁H₁₉N₃OSMolecular Weight: 361.12 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure E starting from the 4-chloropyrrolopyrimidine **56** (50.0 mg, 0.173 mmol) and 4-methoxyboronic acid (27.5 mg, 0.181 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/dichloromethane 2:8) affording **59** as yellow solid in 99% of yield (62.0 mg, 0.172 mmol).

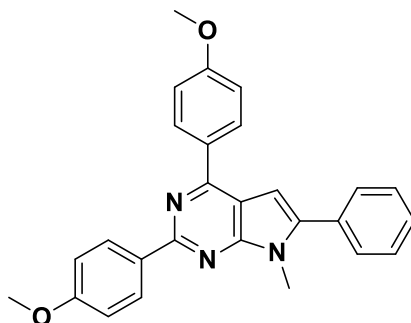
Mp: 55-57 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2924, 1553, 1509, 1488, 1336, 1250, 1171, 1029, 956, 838, 748, 699.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.73 (s, 3H, SCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, NCH₃), 6.77 (s, 1H, H₅), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-Ar), 7.42-7.58 (m, 5H, H-Ar), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-Ar).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.6 (SCH₃), 30.1 (NCH₃), 55.5 (OCH₃), 100.1 (CH), 112.2 (Cq), 114.1 (2CH), 128.7 (CH), 128.8 (2CH), 129.1 (2CH), 130.5 (2CH), 130.8 (Cq), 131.7 (Cq), 141.2 (Cq), 154.7 (Cq), 156.3 (Cq), 161.3 (Cq), 163.8 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₂₀N₃OS [M+H]⁺: 362.1322, found 362.1319.

2,4-Bis(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (60)Chemical Formula: C₂₇H₂₃N₃O₂Molecular Weight: 421.18 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure F starting from the 4-arylpyrrolopyrimidine **59** (50.0 mg, 0.138 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (31.5 mg, 0.207 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/dichloromethane 2:8) affording **60** as yellow solid in 88% of yield (51.2 mg, 0.121 mmol).

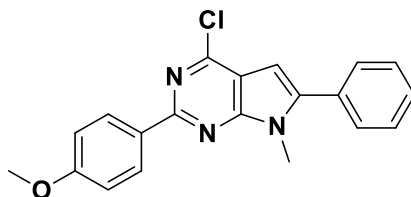
Mp: 155-156 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2918, 1605, 1510, 1459, 1372, 1248, 1158, 1026, 837, 750, 696.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.91 (s, 6H, 2OCH₃), 3.94 (s, 3H, NCH₃), 6.85 (s, 1H, H₅), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-Ar), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-Ar), 7.44-7.55 (m, 3H, H-Ar), 7.56-7.63 (m, 2H, H-Ar), 8.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-Ar), 8.66 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-Ar).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 30.1 (NCH₃), 55.5 (OCH₃), 55.6 (OCH₃), 100.2 (CH), 113.3 (Cq), 113.8 (2CH), 114.2 (2CH), 128.7 (CH), 128.9 (2CH), 129.2 (2CH), 129.6 (2CH), 130.5 (2CH), 131.8 (Cq), 132.0 (Cq), 132.2 (Cq), 142.4 (Cq), 154.8 (Cq), 156.0 (Cq), 157.4 (Cq), 161.1 (Cq), 161.2 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₇H₂₄N₃O₂ [M+H]⁺: 422.1863, found 422.1864.

4-Chloro-2-(4-methoxyphenyl)-7-methyl-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (61)Chemical Formula: C₂₀H₁₆ClN₃OMolecular Weight: 349.81 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure F starting from the 4-arylpyrrolopyrimidine **56** (50.0 mg, 0.173 mmol) and 4-methoxyboronic acid (39.3 mg, 0.259 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/dichloromethane 2:8) affording **61** as beige solid in 81% of yield (48.9 mg, 0.140 mmol).

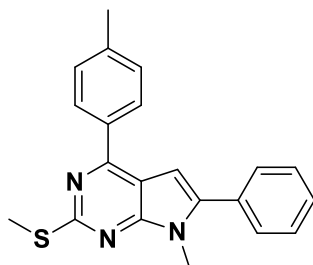
Mp: 125-126 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2925, 1588, 1530, 1463, 1394, 1244, 1168, 1129, 1022, 954, 761, 743.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, NCH₃), 6.59 (s, 1H, H₅), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-Ar), 7.45-7.58 (m, 5H, H-Ar), 8.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-Ar).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 30.4 (NCH₃), 55.5 (OCH₃), 98.9 (CH), 113.9 (2CH), 115.5 (Cq), 129.0 (2CH), 129.1 (CH), 129.2 (2CH), 129.8 (2CH), 130.5 (Cq), 131.3 (Cq), 142.9 (Cq), 151.5 (Cq), 153.8 (Cq), 157.6 (Cq), 161.5 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₁₇ClN₃O [M+H]⁺: 350.1055, found 350.1052.

7-Methyl-2-(methylthio)-6-phenyl-4-(*p*-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (62)Chemical Formula: C₂₁H₁₉N₃SMolecular Weight: 345.13 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure E starting from the 4-chloropyrrolopyrimidine **56** (50.0 mg, 0.173 mmol) and 4-tolylboronic acid (24.6 mg, 0.181 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/dichloromethane 5:5) affording **62** as pale yellow solid in 92% of yield (55.0 mg, 0.159 mmol).

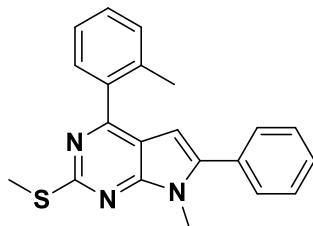
Mp: 106-108 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2924, 1553, 1487, 1362, 1334, 1262, 1179, 1147, 954, 835, 750, 701.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.44 (s, 3H, CH₃), 2.74 (s, 3H, SCH₃), 3.83 (s, 3H, NCH₃), 6.78 (s, 1H, H₅), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-Ar), 7.42-7.52 (m, 3H, H-Ar), 7.53-7.58 (m, 2H, H-Ar), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-Ar).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.6 (SCH₃), 21.6 (CH₃), 30.1 (NCH₃), 100.1 (CH), 112.6 (Cq), 128.7 (CH), 128.8 (2CH), 128.9 (2CH), 129.1 (2CH), 129.5 (2CH), 131.7 (Cq), 135.5 (Cq), 140.3 (Cq), 141.4 (Cq), 154.7 (Cq), 156.7 (Cq), 163.9 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₂₀N₃S [M+H]⁺: 346.1372 found 346.1371.

7-Methyl-2-(methylthio)-6-phenyl-4-(*o*-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (63)Chemical Formula: C₂₁H₁₉N₃SMolecular Weight: 345.13 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure E starting from the 4-chloropyrrolopyrimidine **56** (50.0 mg, 0.173 mmol) and 4-tolylboronic acid (24.6 mg, 0.181 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/dichloromethane 2:8) affording **63** as dark yellow solid in 98% of yield (58.6 mg, 0.170 mmol).

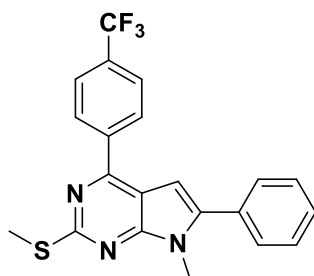
Mp: 74-76 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2922, 2359, 1557, 1489, 1357, 1332, 1254, 1184, 1142, 958, 750, 697.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.70 (s, 3H, SCH₃), 3.85 (s, 3H, NCH₃), 6.39 (s, 1H, H₅), 7.28-7.37 (m, 3H, H-Ar), 7.42-7.55 (m, 6H, H-Ar).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ , 14.6 (SCH₃), 20.5 (CH₃), 30.1 (NCH₃), 100.1 (CH), 114.6 (Cq), 125.7 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (2CH), 129.1 (2CH), 129.2 (CH), 130.0 (CH), 131.2 (CH), 131.7 (Cq), 136.9 (Cq), 137.3 (Cq), 141.4 (Cq), 154.2 (Cq), 159.5 (Cq), 163.8 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₂₀N₃S [M+H]⁺: 346.1372 found 346.1372.

7-Methyl-2-(methylthio)-6-phenyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (64)Chemical Formula: C₂₁H₁₆F₃N₃SMolecular Weight: 399.10 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure E starting from the 4-chloropyrrolopyrimidine **56** (50.0 mg, 0.173 mmol) and 4-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (34.4 mg, 0.181 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/dichloromethane 6:4) affording **64** as light green solid in 94% of yield (64.7 mg, 0.162 mmol).

Mp: 131-133 °C (pentane).

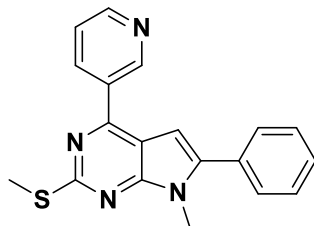
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2923, 1557, 1489, 1358, 1331, 1254, 1184, 1142, 958, 758, 750, 697.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.73 (s, 3H, SCH₃), 3.84 (s, 3H, NCH₃), 6.74 (s, 1H, H₅), 7.46-7.58 (m, 5H, H-Ar), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-Ar), 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-Ar).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.6 (SCH₃), 30.1 (NCH₃), 99.5 (CH), 113.0 (Cq), 124.2 (q, J = 272 Hz, Cq), 125.7 (q, J = 4 Hz, 2CH), 128.9 (2CH), 129.0 (CH), 129.1 (2CH), 129.3 (2CH), 131.4 (Cq), 131.5 (Cq), 131.7 (q, J = 32 Hz, Cq), 141.6 (Cq), 142.4 (Cq), 154.9 (Cq), 164.1 (Cq).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -62.66 (CF₃).

HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₁₇F₃N₃S [M+H]⁺: 400.1090 found 400.1088.

7-Methyl-2-(methylthio)-6-phenyl-4-(pyridin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (65)Chemical Formula: C₁₉H₁₆N₄SMolecular Weight: 332.11 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure E starting from the 4-chloropyrrolopyrimidine **56** (50.0 mg, 0.173 mmol) and 3-pyridinylboronic acid (22.3 mg, 0.181 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate 6:4) affording **65** as yellow solid in 98% of yield (54.5 mg, 0.169 mmol).

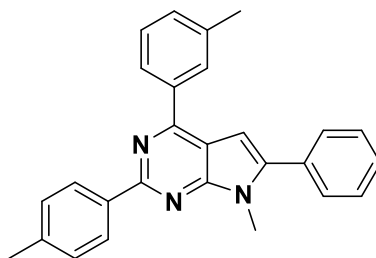
Mp: 137-139 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2997, 1542, 1487, 1359, 1323, 1268, 1193, 1154, 1024, 956, 744, 702.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.73 (s, 3H, SCH₃), 3.85 (s, 3H, NCH₃), 6.77 (s, 1H, H₅), 7.44-7.57 (m, 6H, H-Ar), 8.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-Ar), 8.72 (s, 1H, H-Ar), 9.41 (s, 1H, H-Ar).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.7 (SCH₃), 30.2 (NCH₃), 99.4 (CH), 112.9 (Cq), 123.4 (CH), 129.0 (2CH), 129.1 (CH), 129.2 (2CH), 131.4 (Cq), 134.1 (Cq), 136.2 (CH), 142.4 (Cq), 150.1 (CH), 150.9 (CH), 153.8 (Cq), 154.8 (Cq), 164.3 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₁₇N₄S [M+H]⁺: 333.1168 found 333.1167.

7-Methyl-6-phenyl-4-(*m*-tolyl)-2-(*p*-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (66)Chemical Formula: C₂₇H₂₃N₃Molecular Weight: 389.19 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure H starting from the 4-arylpyrrolopyrimidine **57** (50.0 mg, 0.145 mmol) and 4-tolylboronic acid (29.5 mg, 0.217 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/dichloromethane 7:3) affording **66** as yellow solid in 99% of yield (56.1 mg, 0.144 mmol).

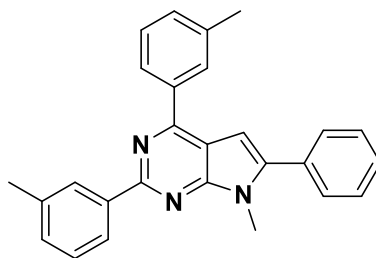
Mp: 153-154 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3052, 2916, 2855, 1552, 1488, 1374, 1304, 1262, 1168, 834, 766, 697.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.48 (s, 3H, CH₃), 2.54 (s, 3H, CH₃), 3.96 (s, 3H, NCH₃), 6.88 (s, 1H, H₅), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, H-Ar), 7.45-7.55 (m, 4H, H-Ar), 7.58-7.63 (m, 2H, H-Ar), 8.09-8.18 (m, 2H, H-Ar), 8.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-Ar).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 21.6 (CH₃), 21.8 (CH₃), 30.0 (NCH₃), 100.2 (CH), 114.2 (Cq), 126.3 (CH), 128.1 (2CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (2CH), 129.1 (2CH), 129.2 (2CH), 129.6 (CH), 130.7 (CH), 131.9 (Cq), 136.7 (Cq), 138.4 (Cq), 139.0 (Cq), 139.5 (Cq), 142.8 (Cq), 154.7 (Cq), 156.6 (Cq), 157.7 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₇H₂₄N₃ [M+H]⁺: 390.1965 found 390.1963.

7-Methyl-6-phenyl-2,4-di-*m*-tolyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (67)Chemical Formula: C₂₇H₂₃N₃Molecular Weight: 389.19 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure H starting from the 4-arylpyrrolopyrimidine **57** (50.0 mg, 0.145 mmol) and 3-tolylboronic acid (29.5 mg, 0.217 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/dichloromethane 7:3) affording **67** as pale yellow solid in 89% of yield (50.3 mg, 0.129 mmol).

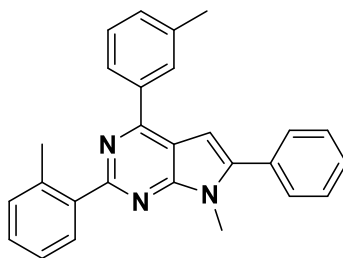
Mp: 154-156 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3047, 2917, 1552, 1488, 1394, 1373, 1261, 920, 861, 768, 696.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.52 (s, 6H, 2CH₃), 3.98 (s, 3H, NCH₃), 6.88 (s, 1H, H₅), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-Ar), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-Ar), 7.40-7.55 (m, 5H, H-Ar), 7.58-7.63 (m, 2H, H-Ar), 8.06-8.16 (m, 2H, H-Ar), 8.49-8.56 (m, 2H, H-Ar).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 21.8 (2CH₃), 30.1 (NCH₃), 100.2 (CH), 114.4 (Cq), 125.4 (CH), 126.3 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (2CH), 129.2 (2CH), 129.7 (CH), 130.4 (CH), 130.8 (CH), 131.9 (Cq), 138.0 (Cq), 138.5 (Cq), 139.0 (Cq), 139.3 (Cq), 143.0 (Cq), 154.7 (Cq), 156.8 (Cq), 157.8 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₇H₂₄N₃ [M+H]⁺: 390.1964 found 390.1966.

7-Methyl-6-phenyl-4-(*m*-tolyl)-2-(*o*-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (68)Chemical Formula: C₂₇H₂₃N₃Molecular Weight: 389.19 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure H starting from the 4-arylpyrrolopyrimidine **57** (50.0 mg, 0.145 mmol) and 2-tolylboronic acid (29.5 mg, 0.217 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/dichloromethane 7:3) affording **68** as white solid in 60% of yield (34.0 mg, 8.73.10⁻² mmol).

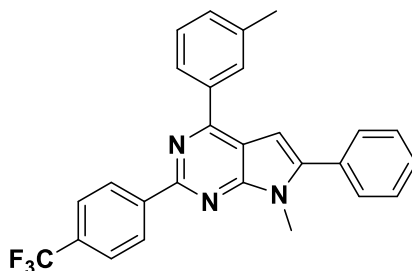
Mp: 114-116 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3056, 2918, 1549, 1488, 1396, 1375, 1260, 745, 696.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.49 (s, 3H, CH₃), 2.74 (s, 3H, CH₃), 3.94 (s, 3H, NCH₃), 6.91 (s, 1H, H₅), 7.30-7.38 (m, 4H, H-Ar), 7.42-7.56 (m, 4H, H-Ar), 7.59-7.65 (m, 2H, H-Ar), 8.02-8.12 (m, 3H, H-Ar).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 21.8 (2CH₃), 30.2 (NCH₃), 100.0 (CH), 113.7 (Cq), 126.0 (CH), 126.3 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (2CH), 129.3 (3CH), 129.7 (2CH), 130.7 (CH), 130.9 (CH), 131.3 (CH), 131.9 (Cq), 137.4 (Cq), 138.5 (Cq), 138.9 (Cq), 139.8 (Cq), 143.0 (Cq), 154.4 (Cq), 156.6 (Cq), 160.3 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₇H₂₄N₃ [M+H]⁺: 390.1965 found 390.1963.

7-Methyl-6-phenyl-4-(*m*-tolyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (69)Chemical Formula: C₂₇H₂₀F₃N₃Molecular Weight: 443.16 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure H starting from the 4-arylpyrrolopyrimidine **57** (50.0 mg, 0.145 mmol) and (4-(trifluoromethyl)phenyl)boronic acid (41.2 mg, 0.217 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/dichloromethane 7:3) affording **69** as white solid in 95% of yield (61.1 mg, 0.138 mmol).

Mp: 137-139 °C (pentane).

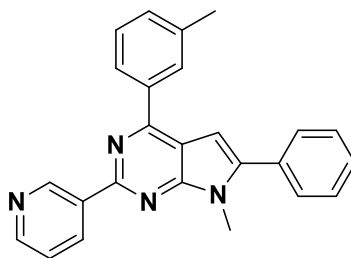
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2917, 1551, 1318, 1165, 1119, 1063, 858, 769, 747, 697.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.53 (s, 3H, CH₃), 3.95 (s, 3H, NCH₃), 6.89 (s, 1H, H₅), 7.32-7.39 (m, 1H, H-Ar), 7.45-7.62 (m, 6H, H-Ar), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-Ar), 8.06-8.15 (m, 2H, H-Ar), 8.83 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-Ar).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 21.8 (CH₃), 30.1 (NCH₃), 100.3 (CH), 114.9 (Cq), 124.6 (q, J = 272 Hz, Cq), 125.4 (q, J = 4 Hz, 2CH), 126.3 (CH), 128.4 (2CH), 128.7 (CH), 129.0 (3CH), 129.2 (2CH), 129.6 (CH), 130.9 (CH), 131.1 (q, J = 32 Hz, Cq), 131.7 (Cq), 138.6 (Cq), 138.7 (Cq), 142.7 (Cq), 143.6 (Cq), 154.5 (Cq), 156.0 (Cq), 156.7 (Cq).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -62.39 (CF₃).

HRMS (ESI): calcd for $C_{27}H_{21}F_3N_3$ $[M+H]^+$: 444.1682 found 444.1680.

7-Methyl-6-phenyl-2-(pyridin-3-yl)-4-(*m*-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (70)Chemical Formula: C₂₅H₂₀N₄Molecular Weight: 376.17 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure H starting from the 4-arylpyrrolopyrimidine **57** (50.0 mg, 0.145 mmol) and 3-pyridinylboronic acid (26.7 mg, 0.217 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate 85:15) affording **70** as pale yellow solid in 96% of yield (52.3 mg, 0.139 mmol).

Mp: 136-138 °C (pentane).

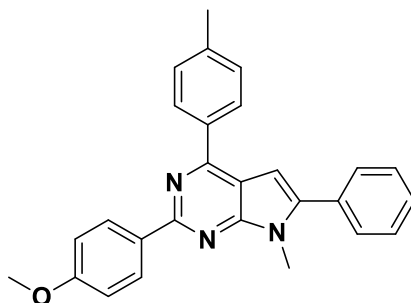
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3053, 2918, 1538, 1487, 1373, 1290, 909, 777, 749, 700.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.50 (s, 3H, CH₃), 3.93 (s, 3H, NCH₃), 6.87 (s, 1H, H₅), 7.32-7.36 (m, 1H, H-Ar), 7.42-7.55 (m, 5H, H-Ar), 7.56-7.60 (m, 2H, H-Ar), 8.04-8.14 (m, 2H, H-Ar), 8.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-Ar).

We lose two signals of pyridine's hydrogen.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 21.8 (CH₃), 30.1 (NCH₃), 100.3 (CH), 114.8 (Cq), 126.2 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (2CH), 129.0 (CH), 129.2 (2CH), 129.6 (CH), 130.0 (CH), 130.9 (CH), 131.6 (Cq), 132.1 (Cq), 132.2 (Cq), 135.1 (CH), 138.5 (Cq), 138.7 (Cq), 143.5 (Cq), 149.7 (CH), 154.4 (Cq), 155.6 (CH), 156.7 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₅H₂₁N₄ [M+H]⁺: 377.1761 found 377.1760.

2-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-6-phenyl-4-(*p*-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (71)Chemical Formula: C₂₇H₂₃N₃OMolecular Weight: 405.18 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure H starting from the 4-arylpyrrolopyrimidine **62** (50 mg, 0.145 mmol) and 4-methoxyboronic acid (33.0 mg, 0.217 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/dichloromethane 5:5) affording **71** as yellow solid in 97% of yield (56.9 mg, 0.140 mmol).

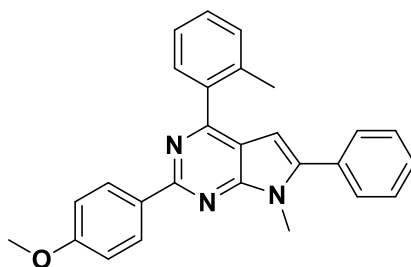
Mp: 169-171 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3048, 2917, 1552, 1509, 1464, 1375, 1299, 1244, 1161, 1035, 840, 749, 700.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.48 (s, 3H, CH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, NCH₃), 6.86 (s, 1H, H₅), 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-Ar), 7.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-Ar), 7.42-7.54 (m, 3H, H-Ar), 7.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-Ar), 8.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-Ar), 8.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-Ar).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 21.6 (CH₃), 30.1 (NCH₃), 55.5 (OCH₃), 100.2 (CH), 113.7 (Cq), 113.8 (2CH), 128.7 (CH), 128.8 (2CH), 129.0 (2CH), 129.1 (2CH), 129.5 (2CH), 129.6 (2CH), 132.0 (Cq), 132.2 (Cq), 136.3 (Cq), 140.0 (Cq), 142.5 (Cq), 154.8 (Cq), 156.4 (Cq), 157.5 (Cq), 161.1 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₇H₂₄N₃O [M+H]⁺: 406.1914 found 406.1910.

2-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-6-phenyl-4-(*o*-tolyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (72)Chemical Formula: C₂₇H₂₃N₃OMolecular Weight: 405.18 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure H starting from the 4-arylpyrrolopyrimidine **63** (50 mg, 0.145 mmol) and 4-methoxyboronic acid (33.0 mg, 0.217 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/dichloromethane 2:8) affording **72** as white solid in 95% of yield (55.8 mg, 0.138 mmol).

Mp: 128-130 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3057, 2929, 1560, 1376, 1300, 1246, 1160, 1031, 842, 759, 698.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.55 (s, 3H, CH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, NCH₃), 6.51 (s, 1H, H₅), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-Ar), 7.32-7.37 (m, 1H, H-Ar), 7.37-7.42 (m, 2H, H-Ar), 7.43-7.52 (m, 3H, H-Ar, H-Ar), 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H-Ar), 7.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-Ar), 8.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-Ar).

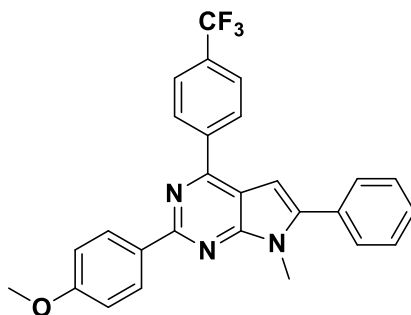
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 20.7 (CH₃), 30.0 (NCH₃), 55.5 (OCH₃), 100.1 (CH), 113.8 (2CH), 115.7 (Cq), 125.7 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (2CH), 129.0 (CH), 129.1 (2CH), 129.7 (2CH), 130.1 (CH), 131.3 (CH), 131.9 (Cq), 132.2 (Cq), 137.1 (Cq), 138.0 (Cq), 142.4 (Cq), 154.3 (Cq), 157.3 (Cq), 159.1 (Cq), 161.1 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₇H₂₄N₃O [M+H]⁺: 406.1914 found 406.1913

2-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-6-phenyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (73)

Chemical Formula: $C_{27}H_{20}F_3N_3O$

Molecular Weight: 459.16 g.mol⁻¹



The reaction was carried out following the general procedure H starting from the 4-arylpyrrolopyrimidine **64** (50 mg, 0.125 mmol) and 4-methoxyboronic acid (28.5 mg, 0.188 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/dichloromethane 7:3) affording **73** as light green solid in 99% of yield (57.1 mg, 0.124 mmol).

Mp: 150-152 °C (pentane).

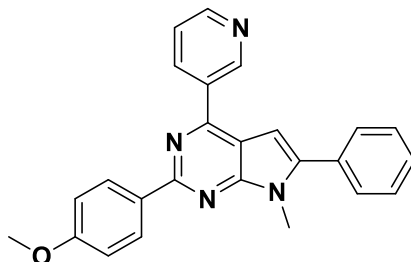
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2936, 1565, 1378, 1320, 1247, 1166, 1107, 1030, 843, 755, 695.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (m, 3H, NCH₃), 6.81 (s, 1H, H₅), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-Ar), 7.45-7.56 (m, 3H, H-Ar), 7.56-7.63 (m, 2H, H-Ar), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-Ar), 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-Ar), 8.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-Ar).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 30.1 (NCH₃), 55.5 (OCH₃), 99.6 (CH), 113.9 (2CH), 114.1 (Cq), 124.6 (q, J = 271 Hz, Cq), 125.7 (q, J = 4 Hz, 2CH), 129.0 (2CH), 129.1 (CH), 129.2 (2CH), 129.3 (2CH), 129.7 (2CH), 131.5 (q, J = 32 Hz, Cq), 131.7 (Cq), 131.8 (Cq), 142.5 (Cq), 143.5 (Cq), 154.6 (Cq), 155.0 (Cq), 157.6 (Cq), 161.3 (Cq).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -62.61 (CF₃).

HRMS (ESI): calcd for $C_{27}H_{21}F_3N_3O$ $[M+H]^+$: 460.1631 found 460.1629.

2-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-6-phenyl-4-(pyridin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (74)Chemical Formula: C₂₅H₂₀N₄OMolecular Weight: 392.16 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure H starting from the 4-arylpyrrolopyrimidine **65** (50 mg, 0.155 mmol) and 4-methoxyboronic acid (28.5 mg, 0.233 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane/ethyl acetate 6:4) affording **74** as yellow solid in 86% of yield (52.6 mg, 0.134 mmol).

Mp: 166-167 °C (pentane).

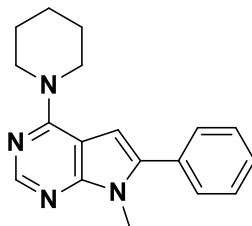
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3048, 2926, 1583, 1557, 1488, 1374, 1302, 1239, 1163, 1024, 853, 752, 703.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, NCH₃), 6.83 (s, 1H, H₅), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-Ar), 7.44-7.55 (m, 4H, H-Ar), 7.58 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H-Ar), 8.62 (m, 3H, H-Ar), 8.84 (s, 1H, H-Ar), 9.58 (s, 1H, H-Ar).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 30.1 (NCH₃), 55.5 (OCH₃), 99.4 (CH), 113.9 (2CH), 114.0 (Cq), 124.1 (CH), 128.8 (Cq), 128.9 (2CH), 129.0 (CH), 129.1 (2CH), 129.6 (2CH), 131.6 (Cq), 131.7 (Cq), 136.1 (CH), 143.4 (Cq), 150.0 (CH), 150.5 (CH), 153.4 (Cq), 154.8 (Cq), 157.6 (Cq), 161.2 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₅H₂₁N₄O [M+H]⁺: 393.1710 found 393.1709.

Partie expérimentale : Produits du chapitre 5

7-Methyl-6-phenyl-4-(piperidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (75)Chemical Formula: C₁₈H₂₀N₄Molecular Weight: 292.39 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure I starting from the alkyne **19** (50 mg, 0.21 mmol) and piperidine (41 μ L, 0.41 mmol). The reaction was irradiated for 5 minutes. The crude product was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate) affording **75** as light brown solid in 83% of yield (51.0 mg, 0.17 mmol).

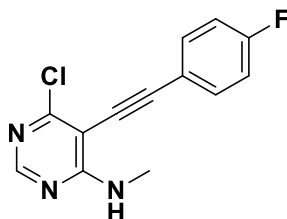
Mp: 102-105 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2939, 2851, 1562, 1543, 1459, 1444, 1385, 1337, 1314, 1274, 1257, 1135, 1078, 1016, 994, 950, 914, 853, 825, 787, 764, 730, 697, 627.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.62-1.79 (m, 6H, 3CH₂), 3.77 (s, 3H, NCH₃), 3.87-3.97 (m, 4H, 2CH₂), 6.51 (s, 1H, H₅), 7.30-7.53 (m, 5H, H-Ar), 8.37 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 24.9 (CH₂), 26.1 (2CH₂), 30.1 (NCH₃), 47.2 (2CH₂), 100.1 (CH), 103.3 (Cq), 128.2 (CH), 128.7 (2CH), 129.1 (2CH), 132.2 (Cq), 137.2 (Cq), 151.3 (CH), 152.9 (Cq), 156.8 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₈H₂₁N₄ [M+H]⁺: 293.1761, found 293.1764.

6-Chloro-5-(2-(4-fluorophenyl)ethynyl)-4-methylaminopyrimidine (76)Chemical Formula: $C_{13}H_9ClFN_3$ Molecular Weight: 261.68 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure C starting from 6-chloro-5-iodo-*N*-methylpyrimidin-4-amine **18** (300 mg, 1.11 mmol) and 1-ethynyl-4-fluorobenzene (0.26 mL, 2.22 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/CH₂Cl₂/acetone 8:1:1) affording **76** as off white solid in 98% of yield (286 mg, 1.09 mmol).

Mp: 168-170 °C (ethyl acetate).

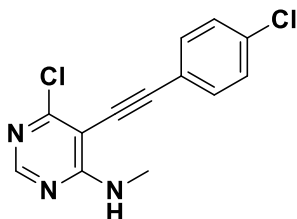
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3407, 1567, 1506, 1396, 1279, 1229, 1160, 1136, 1088, 906, 858, 837, 811, 778, 732, 658, 617.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.13 (d, J = 5.0 Hz, 3H, NCH₃), 5.70 (s, 1H, NH), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.54 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 2H, H-Ar), 8.36 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 28.5 (NCH₃), 79.3 (Cq), 100.8 (Cq), 101.1 (Cq), 116.1 (d, J = 22 Hz, 2CH), 118.1 (d, J = 3 Hz, Cq), 133.8 (d, J = 9 Hz, 2CH), 156.3 (CH), 160.4 (d, J = 170 Hz, Cq), 162.9 (Cq), 164.8 (Cq).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -108.89 (F).

HRMS (ESI): calcd for C₁₃H₁₀ClFN₃ [M+H]⁺: 262.0542, found 262.0545.

6-Chloro-5-((4-chlorophenyl)ethynyl)-4-methylaminopyrimidine (77)Chemical Formula: $C_{13}H_9Cl_2N_3$ Molecular Weight: 278.14 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure C starting from 6-chloro-5-iodo-*N*-methylpyrimidin-4-amine **18** (300 mg, 1.11 mmol) and 1-chloro-4-ethynylbenzene (0.29 mL, 2.22 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/CH₂Cl₂/acetone 8:1:1) affording **77** as beige solid in 90% of yield (279 mg, 1.00 mmol).

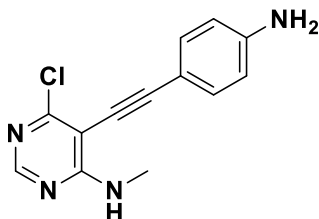
Mp: 167-169 °C (pentane).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3413, 3050, 2922, 1568, 1489, 1395, 1348, 1279, 1233, 1199, 1137, 1086, 1017, 906, 848, 827, 801, 778, 698, 627.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.13 (d, J = 5.0, 3H, NCH₃), 5.70 (s, 1H, NH), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 8.36 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 28.5 (NCH₃), 80.6 (Cq), 100.6 (Cq), 101.0 (Cq), 120.5 (Cq), 129.0 (2CH), 132.9 (2CH), 135.6 (Cq), 156.4 (CH), 159.4 (Cq), 162.9 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₃H₁₀Cl₂N₃ [M+H]⁺: 278.0246, found 278.0251.

5-((4-Aminophenyl)ethynyl)-6-chloro-4-methylaminopyrimidine (78)Chemical Formula: $C_{13}H_{11}ClN_4$ Molecular Weight: 258.71 g.mol⁻¹

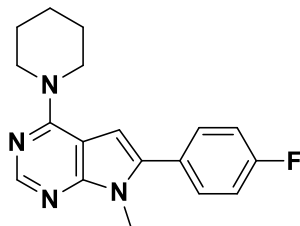
The reaction was carried out following the general procedure C starting from 6-chloro-5-iodo-*N*-methylpyrimidin-4-amine **18** (100 mg, 0.37 mmol) and 4-ethynylaniline (86.9 mg, 0.74 mmol). The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/CH₂Cl₂/acetone 8:1:1) affording **78** as brown oil in 95% of yield (91 mg, 0.35 mmol).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3483, 3386, 3258, 2098, 1588, 1510, 1437, 1390, 1360, 1278, 1238, 1215, 1176, 1123, 1080, 1002, 957, 888, 856, 828, 762, 668, 645.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.09 (d, J = 5.0, 3H, NCH₃), 3.96 (s, 2H, NH₂), 5.76 (s, 1H, NH), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-Ar), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-Ar), 8.31 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 28.4 (NCH₃), 77.4 (Cq), 101.6 (Cq), 103.5 (Cq), 110.7 (Cq), 114.6 (2CH), 133.1 (2CH), 147.8 (Cq), 155.5 (CH), 158.3 (Cq), 162.8 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₃H₁₂ClN₄ [M+H]⁺: 259.0745, found 259.0740.

6-(4-Fluorophenyl)-7-methyl-4-(piperidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (79)Chemical Formula: C₁₈H₁₉FN₄Molecular Weight: 310.38 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure I starting from the alkyne **76** (50 mg, 0.19 mmol) and piperidine (38 μ L, 0.38 mmol). The reaction was irradiated for 5 minutes. The crude product was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate) affording **79** as off-white solid in 76% of yield (45.0 mg, 0.15 mmol).

Mp: 136-139 °C (ethyl acetate).

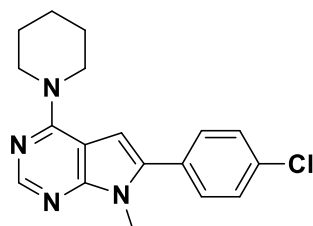
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2939, 2854, 1562, 1542, 1494, 1460, 1444, 1385, 1336, 1314, 1271, 1256, 1219, 1159, 1136, 1098, 1076, 1011, 993, 947, 912, 838, 814, 785, 744, 726, 624.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.65-1.77 (m, 6H, 3CH₂), 3.73 (s, 3H, NCH₃), 3.84-3.95 (m, 4H, 2CH₂), 6.47 (s, 1H, H₅), 7.07-7.19 (m, 2H, H-Ar), 7.38-7.49 (m, 2H, H-Ar), 8.36 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 24.9 (CH₂), 26.1 (2CH₂), 30.0 (NCH₃), 47.2 (2CH₂), 100.8 (CH), 103.2 (Cq), 115.8 (d, J = 22 Hz, 2CH), 128.3 (d, J = 3 Hz, Cq), 130.9 (d, J = 8 Hz, 2CH), 136.1 (Cq), 151.4 (CH), 152.8 (Cq), 156.8 (Cq), 162.8 (d, J = 248 Hz, Cq).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -113.24 (F).

HRMS (ESI): calcd for C₁₈H₂₀FN₄ [M+H]⁺: 311.1667, found 311.1669.

6-(4-Chlorophenyl)-7-methyl-4-(piperidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (80)Chemical Formula: C₁₈H₁₉ClN₄Molecular Weight: 326.83 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure I starting from the alkyne **77** (50 mg, 0.18 mmol) and piperidine (40 μ L, 0.36 mmol). The reaction was irradiated for 5 minutes. The crude product was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate) affording **80** as beige solid in 95% of yield (56.0 mg, 0.17 mmol).

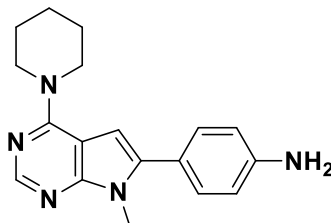
Mp: 115-118 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2924, 2850, 1559, 1476, 1442, 1384, 1315, 1274, 1255, 1088, 1012, 992, 913, 838, 764, 736, 684, 622.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.62-1.74 (m, 6H, 3CH₂), 3.75 (s, 3H, NCH₃), 3.88-3.94 (m, 4H, 2CH₂), 6.50 (s, 1H, H₅), 7.43 (s, 4H, H-Ar), 8.36 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 24.9 (CH₂), 26.1 (2CH₂), 30.2 (NCH₃), 47.2 (2CH₂), 101.1 (CH), 103.3 (Cq), 129.0 (2CH), 130.3 (2CH), 130.6 (Cq), 134.4 (Cq), 135.9 (Cq), 151.5 (CH), 153.0 (Cq), 156.8 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₈H₂₀ClN₄ [M+H]⁺: 327.1371, found 327.1374.

4-(7-Methyl-4-(piperidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)aniline (81)Chemical Formula: C₁₈H₂₁N₅Molecular Weight: 307.40 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure I starting from the alkyne **78** (50 mg, 0.19 mmol) and piperidine (38 μ L, 0.39 mmol). The reaction was irradiated for 5 minutes. The crude product was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate) affording **81** as beige solid in 79% of yield (47.0 mg, 0.15 mmol).

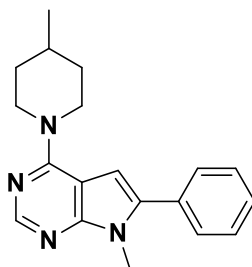
Mp: 208-212 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3437, 3326, 3210, 2920, 2848, 1647, 1612, 1562, 1493, 1457, 1444, 1390, 1358, 1335, 1314, 1266, 1175, 1063, 1024, 988, 916, 853, 824, 790, 756, 719, 687.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.66-1.78 (m, 6H, 3CH₂), 3.75 (s, 3H, NCH₃), 3.86 (s, 2H, NH₂), 3.89-3.94 (m, 4H, 2CH₂), 6.42 (s, 1H, H₅), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-Ar), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-Ar), 8.37 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 25.0 (CH₂), 26.1 (2CH₂), 30.0 (NCH₃), 47.2 (2CH₂), 99.5 (CH), 103.4 (Cq), 115.1 (2CH), 122.1 (Cq), 130.3 (2CH), 137.7 (Cq), 146.7 (Cq), 150.9 (CH), 152.6 (Cq), 156.6 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₈H₂₂N₅ [M+H]⁺: 308.1870, found 308.1873.

7-Methyl-4-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (82)Chemical Formula: C₁₉H₂₂N₄Molecular Weight: 306.41 g.mol⁻¹

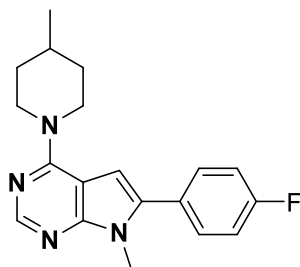
The reaction was carried out following the general procedure I starting from the alkyne **19** (50 mg, 0.21 mmol) and 4-methylpiperidine (49 μ L, 0.41 mmol). The reaction was irradiated for 5 minutes. The crude product was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate) affording **82** as beige oil in 99% of yield (62.2 mg, 0.21 mmol).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2917, 2848, 2189, 1562, 1484, 1452, 1388, 1306, 1253, 1216, 1072, 1015, 971, 913, 849, 777, 748, 729, 698, 627.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H, NCH₃), 1.24-1.32 (m, 2H, CH₂), 1.66-1.73 (m, 1H, CH), 1.77-1.79 (m, 2H, CH₂), 3.08 (t, J = 13.2 Hz, 2H, CH₂), 3.76 (s, 3H, CH₃), 4.75 (d, J = 13.2 Hz, 2H, CH₂), 6.51 (s, 1H, H₅), 7.36-7.51 (m, 5H, H-Ar), 8.36 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 22.0 (CH₃), 30.1 (NCH₃), 31.4 (CH), 34.3 (2CH₂), 46.5 (2CH₂), 100.7 (CH), 103.4 (Cq), 128.2 (CH), 128.7 (2CH), 129.1 (2CH), 132.1 (Cq), 137.2 (Cq), 151.3 (CH), 152.9 (Cq), 156.8 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₂₃N₄ [M+H]⁺: 307.1917, found 307.1922.

6-(4-Fluorophenyl)-7-methyl-4-(4-methylpiperidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (83)Chemical Formula: C₁₉H₂₁FN₄Molecular Weight: 324.40 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure I starting from the alkyne **76** (50 mg, 0.19 mmol) and 4-methylpiperidine (45 μ L, 0.38 mmol). The reaction was irradiated for 5 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone 9:1) affording **83** as green oil in 71% of yield (44.1 mg, 0.14 mmol).

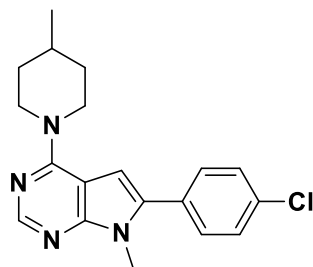
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2920, 2849, 1564, 1493, 1454, 1377, 1336, 1308, 1254, 1223, 1158, 1071, 971, 913, 839, 818, 763.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.28-1.34 (m, 2H, CH₂), 1.66-1.72 (m, 1H, CH), 1.74-1.80 (m, 2H, CH₂), 3.08 (t, J = 13.4 Hz, 2H, CH₂), 3.74 (s, 3H, NCH₃), 4.75 (d, J = 13.4 Hz, 2H, CH₂), 6.48 (s, 1H, H₅), 7.15 (t, J = 8.7 Hz, 2H, H-Ar), 7.46 (t, J = 8.7 Hz, 2H, H-Ar), 8.36 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 22.0 (CH₃), 30.0 (NCH₃), 31.4 (CH), 34.3 (2CH₂), 46.5 (2CH₂), 100.8 (CH), 103.3 (Cq), 115.9 (d, J = 22 Hz, 2CH), 128.3 (d, J = 4 Hz, Cq), 130.9 (d, J = 8 Hz, 2CH), 136.1 (Cq), 151.4 (CH), 152.9 (Cq), 156.8 (Cq), 162.8 (d, J = 249 Hz, Cq).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -113.26 (F).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₂₂FN₄ [M+H]⁺: 325.1823, found 325.1828.

6-(4-Chlorophenyl)-7-methyl-4-(4-methylpiperidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (84)Chemical Formula: C₁₉H₂₁ClN₄Molecular Weight: 340.86 g.mol⁻¹

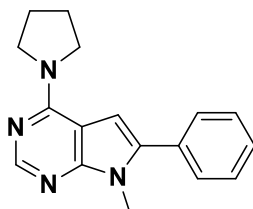
The reaction was carried out following the general procedure I starting from the alkyne **77** (50 mg, 0.18 mmol) and 4-methylpiperidine (43 μ L, 0.36 mmol). The reaction was irradiated for 5 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone from 98:2 to 8:2) affording **84** as brown oil in 99% of yield (61.0 mg, 0.21 mmol).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2952, 2919, 2849, 1563, 1480, 1454, 1308, 1254, 1091, 971, 833, 762.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.26-1.30 (m, 2H, CH₂), 1.66-1.71 (m, 1H, CH), 1.74-1.79 (m, 2H, CH₂), 3.08 (t, J = 13.2 Hz, 2H, CH₂), 3.74 (s, 3H, NCH₃), 4.74 (d, J = 13.2 Hz, 2H, CH₂), 6.50 (s, 1H, H₅), 7.42 (s, 4H, H-Ar), 8.36 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 22.0 (CH₃), 30.1 (CH), 31.4 (NCH₃), 34.3 (2CH₂), 46.5 (2CH₂), 101.1 (CH), 103.3 (Cq), 129.0 (2CH), 130.2 (2CH), 130.6 (Cq), 134.3 (Cq), 135.9 (Cq), 151.5 (CH), 153.1 (Cq), 156.8 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₂₂ClN₄ [M+H]⁺: 341.1528, found 341.1532.

7-Methyl-6-phenyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (85)Chemical Formula: C₁₇H₁₈N₄Molecular Weight: 278.36 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure I starting from the alkyne **19** (50 mg, 0.21 mmol) and pyrrolidine (34 µL, 0.41 mmol). The reaction was irradiated for 30 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate) affording **85** as white solid in 81% of yield (46.5 mg, 0.17 mmol).

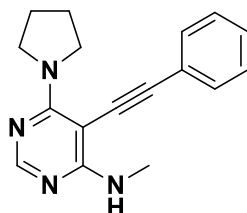
Mp: 125-127 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) v: 2964, 2922, 2874, 1571, 1548, 1505, 1479, 1455, 1385, 1344, 1330, 1307, 1257, 1223, 1126, 1074, 1028, 1014, 950, 926, 840, 777, 751, 738.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.00-2.07 (m, 4H, 2CH₂), 3.78 (s, 3H, NCH₃), 3.81-3.87 (m, 4H, 2CH₂), 6.58 (s, 1H, H₅), 7.35-7.51 (m, 5H, H-Ar), 8.36 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 25.5 (2CH₂), 30.1 (NCH₃), 48.0 (2CH₂), 100.8 (CH), 103.7 (Cq), 128.1 (CH), 128.8 (2CH), 129.0 (2CH), 132.4 (Cq), 136.8 (Cq), 151.9 (CH), 152.0 (Cq), 155.2 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₇H₁₉N₄ [M+H]⁺: 279.1604, found 279.1603.

4-Methylamino-5-(phenylethynyl)-6-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidine (86)Chemical Formula: C₁₇H₁₈N₄Molecular Weight: 278.36 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure I starting from the alkyne **19** (50 mg, 0.21 mmol) and pyrrolidine (34 μ L, 0.41 mmol). The reaction was irradiated for 5 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate) affording **86** as white solid in 34% of yield (19.3 mg, 6.93x10⁻² mmol) and **85** as white solid in 45% of yield (25.7 mg, 9.23x10⁻² mmol).

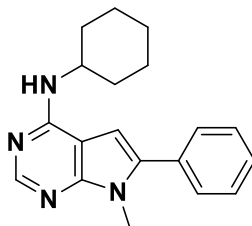
Mp: 141-143 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3306, 2968, 2867, 1565, 1524, 1488, 1477, 1455, 1411, 1393, 1367, 1351, 1335, 1164, 1108, 786, 754, 690.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.92 (s, 4H, 2CH₂), 3.06 (d, J = 4.9 Hz, 3H, NCH₃), 3.86 (s, 4H, 2CH₂), 5.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H, NH), 7.30-7.37 (m, 3H, H-Ar), 7.39-7.46 (m, 2H, H-Ar), 8.17 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 25.6 (2CH₂), 28.4 (NCH₃), 48.8 (2CH₂), 80.0 (Cq), 84.8 (Cq), 98.8 (Cq), 123.8 (Cq), 128.2 (CH), 128.6 (2CH), 130.8 (2CH), 156.2 (CH), 159.5 (Cq), 164.1 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₇H₁₉N₄ [M+H]⁺: 279.1604 found 279.1600.

4-Cyclohexylamino-7-methyl-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (87)Chemical Formula: C₁₉H₂₂N₄Molecular Weight: 306.41 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure I starting from the alkyne **19** (50 mg, 0.21 mmol) and cyclohexylamine (47 μ L, 0.41 mmol). The reaction was irradiated for 20 minutes. The crude product was purified by flash chromatography (ethyl acetate/methanol) affording **87** as yellow solid in 76% of yield (49.0 mg, 0.16 mmol).

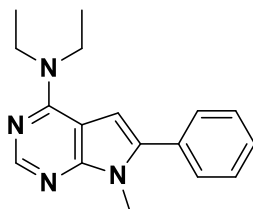
Mp: 210-212 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3247, 3192, 3165, 3114, 3034, 2925, 2850, 1602, 1566, 1546, 1523, 1505, 1470, 1443, 1404, 1383, 1357, 1337, 1310, 1250, 1207, 1110, 1072, 1012, 907, 896, 769, 740.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.20-1.33 (m, 3H, H_{ax}), 1.40-1.54 (m, 2H, H_{ax}), 1.62-1.72 (m, 1H, H_{eq}), 1.74-1.84 (m, 2H, H_{eq}), 2.10-2.18 (m, 2H, H_{eq}), 3.78 (s, 3H, NCH₃), 4.06-4.21 (m, 1H, CH_{alk}), 4.84-5.00 (m, 1H, NH), 6.36 (s, 1H, H₅), 7.38-7.53 (s, 5H, H-Ar), 8.37 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 25.1 (2CH₂), 25.8 (CH₂), 30.1 (NCH₃), 33.9 (2CH₂), 49.8 (CH), 97.3 (CH), 103.0 (Cq), 128.3 (CH), 128.8 (2CH), 129.1 (2CH), 132.2 (Cq), 138.1 (Cq), 151.7 (CH), 152.1 (Cq), 155.6 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₂₃N₄ [M+H]⁺: 307.1917, found 307.1914.

4-(*N,N*-Diethylamino)-7-methyl-6-phenyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (88)Chemical Formula: C₁₇H₂₀N₄Molecular Weight: 280.38 g.mol⁻¹

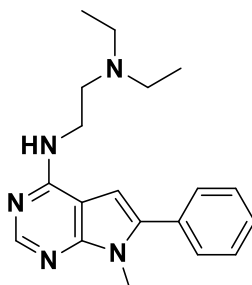
The reaction was carried out following the general procedure I starting from the alkyne **19** (50 mg, 0.21 mmol) and diethylamine (42 μ L, 0.41 mmol). The reaction was irradiated for 60 minutes. The crude product was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate) affording **88** as brown oil in 33% of yield (19.0 mg, 0.07 mmol).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2973, 2928, 1566, 1507, 1487, 1447, 1376, 1360, 1315, 1294, 1247, 1135, 1075, 1048, 1016, 909, 845, 778, 750, 728, 699, 639, 628.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 6H, 2CH₃), 3.77 (s, 3H, NCH₃), 3.78 (q, J = 7.1 Hz, 4H, 2CH₂), 6.47 (s, 1H, H₅), 7.39-7.52 (m, 5H, H-Ar), 8.36 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 13.8 (2CH₃), 30.2 (NCH₃), 43.5 (2CH₂), 101.1 (CH), 102.4 (Cq), 128.2 (CH), 128.7 (2CH), 129.2 (2CH), 132.3 (Cq), 137.1 (Cq), 151.5 (CH), 152.5 (Cq), 155.9 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₇H₂₁N₄ [M+H]⁺: 281.1761, found 281.1766.

***N*¹,*N*¹-Diethyl-*N*²-(7-methyl-6-phenyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)ethane-1,2-diamine (89)**Chemical Formula: C₁₉H₂₅N₅Molecular Weight: 323.44 g.mol⁻¹

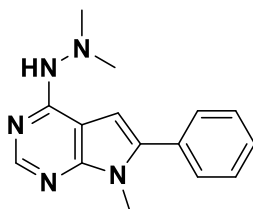
The reaction was carried out following the general procedure I starting from the alkyne **19** (50 mg, 0.21 mmol) and *N,N*-diethylethylenediamine (58 μ L, 0.41 mmol). The reaction was irradiated for 60 minutes. The crude product was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate) affording **89** as brown oil in 27% of yield (18.0 mg, 0.06 mmol).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3287, 2965, 2925, 1595, 1562, 1468, 1380, 1340, 1304, 1211, 1113, 1071, 1013, 915, 758, 699, 632.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 6H, 2CH₃), 2.62 (q, J = 7.1 Hz, 4H, 2CH₂), 2.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H, CH₂), 3.67 (q, J = 5.7 Hz, 2H, CH₂), 3.78 (s, 3H, NCH₃), 5.97 (s, 1H, NH), 6.42 (s, 1H, H₅), 7.37-7.54 (m, 5H, H-Ar), 8.38 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 11.8 (2CH₃), 29.8 (CH₂), 30.1 (NCH₃), 46.9 (2CH₂), 51.7 (CH₂), 97.4 (CH), 103.5 (Cq), 128.2 (CH), 128.8 (2CH), 129.1 (2CH), 132.3 (Cq), 138.0 (Cq), 152.1 (CH), 156.1 (Cq), 156.3 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₂₆N₅ [M+H]⁺: 324.2183, found 324.2185.

4-(2,2-Dimethylhydrazinyl)-7-methyl-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (90)Chemical Formula: C₁₅H₁₇N₅Molecular Weight: 267.34 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure I starting from the alkyne **19** (50 mg, 0.21 mmol) and *N,N*-dimethylhydrazine (31.2 μ L, 0.41 mmol). The reaction was irradiated for 5 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/methanol 95:5) affording **90** as light yellow solid in 38% of yield (21.2 mg, 0.08 mmol).

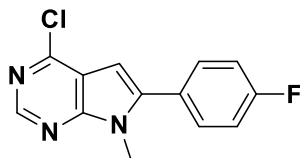
Mp: 181-183 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3188, 3045, 2954, 2918, 2855, 1584, 1488, 1446, 1434, 1341, 1302, 1159, 1009, 909, 876, 785, 760, 742, 701.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.67 (s, 6H, 2NCH₃), 3.80 (s, 3H, NCH₃), 5.98 (s, 1H, NH), 6.89 (s, 1H, H₅), 7.41-7.55 (m, 5H, H-Ar), 8.31 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 30.1 (NCH₃), 48.5 (2NCH₃), 101.2 (CH), 102.5 (Cq), 128.2 (CH), 128.8 (2CH), 129.2 (2CH), 132.4 (Cq), 138.2 (Cq), 151.5 (CH), 153.0 (Cq), 156.8 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₅H₁₈N₅ [M+H]⁺: 268.1557, found 268.1553.

4-Chloro-6-(4-fluorophenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (91)Chemical Formula: C₁₃H₉ClFN₃Molecular Weight: 261.68 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure D starting from the alkyne **76** (150 mg, 0.57 mmol) and microwave irradiation was applied for 30 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/dichloromethane/acetone 8:1:1) affording **91** as orange solid in 100% of yield (149.4 mg, 0.57 mmol).

Mp: 120-124 °C (ethyl acetate).

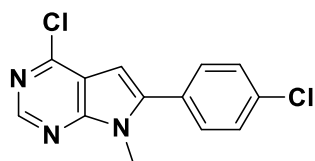
IR (ATR diamond, cm⁻¹) v: 2922, 2852, 1545, 1493, 1479, 1434, 1407, 1350, 1239, 1223, 1185, 1161, 1128, 945, 858, 840, 816, 797, 763, 747, 706.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.84 (s, 3H, NCH₃), 6.61 (s, 1H, NH), 7.16-7.29 (m, 2H, H-Ar), 7.46-7.58 (m, 2H, H-Ar), 8.66 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 30.4 (NCH₃), 98.8 (d, *J* = 1 Hz, CH), 116.2 (d, *J* = 22 Hz, 2CH), 117.6 (Cq), 126.9 (d, *J* = 4 Hz, Cq), 131.2 (d, *J* = 9 Hz, 2CH), 142.2 (Cq), 150.6 (CH), 152.0 (d, *J* = 89 Hz, Cq), 161.7 (Cq), 165.0 (Cq).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -108.73 (F).

HRMS (ESI): calcd for C₁₃H₁₀ClFN₃ [M+H]⁺: 262.0542 found 262.0546.

4-Chloro-6-(4-chlorophenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (92)Chemical Formula: C₁₃H₉Cl₂N₃Molecular Weight: 278.14 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure D starting from the alkyne **77** (100 mg, 0.36 mmol) and microwave irradiation was applied for 30 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/dichloromethane/acetone 8:1:1) affording **92** as yellow solid in 100% of yield (99.7 mg, 0.36 mmol).

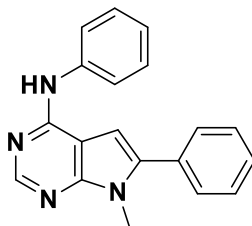
Mp: 168-170 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) v: 3099, 2917, 2849, 1588, 1536, 1483, 1473, 1430, 1408, 1349, 1269, 1257, 1237, 1220, 1188, 1158, 1135, 1090, 1013, 943, 927, 853, 832, 808, 772, 730, 714, 633, 603.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.85 (s, 3H, NCH₃), 6.64 (s, 1H, H₅), 7.45-7.54 (m, 4H, H-Ar), 8.67 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 30.5 (NCH₃), 99.1 (CH), 117.6 (Cq), 129.3 (2CH), 130.5 (2CH), 135.7 (Cq), 142.0 (Cq), 150.7 (CH), 151.6 (Cq), 152.7 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₃H₁₀Cl₂N₃ [M+H]⁺: 278.0246 found 278.0251.

7-Methyl-4-phenylamino-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (93)Chemical Formula: C₁₉H₁₆N₄Molecular Weight: 300.37 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure I starting from the alkyne **19** (50 mg, 0.21 mmol) and aniline (37.4 μ L, 0.41 mmol). The reaction was irradiated for 20 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone from 98:2 to 9:1) affording **93** as beige solid in 35% of yield (22.0 mg, 0.07 mmol).

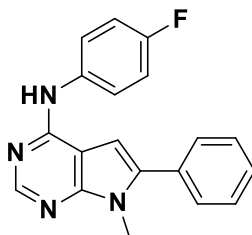
Mp: 212-214 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2918, 2849, 1600, 1581, 1563, 1537, 1491, 1469, 1450, 1434, 1404, 1352, 1341, 1306, 1244, 1222, 1212, 1074, 1012, 920, 801, 780, 755, 735.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.81 (s, 3H, NCH₃), 6.16 (s, 1H, H₅), 7.09 (m, 1H, NH), 7.14-7.18 (m, 1H, H-Ar), 7.35-7.48 (m, 7H, H-Ar), 7.57-7.64 (m, 2H, H-Ar), 8.50 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 30.2 (NCH₃), 97.8 (CH), 104.0 (Cq), 122.4 (2CH), 124.4 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (2CH), 129.1 (2CH), 129.2 (2CH), 131.9 (Cq), 138.9 (Cq), 139.1 (Cq), 151.6 (CH), 152.5 (Cq), 154.0 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₁₇N₄ [M+H]⁺: 301.1448, found 301.1446.

4-(4-Fluorophenylamino)-7-methyl-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (94)Chemical Formula: C₁₉H₁₅FN₄Molecular Weight: 318.36 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure I starting from the alkyne **19** (50 mg, 0.21 mmol) and 4-fluoroaniline (38.9 μ L, 0.41 mmol). The reaction was irradiated for 20 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone from 98:2 to 9:1) affording **94** as off white solid in 27% of yield (65.3 mg, 0.19 mmol).

Mp: 201-203 °C (ethyl acetate).

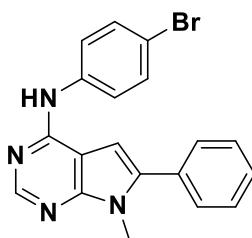
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3152, 2911, 2873, 1603, 1569, 1538, 1504, 1491, 1434, 1404, 1352, 1339, 1304, 1240, 1215, 1152, 1091, 1012, 918, 838, 796, 778, 755, 741, 711.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.80 (s, 3H, NCH₃), 6.08 (s, 1H, H₅), 7.08 (t, J = 8.6 Hz, 2H, H-Ar), 7.37-7.50 (m, 5H, H-Ar), 7.54 (dd, J = 8.6 Hz, J = 4.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.55 (s, 1H, NH), 8.47 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 30.2 (NCH₃), 97.7 (CH), 103.7 (Cq), 115.9 (d, J = 23 Hz, 2CH), 124.8 (d, J = 8 Hz, 2CH), 128.5 (CH), 128.9 (2CH), 129.2 (2CH), 131.8 (Cq), 135.1 (d, J = 3 Hz, Cq), 139.0 (Cq), 151.5 (CH), 152.5 (Cq), 154.2 (Cq), 160.0 (d, J = 244 Hz, Cq).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -117.85 (F).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₁₆FN₄ [M+H]⁺: 319.1354, found 319.1352.

4-(4-Bromophenylamino)-7-methyl-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (95)Chemical Formula: C₁₉H₁₅BrN₄Molecular Weight: 379.26 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure I starting from the alkyne **19** (50 mg, 0.21 mmol) and 4-bromoaniline (70.6 mg, 0.41 mmol). The reaction was irradiated for 20 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone from 98:2 to 8:2) affording **95** as white solid in 23% of yield (17.9 mg, 0.05 mmol).

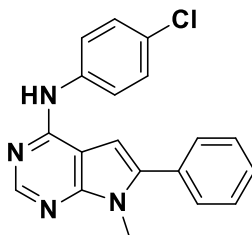
Mp: 230-232 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3172, 3100, 3059, 2997, 2915, 1621, 1575, 1561, 1546, 1524, 1487, 1455, 1443, 1379, 1356, 1335, 1302, 1243, 1223, 1073, 1031, 1009, 909, 820, 807, 795, 772, 712, 700.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.82 (s, 3H, NCH₃), 6.26 (s, 1H, H₅), 6.95 (s, 1H, NH), 7.41-7.51 (m, 7H, H-Ar), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-Ar), 8.51 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 30.2 (NCH₃), 97.3 (CH), 104.2 (Cq), 116.6 (Cq), 123.2 (2CH), 128.7 (CH), 128.9 (2CH), 129.2 (2CH), 131.8 (Cq), 132.1 (2CH), 138.4 (Cq), 139.4 (Cq), 151.4 (CH), 152.5 (Cq), 153.4 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₁₆BrN₄ [M+H]⁺: 379.0553, found 379.0555.

4-(4-Chlorophenylamino)-7-methyl-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (96)Chemical Formula: C₁₉H₁₅ClN₄Molecular Weight: 334.81 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure B starting from the alkyne **19** (50 mg, 0.21 mmol) and 4-chloroaniline (52.3 mg, 0.41 mmol). The reaction was irradiated for 20 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone from 98:2 to 8:2) affording **96** as yellow solid in 31% of yield (21.5 mg, 0.06 mmol).

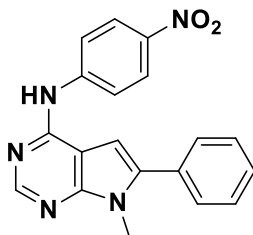
Mp: 211-213 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2919, 2850, 1619, 1578, 1563, 1548, 1490, 1470, 1456, 1443, 1380, 1356, 1337, 1304, 1243, 1223, 1099, 1085, 1030, 1012, 909, 823, 808, 797, 779, 701.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.81 (s, 3H, NCH₃), 6.24 (s, 1H, NH), 7.04 (s, 1H, H₅), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-Ar), 7.42-7.49 (m, 5H, H-Ar), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-Ar), 8.50 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 30.2 (NCH₃), 97.4 (CH), 116.6 (Cq), 123.1 (2CH), 128.7 (CH), 128.9 (2CH), 129.1 (Cq), 129.2 (2CH), 129.2 (2CH), 131.8 (Cq), 137.8 (Cq), 139.3 (Cq), 151.4 (CH), 152.5 (Cq), 153.5 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₁₆ClN₄ [M+H]⁺: 335.1058, found 335.1055.

7-Methyl-4-(4-nitrophenylamino)-6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (97)Chemical Formula: C₁₉H₁₅N₅O₂Molecular Weight: 345.36 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure I starting from the alkyne **19** (50 mg, 0.21 mmol) and 4-nitroaniline (56.7 mg, 0.41 mmol). The reaction was irradiated for 5 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone from 98:2 to 8:2) affording **97** as yellow solid in 91% of yield (65.3 mg, 0.19 mmol).

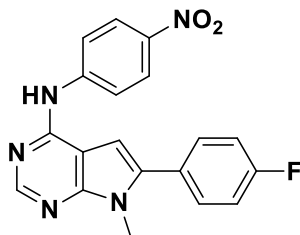
Mp: 240-242 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3119, 2922, 2852, 1628, 1590, 1563, 1493, 1469, 1416, 1382, 1311, 1298, 1254, 1226, 1181, 1113, 1079, 1026, 1005, 946, 914, 848, 810, 773, 742, 694, 660, 652, 614.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.80 (s, 3H, NCH₃), 7.03 (s, 1H, H₅), 7.47-7.52 (m, 1H, H-Ar), 7.54-7.59 (m, 2H, H-Ar), 7.65-7.69 (m, 2H, H-Ar), 8.25 (s, 4H, H-Ar), 8.52 (s, 1H, H₂), 10.08 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 29.7 (NCH₃), 98.0 (CH), 105.0 (Cq), 118.7 (2CH), 124.9 (2CH), 128.5 (CH), 128.7 (2CH), 128.9 (2CH), 131.3 (Cq), 138.9 (Cq), 140.7 (Cq), 147.0 (Cq), 150.5 (CH), 151.8 (Cq), 152.1 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₁₆N₅O₂ [M+H]⁺: 346.1299, found 346.1304.

6-(4-Fluorophenyl)-7-methyl-4-(4-nitrophenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (98)Chemical Formula: C₁₉H₁₄FN₅O₂Molecular Weight: 363.35 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure I starting from the alkyne **76** (50 mg, 0.19 mmol) and 4-nitroaniline (52.8 mg, 0.38 mmol). The reaction was irradiated for 5 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone from 98:2 to 9:1) affording **98** as yellow solid in 50% of yield (35.1 mg, 0.10 mmol).

Mp: 265-267 °C (ethyl acetate).

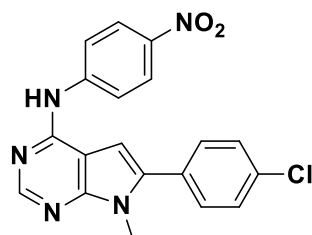
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3119, 2920, 2851, 1628, 1590, 1564, 1495, 1467, 1413, 1382, 1312, 1224, 1181, 1165, 1113, 1019, 948, 913, 838, 812, 763, 749, 688, 647, 624.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.78 (s, 3H, NCH₃), 7.01 (s, 1H, H₅), 7.37-7.43 (m, 2H, H-Ar), 7.69-7.74 (m, 2H, H-Ar), 8.25 (s, 4H, H-Ar), 8.52 (s, 1H, H₂), 10.08 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 30.2 (NCH₃), 98.7 (CH), 105.4 (Cq), 116.4 (d, *J* = 22 Hz, 2CH), 119.2 (2CH), 125.4 (2CH), 128.2 (d, *J* = 3 Hz, 2CH), 131.4 (d, *J* = 8 Hz, 2CH), 132.1 (Cq), 139.8 (d, *J* = 284 Hz, Cq), 147.5 (Cq), 151.0 (CH), 152.2 (Cq), 152.6 (Cq).

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -113.07 (F).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₁₅FN₅O₂ [M+H]⁺: 364.1204, found 364.1209.

6-(4-Chlorophenyl)-7-methyl-4-(4-nitrophenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (99)Chemical Formula: C₁₉H₁₄ClN₅O₂Molecular Weight: 379.80 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure I starting from the alkyne **77** (50 mg, 0.18 mmol) and 4-nitroaniline (49.7 mg, 0.36 mmol). The reaction was irradiated for 5 minutes. The crude product was purified silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone from 98:2 to 9:1) affording **99** as orange solid in 82% of yield (56.0 mg, 0.15 mmol).

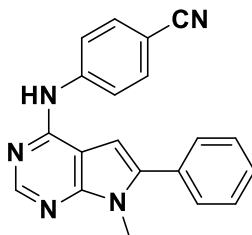
Mp: 295-297 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3377, 2920, 2850, 1737, 1621, 1593, 1559, 1504, 1465, 1402, 1375, 1350, 1312, 1260, 1178, 1111, 1090, 1017, 1008, 907, 859, 847, 830, 772, 751, 726, 713, 689, 640.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.80 (s, 3H, NCH₃), 7.05 (s, 1H, H₅), 7.60-7.64 (m, 2H, H-Ar), 7.68-7.72 (m, 2H, H-Ar), 8.22-8.28 (m, 4H, H-Ar), 8.52 (s, 1H, H₂), 10.10 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 29.9 (NCH₃), 98.5 (CH), 105.0 (Cq), 118.7 (2CH), 125.0 (2CH), 129.0 (2CH), 130.2 (Cq), 130.5 (2CH), 133.4 (Cq), 137.6 (Cq), 140.8 (Cq), 147.0 (Cq), 150.7 (CH), 151.9 (Cq), 152.2 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₁₅ClN₅O₂ [M+H]⁺: 380.0909, found 380.0910.

4-(4-Cyanophenylamino)-7-methyl-6-(phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (100)Chemical Formula: C₂₀H₁₅N₅Molecular Weight: 325.38 g.mol⁻¹

The reaction was carried out following the general procedure I starting from the alkyne **19** (50 mg, 0.21 mmol) and 4-aminobenzonitrile (48.5 mg, 0.41 mmol). The reaction was irradiated for 10 minutes. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/acetone from 98:2 to 8:2) affording **100** as yellow solid in 63% of yield (42.3 mg, 0.13 mmol).

Mp: 251-253 °C (ethyl acetate).

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3362, 2215, 1617, 1602, 1559, 1543, 1518, 1505, 1461, 1446, 1414, 1374, 1355, 1343, 1316, 1279, 1253, 1226, 1173, 1024, 904, 837, 778, 756, 703.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.85 (s, 3H, NCH₃), 6.46 (s, 1H, H₅), 7.11 (s, 1H, NH), 7.43-7.54 (m, 5H, H-Ar), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-Ar), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-Ar), 8.58 (s, 1H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 30.3 (NCH₃), 96.5 (CH), 105.1 (Cq), 105.4 (Cq), 119.5 (Cq), 119.8 (2CH), 128.9 (CH), 129.0 (2CH), 129.2 (2CH), 131.5 (Cq), 133.4 (2CH), 140.3 (Cq), 143.7 (Cq), 151.1 (CH), 152.3 (Cq), 152.5 (Cq).

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₁₆N₅ [M+H]⁺: 326.1400, found 326.1398.

Références Bibliographiques

1. (a) D. J. St Jean, Jr., C. Fotsch. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 6002-6020. (b) R. D. Taylor, M. MacCoss, A. D. Lawson. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845-5859.
2. (a) O. Dehbi, A. Tikad, S. Bourg, P. Bonnet, O. Lozach, L. Meijer, M. Aadil, M. Akssira, G. Guillaumet, S. Routier. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 352-363. (b) T. Saurat, F. Buron, N. Rodrigues, M. L. de Tauzia, L. Colliandre, S. Bourg, P. Bonnet, G. Guillaumet, M. Akssira, A. Corlu, C. Guillouzo, P. Berthier, P. Rio, M. L. Jourdan, H. Benedetti, S. Routier. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 613-631. (c) S. Routier, G. Guillaumet, A. Tikad, O. Dehbi, M. Akssira, M. Aadil, S. Massip, J.-M. Leger, C. Jarry. *Synthesis* **2013**, *45*, 491-500. (d) A. Tikad, M. Akssira, S. Massip, J.-M. Léger, C. Jarry, G. Guillaumet, S. Routier. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4523-4532. (e) Y. Riadi, S. Massip, J.-M. Leger, C. Jarry, S. Lazar, G. Guillaumet. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5018-5024. (f) A. Tikad, S. Routier, M. Akssira, G. Guillaumet. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 5113-5118.
3. (a) S. Grosse, V. Mathieu, C. Pillard, S. Massip, M. Marchivie, C. Jarry, P. Bernard, R. Kiss, G. Guillaumet. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 718-730. (b) S. Grosse, C. Pillard, F. Himbert, S. Massip, J. M. Léger, C. Jarry, P. Bernard, G. Guillaumet. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4146-4155. (c) S. Grosse, C. Pillard, S. Massip, J. M. Leger, C. Jarry, S. Bourg, P. Bernard, G. Guillaumet. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14943-14947.
4. H. Nishimura, K. Katagiri, K. Sato, M. Mayama, N. Shimaoka. *J. Antibiot. Ser. A* **1956**, *9*, 60-62.
5. R. L. Tolman, R. K. Robins, L. B. Townsend. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 524-526.
6. K. Anzai, G. Nakamura, S. Suzuki. *J. Antibiot. Ser. A* **1957**, *10*, 201-204.
7. K. V. Rao, D. W. Renn. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1963**, 77-79.
8. E. C. Taylor, D. G. Kuhnt, C. Shih, G. B. Grindey, (Princeton University, USA), EP432677A1, **1991**, *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 256638.
9. C. Niyikiza, P. Paoletti, J. J. Rusthoven, (Eli Lilly and Company, USA), WO2002002093A2, **2002**, *Chem. Abstr.* **2002**, *136*, 79748.
10. Z. Chen, A. M. Venkatesan, C. M. Dehnhardt, S. Ayral-Kaloustian, N. Brooijmans, R. Mallon, L. Feldberg, I. Hollander, J. Lucas, K. Yu, F. Kong, T. S. Mansour. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3169-3182.
11. H. Atapour-Mashhad, Z. Tayarani-Najaran, A. Davoodnia, R. Moloudi, S. H. Mousavi. *Drug Chem. Toxicol.* **2011**, *34*, 271-276.
12. P.-P. Kung, P.-J. Sinnema, P. Richardson, M. J. Hickey, K. S. Gajiwala, F. Wang, B. Huang, G. McClellan, J. Wang, K. Maegley, S. Bergqvist, P. P. Mehta, R. Kania. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3557-3562.
13. A. Gangjee, S. Kurup, M. A. Ihnat, J. E. Thorpe, B. Disch. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 910-914.
14. Z. Li, X. Wang, J. Eksterowicz, M. W. Gribble, Jr., G. Q. Alba, M. Ayres, T. J. Carlson, A. Chen, X. Chen, R. Cho, R. V. Connors, M. DeGraffenreid, J. T. Daignan, J. Duquette, P. Fan, B. Fisher, J. Fu, J. N. Huard, J. Kaizerman, K. S. Keegan, C. Li, K. Li, Y. Li, L. Liang, W. Liu, S. E. Lively, M. C. Lo, J. Ma, D. L. McMinn, J. T. Mihalic, K. Modi, R. Ngo, K. Pattabiraman, D. E. Piper, C. Queva, M. L. Ragains, J. Suchomel, S. Thibault, N. Walker, X. Wang, Z. Wang, M. Wanska, P. M. Wehn, M. F. Weidner, A. J. Zhang, X. Zhao, A. Kamb, D. Wickramasinghe, K. Dai, L. R. McGee, J. C. Medina. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3430-3449.
15. N. J. O'Brien, M. Brzozowski, M. J. Buskes, L. W. Deady, B. M. Abbott. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 3879-3886.
16. S. Ding, T. Y. Wu, A. Brinker, E. C. Peters, W. Hur, N. S. Gray, P. G. Schultz. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2003**, *100*, 7632-7637.
17. A. M. Vannucchi, C. Bogani, P. Guglielmelli, (Novartis Pharma AG, Switz.; Incyte Corporation), WO2012112847A1, **2012**, *Chem. Abstr.* **2012**, *157*, 373655.
18. P. S. Changelian, S. H. Zwillich, (Pfizer Products Inc., USA), WO2008029237A2, **2008**, *Chem. Abstr.* **2008**, *148*, 347337.
19. (a) B. G. Ugarkar, A. J. Castellino, J. M. DaRe, J. J. Kopcho, J. B. Wiesner, J. M. Schanzer, M. D. Erion. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2894-2905. (b) B. C. Bookser, B. G. Ugarkar, M. C. Matelich, R.

- H. Lemus, M. Allan, M. Tsuchiya, M. Nakane, A. Nagahisa, J. B. Wiesner, M. D. Erion. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7808-7820.
20. N. Chakka, H. Bregman, B. Du, H. N. Nguyen, J. L. Buchanan, E. Feric, J. Ligutti, D. Liu, J. S. McDermott, A. Zou, S. I. McDonough, E. F. Dimauro. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2052-2062.
21. M. Mohamed, R. Kamel, R. Abd El-Hameed. *Med. Chem. Res.* **2012**, 1-9.
22. H. K. M. Hassan, M. M. A. Khalifa, H. M. A. Allah, K. R. M. AboAlzeen, A. A. El-Torgman. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5243-5250.
23. (a) L. Skardžiūtė, K. Kazlauskas, J. Dodonova, J. Bucevičius, S. Tumkevičius, S. Juršėnas. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9566-9572. (b) S. Tumkevicius, J. Dodonova, K. Kazlauskas, V. Masevicius, L. Skardziute, S. Jursenas. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3902-3906.
24. C. A. Anderson, A. R. Jones, E. M. Briggs, E. J. Novitsky, D. W. Kuykendall, N. R. Sottos, S. C. Zimmerman. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7288-7295.
25. (a) J. Davoll. *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1960**, 131-138. (b) (Wellcome Foundation Ltd.), GB812366, **1959**, *Chem. Abstr.* **1960**, *54*, 2370.
26. Pour des exemples d'articles récents utilisant cette cyclisation, voir : (a) M. I. El-Gamal, C.-H. Oh. *Chem. Pharm. Bull.* **2014**, *62*, 25-34. (b) L. W. Tari, M. Trzoss, D. C. Bensen, X. Li, Z. Chen, T. Lam, J. Zhang, C. J. Creighton, M. L. Cunningham, B. Kwan, M. Stidham, K. J. Shaw, F. C. Lightstone, S. E. Wong, T. B. Nguyen, J. Nix, J. Finn. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1529-1536.
27. (a) E. C. Taylor, B. Liu. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4023-4026. (b) E. C. Taylor, B. Liu. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4027-4030. (c) E. C. Taylor, B. Liu. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9938-9947.
28. C. W. Noell, R. K. Robins. *J. Heterocycl. Chem.* **1964**, *1*, 34-41.
29. H. Ogura, M. Sakaguchi, K. Takeda. *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 404-408.
30. Pour des exemples d'articles récents utilisant des dérivés α -halogénocarbonylés, consulter : (a) L. J. Gao, J. S. Schwed, L. Weizel, S. De Jonghe, H. Stark, P. Herdewijn. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 132-137. (b) J. Shi, R. Van de Water, K. Hong, R. B. Lamer, K. W. Weichert, C. M. Sandoval, S. R. Kasibhatla, M. F. Boehm, J. Chao, K. Lundgren, N. Timple, R. Lough, G. Ibanez, C. Boykin, F. J. Burrows, M. R. Kehry, T. J. Yun, E. K. Harning, C. Ambrose, J. Thompson, S. A. Bixler, A. Dunah, P. Snodgrass-Belt, J. Arndt, I. J. Enyedy, P. Li, V. S. Hong, A. McKenzie, M. A. Biamonte. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7786-7795. (c) T. Brückl, I. Thoma, A. J. Wagner, P. Knochel, T. Carell. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6517-6519.
31. (a) P. A. Crooks, B. Robinson. *Chem. Ind. (London)* **1967**, 547-548. (b) P. A. Crooks, B. Robinson. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 2061-2067.
32. A. Gangjee, J. Yu, R. L. Kisliuk, W. H. Haile, G. Sobrero, J. J. McGuire. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 591-600.
33. D. H. Kim, A. A. Santilli. *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, *6*, 819-823.
34. Pour des références sur des cyclisations de type Dieckmann : (a) E. V. Verves, A. V. Kucher, L. V. Muzychka, O. B. Smolii. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *48*, 1844-1852. (b) J. H. Lee, H. S. Lim. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4229-4235. (c) J. H. Lee, Q. Zhang, S. Jo, S. C. Chai, M. Oh, W. Im, H. Lu, H. S. Lim. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 676-679. (d) N. Teno, T. Miyake, T. Ehara, O. Irie, J. Sakaki, O. Ohmori, H. Gunji, N. Matsuura, K. Masuya, Y. Hitomi, K. Nonomura, M. Horiuchi, K. Gohda, A. Iwasaki, I. Umemura, S. Tada, M. Kometani, G. Iwasaki, S. W. Cowan-Jacob, M. Missbach, R. Lattmann, C. Betschart. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6096-6100. (e) P. Chakraborty, A. M. Brückner, U. Diederichsen. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2410-2416.
35. A. L. Rodriguez, C. Koradin, W. Dohle, P. Knochel. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2488-2490.
36. (a) L. El Kaim, L. Grimaud, S. Wagschal. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6883-6885, (b) N. Teno, T. Miyake, T. Ehara, O. Irie, J. Sakaki, O. Ohmori, H. Gunji, N. Matsuura, K. Masuya, Y. Hitomi, K. Nonomura, M. Horiuchi, K. Gohda, A. Iwasaki, I. Umemura, S. Tada, M. Kometani, G.

- Iwasaki, S. W. Cowan-Jacob, M. Missbach, R. Lattmann, C. Betschart. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6096-6100.
37. (a) E. C. Taylor, R. W. Hendess. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 951-952. (b) E. C. Taylor, R. W. Hendess. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1995-2003.
38. Q. Dang, J. E. Gomez-Galeno. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8703-8705.
39. J. Quiroga, P. A. Acosta, S. Cruz, R. Abonía, B. Insuasty, M. Nogueras, J. Cobo. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5443-5447.
40. (a) L. V. Frolova, I. V. Magedov, A. E. Romero, M. Karki, I. Otero, K. Hayden, N. M. Evdokimov, L. M. Banuls, S. K. Rastogi, W. R. Smith, S. L. Lu, R. Kiss, C. B. Shuster, E. Hamel, T. Betancourt, S. Rogelj, A. Kornienko. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 6886-6900. (b) E. D. Edstrom, Y. Wei. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 403-407.
41. L. A. Paquette *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*; W. A. Benjamin: London, **1968**.
42. R. L. Tolman, R. K. Robins, L. B. Townsend. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2102-2108.
43. (a) E. Benghiat, P. A. Crooks. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 1023-1025. (b) H. Akimoto, E. Imamiya, T. Hitaka, H. Nomura, S. Nishimura. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1988**, 1637-1644. (c) F. Seela, Y. Chen, M. Zulauf. *Synthesis* **1997**, 1067-1072.
44. (a) J. Dodonova, L. Skardziute, K. Kazlauskas, S. Jursenas, S. Tumkevicius. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 329-339. (b) S. Tumkevicius, J. Dodonova. *Synlett* **2011**, 1705-1708.
45. T. Sakamoto, Y. Kondo, S. Sato, H. Yamanaka. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2919-2920.
46. (a) P. J. Cox, T. N. Majid, S. Amendola, S. D. Deprets, C. Edlin, B. L. Pedgrift, F. Halley, M. Edwards, B. Baudoin, L. M. McLay, D. J. Aldous, (Aventis Pharma Limited, UK), WO2003000695A1, **2003**, *Chem. Abstr.* **2003**, *138*, 55980. (b) C. L. Gibson, J. K. Huggan, A. Kennedy, L. Kiefer, J. H. Lee, C. J. Suckling, C. Clements, A. L. Harvey, W. N. Hunter, L. B. Tulloch. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1829-1842.
47. A. D. Khoje, A. Kulendrn, C. Charnock, B. Wan, S. Franzblau, L. L. Gundersen. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7274-7282.
48. (a) D. J. Calderwood, D. N. Johnston, P. Rafferty, H. L. Twigger, R. Munschauer, L. Arnold, (Knoll A.-G. Chemische Fabriken, Germany), WO9841525A1, **1998**, *Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 275922. (b) A. Okamoto, T. Taiji, K. Tanaka, I. Saito. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10035-10039.
49. H.-G. Capraro, P. Furet, C. Garcia-Echeverria, P. W. Manley, (Novartis AG, Switz.; Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H.), WO2002092599A1, **2002**, *Chem. Abstr.* **2002**, *137*, 370105.
50. P. Naus, R. Pohl, I. Votruba, P. Dzubak, M. Hajduch, R. Ameral, G. Birkus, T. Wang, A. S. Ray, R. Mackman, T. Cihlar, M. Hock. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 460-470.
51. N. Skelton, S. Gradl, J. F. Blake, J. M. Graham, I. W. Gunawardana, M. Hentemann, A. L. Marlow, T. P. Tang, (Array BioPharma Inc., USA; Genentech, Inc.), WO2013078254A1, **2013**, *Chem. Abstr.* **2013**, *159*, 42724.
52. C. D. Roberts, N. B. Dyatkina, J. D. Keicher, S. J. R. Liehr, E. J. Hanson, (Genelabs Technologies, Inc., USA), WO2003093290A2, **2003**, *Chem. Abstr.* **2003**, *139*, 365176.
53. D. Calderwood, L. Arnold, H. Mazdiyasni, G. C. Hirst, B. B. Deng, D. N. Johnston, P. Rafferty, G. B. Tometzki, H. L. Twigger, R. Munschauer, (USA), US20030187001A1, **2003**, *Chem. Abstr.* **2003**, *139*, 292260.
54. S. Tumkevicius, V. Masevicius. *Synlett* **2004**, 2327-2330.
55. F. W. Hobbs, Jr. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3420-3422.
56. E. C. Taylor, W. B. Young, R. Chaudhari, H. H. Patel. *Heterocycles* **1993**, *36*, 1897-1908.
57. K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376.
58. T.-Y. Luh, Z.-J. Ni. *Synthesis* **1990**, 89-103.
59. S. Tumkevicius, R. Urbonas, V. Poskus, J. Bucevicius, J. Dodonova. *Synlett* **2013**, *24*, 1383-1386.
60. D. H. Slee, Y. Chen, X. Zhang, M. Moorjani, M. C. Lanier, E. Lin, J. K. Rueter, J. P. Williams, S. M. Lechner, S. Markison, S. Malany, M. Santos, R. S. Gross, K. Jalali, Y. Sai, Z. Zuo, C. Yang, J.

- C. Castro-Palomino, M. I. Crespo, M. Prat, S. Gual, J.-L. Díaz, J. Saunders. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1719-1729.
61. C. W. van der Westhuyzen, A. L. Rousseau, C. J. Parkinson. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5394-5405.
62. D. M. P. Mingos, D. R. Baghurst. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 1-47.
63. Pour des revues et des exemples de synthèses concernant l'utilisation des micro-ondes, consulter : (a) A. P. Sarkate, S. S. Bahekar, V. M. Wadhai, G. N. Ghandge, P. S. Wakte, D. B. Shinde. *Synlett* **2013**, *24*, 1513-1516. (b) H. H. Nguyen, M. J. Kurth. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 362-365. (c) E. Buxaderas, D. A. Alonso, C. Nájera. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5864-5870. (d) G. Broggini, V. Barbera, E. M. Beccalli, U. Chiacchio, A. Fasana, S. Galli, S. Gazzola. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1640-1648. (e) W. Qian, L. Zhang, H. Sun, H. Jiang, H. Liu. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3231-3236. (f) J. F. Cívicos, D. A. Alonso, C. Nájera. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1683-1687. (g) M. Baghbanzadeh, C. Pilger, C. O. Kappe. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8138-8142. (h) E. M. Beccalli, A. Bernasconi, E. Borsini, G. Broggini, M. Rigamonti, G. Zecchi. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6923-6932. (i) M. Nuchter, B. Ondruschka, W. Bonrath, A. Gum. *Green Chemistry* **2004**, *6*, 128-141. (j) O. Š. Miljanić, K. P. C. Vollhardt, G. D. Whitener. *Synlett* **2003**, 0029-0034. (k) H. He, Y.-J. Wu. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3445-3446. (l) F.-R. Alexandre, L. Domon, S. Frère, A. Testard, V. Thiéry, T. Besson. *Mol. Divers.* **2003**, *7*, 273-280. (m) M. Chaouchi, A. Loupy, S. Marque, A. Petit. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1278-1283. (n) L. Perreux, A. Loupy. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199-9223. (o) P. Lidström, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225-9283.
64. C. O. Kappe, D. Dallinger. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2006**, *5*, 51-63.
65. A. Mayasundari, N. Fujii. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3597-3598.
66. (a) B. B. Snider, H. Zeng. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 545-563. (b) A. Coste, M. Toumi, K. Wright, V. Razafimahaleo, F. Couty, J. Marrot, G. Evano. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3841-3844.
67. J. E. Cabaj, P. G. M. Wuts, K. E. Henegar. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5090-5092.
68. (a) F. Garro-Helion, A. Merzouk, F. Guibe. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6109-6113. (b) S. Jaime-Figueroa, Y. Liu, J. M. Muchowski, D. G. Putman. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1313-1316.
69. D. F. Bonafoux, S. L. Bonar, M. Clare, A. M. Donnelly, J. L. Glaenger, J. A. Guzova, H. Huang, N. N. Kishore, F. J. Koszyk, P. J. Lennon, A. Libby, S. Mathialagan, D. S. Oburn, S. A. Rouw, C. D. Sommers, C. S. Tripp, L. J. Vanella, R. Weier, S. G. Wolfson, H. C. Huang. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 403-414.
70. R. M. Williams, R. W. Armstrong, J. S. Dung. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 733-740.
71. C. Pain, S. Célanière, G. Guillaumet, B. Joseph. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9627-9633.
72. (a) M. Bakherad. *Appl. Organomet. Chem.* **2013**, *27*, 125-140. (b) C. Torborg, M. Beller. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027-3043.
73. J. W. B. Cooke, R. Bright, M. J. Coleman, K. P. Jenkins. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 383-386.
74. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.
75. Thèse A. E. Akkaoui *Synthèse et réactivité d'imidazo[1,2-x]azines : obtention de composés polycycliques*, Université d'Orléans, **16 décembre 2009**.
76. N. Ibrahim, F. Chevot, M. Legraverend. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 305-307.
77. C. Mésangeau, S. Yous, B. Pérès, D. Lesieur, T. Besson. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2465-2468.
78. Z. Li, L. Hong, R. Liu, J. Shen, X. Zhou. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1343-1347.
79. (a) S. Cacchi, G. Fabrizi, L. M. Parisi. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3843-3846. (b) K. Hiroya, S. Itoh, M. Ozawa, Y. Kanamori, T. Sakamoto. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1277-1280. (c) K. Hiroya, S. Itoh, T. Sakamoto. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1126-1136. (d) K. Hiroya, S. Itoh, T. Sakamoto. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10958-10964. (e) Z. Q. Wang, X. Zhang, L. T. Yu, W. T. Mao, C. Z. Chen, K. Xu. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6931-6934.
80. (a) G. Chen, H. Ren, N. Zhang, W. Lennox, A. Turpoff, S. Paget, C. Li, N. Almstead, F. G. Njoroge, Z. Gu, J. Graci, S. P. Jung, J. Colacino, F. Lahser, X. Zhao, M. Weetall, A. Nomeir, G. M. Karp. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 781-786. (b) C. T. Brain, G. Thoma, M. J. Sung,

- (Novartis A.-G., Switz.; Novartis Pharma G.m.b.H.; Astex Therapeutics Ltd.), WO2007140222A2, **2007**, *Chem. Abstr.* **2007**, 148, 55086. (c) C. Betschart, K. Hayakawa, O. Irie, J. Sakaki, G. Iwasaki, R. Lattmann, M. Missbach, N. Teno, (Novartis A.-G., Switz.; Novartis Pharma G.m.b.H.), WO2003020721A1, **2003**, *Chem. Abstr.* **2003**, 138, 221601.
81. (a) N. Miyaura, A. Suzuki. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483. (b) J.-P. Corbet, G. Mignani. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2651-2710.
 82. A. Suzuki. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6722-6737.
 83. M. Singer, A. Jäschke. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8372-8377.
 84. S. E. Kazzouli, L. Bouissane, M. Khouili, G. Guillaumet. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6163-6167.
 85. T. Y. H. Wu, P. G. Schultz, S. Ding. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3587-3590.
 86. H. Vankayalapati, X.-H. Liu, W. M. Hewitt, E. S. Gourley, Y. Xu, B. Aavula, (Supergen, Inc., USA), WO2010090764A1, **2010**, *Chem. Abstr.* **2010**, 153, 311266.
 87. C. Savarin, J. Srogl, L. S. Liebeskind. *Org. Lett.* **2001**, 3, 91-93.
 88. C. L. Kusturin, L. S. Liebeskind, W. L. Neumann. *Org. Lett.* **2002**, 4, 983-985.
 89. Z. Zhang, L. S. Liebeskind. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4331-4333.
 90. (a) M. Krömer, M. Klečka, L. Slavětínská, B. Klepetářová, M. Hocek. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7203-7210. (b) N. Leconte, A. Keromnes-Wuillaume, F. Suzenet, G. Guillaumet. *Synlett* **2007**, 0204-0210. (c) F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebre, G. Guillaumet. *Synlett* **2002**, 447-450.
 91. (a) M. Egi, L. S. Liebeskind. *Org. Lett.* **2003**, 5, 801-802. (b) F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebre, G. Guillaumet. *Org. Lett.* **2003**, 5, 803-805.
 92. V. P. Mehta, A. Sharma, E. Van der Eycken. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1147-1150.
 93. F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebre, G. Guillaumet. *Synthesis* **2004**, 2893-2899.
 94. Thèse L. Pellegatti *Méthodologie en chimie hétérocyclique et application à la synthèse d'inhibiteurs de kinases*, Université d'Orléans, **22 novembre 2010**.
 95. P. L. Nichols, S. S. Sehmi, R. W. Ward, D. M. Wilson, (Glaxo Group Limited, UK), WO2009080682A1, **2009**, *Chem. Abstr.* **2009**, 151, 124018.
 96. P. Floersheim, W. Froestl, S. Guery, K. Kaupmann, M. Koller, (Novartis AG, Switz.; Novartis Pharma GmbH), WO2006136442A1, **2006**, *Chem. Abstr.* **2006**, 146, 100715.
 97. J. Juillard. *Pure Appl. Chem.* **1977**, 49, 885-892.
 98. Y. Wan, M. Alterman, M. Larhed, A. Hallberg. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6232-6235.
 99. M. Mosrin, P. Knochel. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2497-2500.
 100. N. Teno, K. Gohda, K. Wanaka, Y. Tsuda, T. Sueda, Y. Yamashita, T. Otsubo. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 2339-2352.
 101. W. Zhang, D. DeRyckere, D. Hunter, J. Liu, M. A. Stashko, K. A. Minson, C. T. Cummings, M. Lee, T. G. Glaros, D. L. Newton, S. Sather, D. Zhang, D. Kireev, W. P. Janzen, H. S. Earp, D. K. Graham, S. V. Frye, X. Wang. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 7031-7041.
 102. P. J.-M. B. Raboisson, A. K. G. L. Belfrage, B. O. Classon, K. C. Lindquist, K. M. Nilsson, A. A. K. Rosenquist, B. B. Samuelsson, H. J. Waehling, (Tibotec Pharmaceuticals Ltd., Ire.; Medivir AB), WO2008095999A1, **2008**, *Chem. Abstr.* **2008**, 149, 246799.
 103. A. Lengar, C. O. Kappe. *Org. Lett.* **2004**, 6, 771-774.
 104. M. H. Jung, H. Kim, W. K. Choi, M. I. El-Gamal, J. H. Park, K. H. Yoo, T. B. Sim, S. H. Lee, D. Baek, J. M. Hah, J. H. Cho, C. H. Oh. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 6538-6543.
 105. (a) S. J. Kaspersen, E. Sundby, C. Charnock, B. H. Hoff. *Bioorg. Chem.* **2012**, 44, 35-41. (b) A. Gangjee, S. Kurup, M. A. Ihnat, J. E. Thorpe, S. S. Shenoy. *Bio. Med. Chem.* **2010**, 18, 3575-3587.
 106. J. L. Henderson, S. M. McDermott, S. L. Buchwald. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4438-4441.
 107. M. Romero, Y. Harrak, J. Basset, L. Ginet, P. Constans, M. D. Pujol. *Tetrahedron* **2006**, 62, 9010-9016.
 108. (a) T. Kanzian, T. A. Nigst, A. Maier, S. Pichl, H. Mayr. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6379-6385. (b) W. A. Henderson, C. J. Schultz. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4643-4646.

109. (a) J. Bucevicius, L. Skardziute, J. Dodonova, K. Kazlauskas, G. Bagdziunas, S. Jursenas, S. Tumkevicius. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 38610-38622. (b) M. Zhu, C. Yang. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4963-4976.
110. (a) J. Clayden, J. J. A. Cooney, M. Julia. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1995**, 7-14. (b) J. Clayden, M. Julia. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1682-1683.
111. S. E. Denmark, A. J. Cresswell. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12593-12628.
112. M. Miyasaka, A. Fukushima, T. Satoh, K. Hirano, M. Miura. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3674-3677.
113. P. L. Toogood, P. J. Harvey, J. T. Repine, D. J. Sheehan, S. N. VanderWel, H. Zhou, P. R. Keller, D. J. McNamara, D. Sherry, T. Zhu, J. Brodfuehrer, C. Choi, M. R. Barvian, D. W. Fry. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2388-2406.
114. U.S. Food and Drug Administration.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207103s000lbl.pdf
115. C. Gauthier, J. Legault, M. Piochon-Gauthier, A. Pichette. *Phytochem. Rev.* **2010**, *10*, 521-544.
116. G. Zhang, L. Fang, L. Zhu, J. E. Aimiwu, J. Shen, H. Cheng, M. T. Muller, G. E. Lee, D. Sun, P. G. Wang. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5269-5278.
117. T. Hirayama, M. Kamada, H. Tsurumi, M. Mimura. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 26-35.
118. M. L. Read, M. Brændvang, P. O. Miranda, L.-L. Gundersen. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3885-3897.

Vanessa PRIEUR

Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines : Conception, Synthèse, Fonctionnalisation

Résumé :

Les pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines, également connues sous le nom de 7-déazapurines, sont une classe importante d'hétérocycliques aromatiques, de par leurs potentiels biologiques (antitumoral, anti-inflammatoire, antibactérien, etc.). C'est pourquoi ce squelette a été une source d'intérêt pour les chimistes organiciens. Outre leurs atouts biologiques, ces molécules présentent également de remarquables propriétés physico-chimiques (fluorescence UV), ce qui permet de nouvelles applications en électronique. Bien que ces dernières années, un bon nombre de recherche ont été mises en œuvre en vue de synthétiser ces molécules, il n'existe encore que peu de méthodes générales pour obtenir des pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines hautement substituées.

Le but de ces travaux de thèse est de développer différentes stratégies régiosélectives et chimiosélectives de synthèse pour accéder à des pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines diversement substituées et ce, en un minimum d'étapes. Dans un premier temps, il a été synthétisé une famille de 7-méthylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines 4,5,6 triarylées notamment *via* l'utilisation de deux réactions de Suzuki-Miyaura. Pour faire suite, nous avons envisagé la préparation d'une série de pyrrolopyrimidines 2,4,6-triarylées où le motif aromatique de la position 2 est introduit suivant les conditions de Liebeskind-Srogl. Enfin la préparation de pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines 4-aminées à partir d'alkynylpyrimidines a été mise au point et divers composés de cette famille ont été élaborés.

Mots clés : pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines, couplage métallo-catalysé, Suzuki-Miyaura, Liebeskind-Srogl, amination, irradiation micro-ondes.

Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines : Design, Synthesis, Functionalisation

Summary :

The pyrrolo [2,3-*d*]pyrimidines, also known as 7-deazapurines, are an important class of aromatic heterocycles by their biological potencial (antitumor, anti-inflammatory, antibacterial, etc.). Therefore, this skeleton is a source of interest for the organic chemists. A part of the biological activity, these compounds present also outstanding physicochemical properties (UV-fluorescence); enabling new applications in electronics. The last few years, a great number of researches have been put in execution with a view to synthesizing these molecules, where still few general methods exist to obtain pyrrolo [2,3-*d*] pyrimidines highly substituted.

The aim of these works of thesis is to develop different regioselective and chemoselective synthetic strategies to accede to pyrrolo [2,3-*d*]pyrimidines diversely substituted and furthermore in a reduced number of steps. First has been synthesized a family of 4,5,6-triarylated-7-methylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines including the use of two Suzuki-Miyaura's reactions. Also we contemplated the preparation of a series of 2,4,6-triarylated pyrrolopyrimidines where the aryl group at the position 2 has been introduced under Liebeskind-Srogl reaction conditions. Finally the preparation of 4-aminated pyrrolo [2,3-*d*] pyrimidines from alkynylpyrimidines has been fine-tuned and diverse derivative compounds have been synthesized.

Keywords : pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines, metallo-catalyzed cross coupling, Suzuki-Miyaura, Liebeskind-Srogl, Amination, micro-waves irradiations.

*Laboratori de Química Farmacèutica, Facultat de Farmàcia,
Universitat de Barcelona, Av. Diagonal, 643, Barcelona 08028*

*Institut de Chimie Organique et Analytique, Université d'Orléans,
UMR CNRS 7311, rue de Chartres, 45067 Orléans Cedex 2*

