



**HAL**  
open science

## Synthèse de 4-aminopyridines par réaction de cycloaddition (4+2) d'ynamides

Guillaume Duret

► **To cite this version:**

Guillaume Duret. Synthèse de 4-aminopyridines par réaction de cycloaddition (4+2) d'ynamides. Chimie organique. Université de Strasbourg, 2017. Français. NNT : 2017STRAF012 . tel-01647674

**HAL Id: tel-01647674**

**<https://theses.hal.science/tel-01647674>**

Submitted on 24 Nov 2017

**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.

Ecole Doctorale des Sciences Chimiques

Laboratoire de Chimie Moléculaire - Equipe Biomolécules, Synthèse et  
Méthodologie

# Thèse de doctorat de l'université de Strasbourg

Présentée par :

**Guillaume DURET**

Soutenue le 13 Mars 2017

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Spécialité : **Chimie Organique**

## **Synthèse de 4-aminopyridines par réaction de cycloaddition (4+2) d'ynamides**

**Thèse dirigée par :**

**Dr. BLANCHARD Nicolas**, Université de Strasbourg (Directeur de thèse)

**Dr. BISSERET Philippe**, Université de Strasbourg (Co-directeur de thèse)

**Rapporteurs :**

**Pr. KOUKLOVSKY Cyrille**, Université Paris-Sud

**Pr. Riant Olivier**, Université Catholique de Louvain

**Autres membres du jury :**

**Dr. CARIOU Kevin**, Institut de Chimie des Substances Naturelles

**Dr. GALLOU Fabrice**, Novartis Pharma



## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier très chaleureusement tous les membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse. Je voudrais tout d'abord remercier le professeur Cyril Kouklovsky de l'université Paris-Sud et le professeur Olivier Riant de l'Université Catholique de Louvain, pour s'être portés sympathiquement rapporteurs de ce travail de thèse. J'aimerais également exprimer ma gratitude au docteur Kevin Cariou de l'Institut de chimie des substances naturelles pour avoir accepté d'examiner ce travail. Enfin, j'aimerais exprimer toute ma gratitude au docteur Fabrice Gallou pour avoir accepté de juger ce travail de thèse ainsi que pour ses précieux conseils et encouragements lors des quelques mois que j'ai passé dans son équipe à Novartis.

Je voudrais par la suite exprimer ma reconnaissance à toute l'équipe BSM pour ces trois années passées en votre compagnie. En particulier à Nicolas Blanchard pour m'avoir donné la chance de travailler avec toi sur ce sujet passionnant. Un très grand merci pour m'avoir toujours témoigné une pleine confiance et une si grande liberté dans ces travaux, pour avoir toujours été là pour me donner conseils et soutien et pour nos nombreuses conversations si enrichissantes. Ce fut un immense plaisir de travailler avec toi, j'ai appris énormément grâce à toi. Tes qualités de chimiste font écho à tes qualités humaines, ta droiture et ta bienveillance.

J'adresse également mes remerciements sincères à Philippe Bissret pour avoir co-encadré ce travail durant ces trois années, ainsi que pour sa bonne humeur et ses conseils. Et bien sûr tous les membres du laboratoire à qui j'exprime un très grand merci. Tout d'abord à Cédric Tresse pour m'avoir accueilli au laboratoire, pour son amitié et les fous rires au labo et durant les poses café. A Lise Brethous pour m'avoir supporté comme voisin de paillasse et de bureau pendant toute une année et pour tous ses précieux conseils. A Stéphane Schweizer pour sa présence, son aide et ses conseils avisés dès que j'en avais besoin. Un très grand merci également à Sarah Saint-Auret pour son amitié et son soutien durant ces deux dernières années. Tu m'as supporté au quotidien malgré mes nombreuses tentatives pour te trouver des surnoms imaginatifs. Je te souhaite tout le meilleur pour la fin de ta thèse et pour la suite. Merci aussi à Vincent le Fouller, alias Jack, pour son amitié lyrique et infallible. Je suis sûr que tu deviendras un très bon chimiste et que tu continueras à faire vivre ce sujet. Je voudrais aussi remercier Marjorie Schmitt pour sa présence, son soutien et nos longues conversations. Merci enfin à Hajer Abdelkafi pour tous les moments partagés et les karaokés improvisés au labo.

J'aimerais également remercier Rainer Martin pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et m'avoir fait partager son expertise sur la chimie en flux continu, et Bernard Riss pour m'avoir fait découvrir un nouveau domaine passionnant au cours de nos longues et fructueuses conversations.

Enfin j'aimerais remercier ma famille et mes amis pour leur soutien indéfectible au cours de ces années, en particulier Nicolas, Fatma, Jean-Baptiste, Sonia, Antoine, Marina, Dany, Nadia, Guillaume et Xavier pour tous ces bons moments partagés aussi bien à Paris qu'en Alsace.

Pour terminer je voudrais remercier Robert Quinlan, Estelle Diener, David Thiebaut, Boyang Yin, Célia Gaffric et Alexandre Schmitt, tous les stagiaires qui ont également travaillé sur ce sujet et dont les efforts ont énormément contribué au développement de ce sujet.

Je remercie aussi l'équipe du laboratoire COB et en particulier à Didier Le Nouën pour son expertise RMN et tout ce qu'il m'a appris.

## Table des matières

Liste des abréviations (p 6)

Introduction générale (p 8)

Bibliographie (p 9)

### Chapitre 1 : Ynamides, synthèse et réactivité en cycloaddition [4+2]

1. Introduction (p 10)

2. Synthèse d'ynamides (p 12)

2.1 Synthèse d'ynamides par réaction d'isomérisation (p 13)

2.2 Synthèse d'ynamides par réaction d'élimination (p 13)

2.3 Synthèse d'ynamides à partir d'alcyne ydoniums (p17)

2.4 Synthèse d'ynamides par couplage croisé (p 18)

2.4.1 Synthèse d'ynamide à partir d'un dérivé d'alcyne (p 18)

2.4.2 Synthèse d'ynamide à partir d'un alcyne vrai (p 26)

3. Réactions de cycloadditions [4+2] d'ynamides (p 28)

4. Conclusion (p 33)

### Chapitre 2 : Synthèse de pyridines par cycloaddition/rétrocycloaddition [4+2] en tandem

1. Introduction (p 35)

2. Réactivité des hétérocycles azotés en réaction de cycloaddition [4+2] (p 36)

2.1 Synthèse d'aminopyridines à partir d'1,2,4,5-tétrazines (p 38)

2.2 Synthèse d'aminopyridines à partir d'1,2,3-triazines (p 40)

2.3 Synthèse d'aminopyridines à partir d'1,3-oxazin-6-ones (p 42)

2.4 Synthèse d'aminopyridines à partir de pyrimidines et pyrazines (p 45)

2.5 Synthèse d'aminopyridines par séquence ihDA/rDA : Conclusion (p 48)

3. Position du problème (p 50)

### Résultats et discussion

### Chapitre 3 : Synthèse des précurseurs de cycloaddition (p 54)

1. Introduction du motif but-1-ynyl sur le motif pyrimidine (p 54)

1.1 Réactions de  $S_NAr$  de pyrimidines substituées en  $C_2$  et  $C_4$  (p 55)

1.2 Réactions de  $S_NAr$  de pyrimidines substituées en  $C_2$  et  $C_5$  (p 61)

1.3 Réactions de  $S_NAr$  de pyrimidines substituées en  $C_2$ ,  $C_4$  et  $C_5$  (p 62)

1.4 Réactions de  $S_NAr$  de pyrimidines substituées en C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> et C<sub>6</sub> (p 66)

1.5 Conclusion (p 67)

2. Synthèse d'ynamides (p 68)

2.1 Considérations synthétiques et enjeux de la synthèse d'ynamides (p 68)

2.2 Variation de la nature de l'ynamide (p 68)

#### **Chapitre 4 : Cycloaddition d'ynamides en séquence ihDA/rDA**

1. Optimisation de la séquence ihDA/rDA en tandem (p 79)

2. Cycloaddition de pyrimidines substituées en position C4 (p 82)

3. Cycloaddition de pyrimidines substituées en position C5 (p 87)

4. Cycloaddition de pyrimidines substituées en position C4 et C5 (p 90)

5. Cycloaddition de pyrimidines substituées en position C4 et C6 (p 92)

6. Conclusion (p 93)

#### **Chapitre 5 : Augmentation de l'échelle de la cycloaddition et chimie en flux continu**

1. Mise en oeuvre du système de flux en continu (p 96)

2. Optimisation de la séquence d'ihDA/rDA en flux continu (p 97)

3. Conclusion (p 99)

#### **Chapitre 6 : Etude DFT du mécanisme de la séquence d'ihDA/rDA**

1. Introduction (p 100)

2. Configurations de plus basse énergie (p 101)

3. Séquence ihDA/rDA : Chemin réactionnel (p 104)

#### **Chapitre 7 : Extension de la séquence ihDA/rDA : Résultats préliminaires**

1. Séquence ihDA/rDA en tandem intermoléculaire (p 110)

2. Synthèse de 4-azaindolines par séquence ihDA/rDA en tandem (p 115)

#### **Chapitre 8 : Conclusion générale et perspectives (p 118)**

#### **Chapitre 9 : Partie expérimentale**

1. Matériels et méthodes (p 122)

2. Procédures générales (p 122)

3. Descriptions analytiques (p 123)

#### **Chapitre 10 : Index (p 149)**

#### **Chapitre 11 : Références (p 156)**

## Liste des abbréviations

Ac : Acétyl

Alk : Alkyl

APTS : Acide paratoluènesulfonique

Ar : Aryl

BHT : 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphénol

Bn : Benzyl

Boc : *tert*-Butyloxycarbonyl

Bu : Butyl

COD : Cyclooctadiène

dba : Dibenzylidène acétone

dppf : bis(diphénylphosphine)ferrocène

DCM : Dichlorométhane

DIAD : Diisopropyl azodicarboxylate

DMAc : Diméthyl acétamide

DMEDA : Diméthyléthylènediamine

DMF : Diméthylformamide

DMI : 1,3-Diméthyl-2-imidazolidinone

DMPU : diméthylpropylène urée

DMSO : Diméthylsulfoxyde

E : Electrophile

equiv. : Equivalent

Et : Ethyl

EWG : Groupement électro-attracteur

ihDA/rDA : hétéro Diels-Alder à demande électronique inverse et rétro Diels-Alder en tandem

KHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de potassium

LC-MS : Chromatographie en phase liquide couplée à une spectrométrie de masse

LiHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de lithium

Me : Méthyl

MS : Tamis moléculaire

Ms : Mésyl

NBS : *N*-Bromosuccinimide

NMP : *N*-Méthylpyrrolidone

Nu : Nucléophile

PG : Groupement protecteur

Ph : Phényl

Phen : Phénanthroline

PPTS : paratoluènesulfonate de pyridinium

Pyr : Pyridine

RMN : Résonance magnétique nucléaire

ta : Température ambiante

TBAF : Fluorure de tétrabutylammonium

TBS : tert-butyle Diméthyl silyle

Tf : Triflate

TFA : Acide trifluoroacétique

THF : Tétrahydrofurane

TIPB : 1,3,5-triisopropylbenzène

TIPS : Triisopropylsilyle

TMEDA : Tétraméthyléthylènediamine

TMS : Triméthylsilyle

Tol : Tollyl

Ts : Tosyl



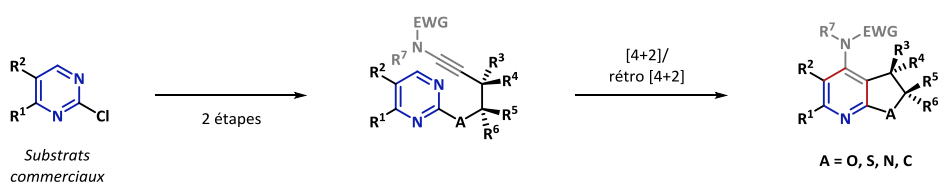
## Introduction générale

Les motifs de type pyridine sont des motifs centraux dans de nombreux domaines, aussi bien rencontrés dans divers principes actifs en chimie médicinale, qu'en agrochimie, chimie des matériaux et des polymères, et enfin en synthèse organique de manière générale.

De nombreuses voies d'accès toujours plus simples et directes à des motifs de type pyridine polysubstitués ont été proposées dans la littérature, et, parmi ceux-ci, le motif de type aminopyridine fusionnée a retenu notre attention. En effet peu de rapports d'un tel motif sont fait dans la littérature, en partie en raison du défi synthétique que représente ce squelette.

Afin de parvenir à ces motifs hétérocycliques, il pourrait être intéressant de tirer avantage d'une réaction de type hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder en tandem, une méthode au fort potentiel pour la construction de composés de hétéropolycycliques. Deux partenaires de cycloadditions nécessitent donc d'être identifiés pour une telle réaction. Le partenaire pauvre de cette réaction de cycloaddition pourrait être une pyrimidine tandis que le partenaire riche pourrait être une fonction ynamide. Néanmoins, ceci représenterait un défi en termes de synthèse, les ynamides étant en effet bien souvent utilisés en tant que partenaires pauvres dans des réactions de cycloaddition.

Une méthode convergente en trois étapes clefs permettant d'accéder à une large gamme d'aminopyridines fusionnées est décrite dans ce manuscrit, ainsi que son extension par chimie en flux continu permettant une synthèse multi-grammes de ces composés. Enfin une étude théorique du mécanisme est proposée afin d'élucider l'influence des différents paramètres de la réaction.



- Synthèse en trois étapes à partir de produits commerciaux
- Synthèse de 30 aminopyridines fusionnées originales
- Synthèses possible à l'échelle de plusieurs grammes par chimie en flux continu
- Investigation mécanistique par calcul DFT

## **Bibliographie**

## Chapitre 1: Ynamides, synthèse et réactivité en cycloaddition [4+2] :

### 1. Introduction

Les alcynes représentent l'une des fonctions organiques les plus utilisées en chimie de synthèse organique de par leur versatilité.<sup>1</sup> Parmi ceux-ci les alcynes hétérosubstitués, en particulier les ynamines, forment une sous-classe qui a été largement utilisée pour le développement de nouvelles méthodes de synthèse, et ce en raison de la réactivité toute particulière de cette fonction chimique apportée par la forte polarisation de la triple liaison en raison de la délocalisation du doublet non-liant de l'atome d'azote. Les éthers d'ynol ont également fait l'objet de nombreuses revues, en raison de leur réactivité.<sup>2</sup>

La première tentative de synthèse de cette fonction fut réalisée en 1892 par Bode<sup>3</sup> cependant, ce n'est qu'en 1958 que la première caractérisation d'ynamine est effectuée par Zaugg<sup>4</sup> suivie en 1963 par le développement d'une synthèse efficace par Viehe.<sup>5</sup>

L'utilité des ynamines en matière de synthèse fut par la suite largement reconnue et plusieurs autres méthodes de synthèse furent rapportées au cours des vingt-cinq années qui suivirent.<sup>6</sup> En effet les ynamines se caractérisent par une polarisation de la triple liaison bien supérieure à celle des éthers d'ynol dont la polarisation est équivalente à celle d'une fonction énamine. La polarisation de la triple liaison est la plus forte si l'atome d'azote est substitué par un groupement alkyle acyclique ou cyclique, puis par un groupement aryle puis enfin par un groupement électro-attracteur tel qu'un groupement perfluoroalkyle (Figure 1).<sup>7</sup>

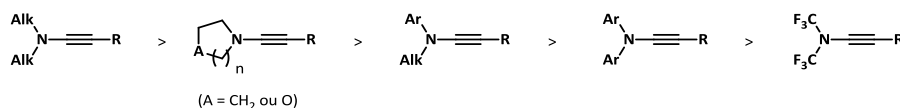


Figure 1

Le second substituant de la triple liaison influe également beaucoup sur la réactivité de l'ynamine. Si l'ynamine n'est pas du tout substituée elle est alors extrêmement réactive. Si le substituant est un groupement alkyle, aryle, silyle ou ester, la nucléophilie de l'ynamine va en décroissant (Figure 2).

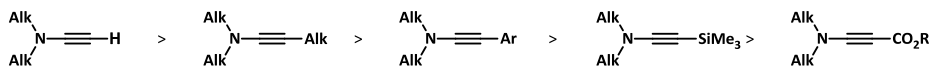


Figure 2

C'est cette polarisation de la triple liaison qui confère à la fonction ynamine son intérêt en termes de synthèse, notamment dans sa capacité à créer des liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome au travers de diverses réactions d'addition nucléophile sur l'ion cétiminium intermédiaire (Schéma 1, équation 1) ou de cycloadditions (Schéma 1, équation 2).<sup>8</sup>

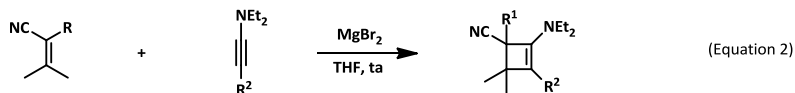
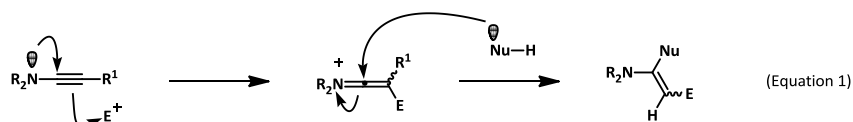


Schéma 1

Néanmoins l'application en synthèse des ynamines fut plus limitée que celle des énamines et ceci en raison de la difficulté de leur isolement ainsi que de leur sensibilité à l'hydrolyse (Schéma 2).<sup>9</sup> Ceci peut être aisément expliqué par la forte polarisation de la triple liaison, qui fait également leur intérêt en termes de réactivité, mais les rend particulièrement sensibles à l'hydrolyse et aux conditions acides de Brønsted.

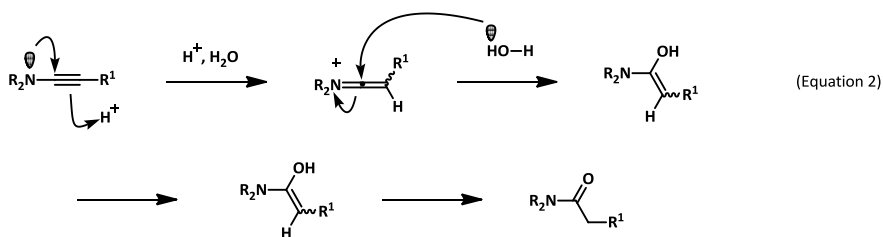
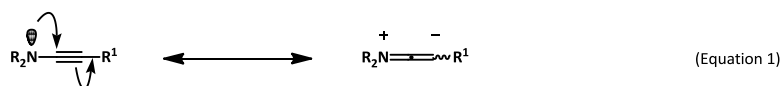


Schéma 2

Afin de moduler cette polarisation, il est envisageable de substituer l'atome d'azote d'une fonction ynamine par un groupement électro-attracteur, réduisant la disponibilité du doublet non liant de la même manière que pour un amide. Cette fonction alors nommée "ynamide" présente toujours le caractère fortement polarisé de l'ynamine mais de manière plus contrôlée en fonction de la nature du groupement électro attracteur. C'est cette modularité, associée aux progrès dans leur synthèse depuis le début des années 2000, qui encouragea de nombreux groupes à s'intéresser aux ynamides. Le terme ynamide regroupe ainsi une grande variété de fonctions chimiques (yne-amides, ynes-carbamates, yne-sulfonamides) possédant chacune leur réactivité propre. Des méthodes de synthèse possédant des stratégies variées de ces différentes fonctions furent ainsi rapportées au cours des quinze dernières années (Figure 3).<sup>10</sup>

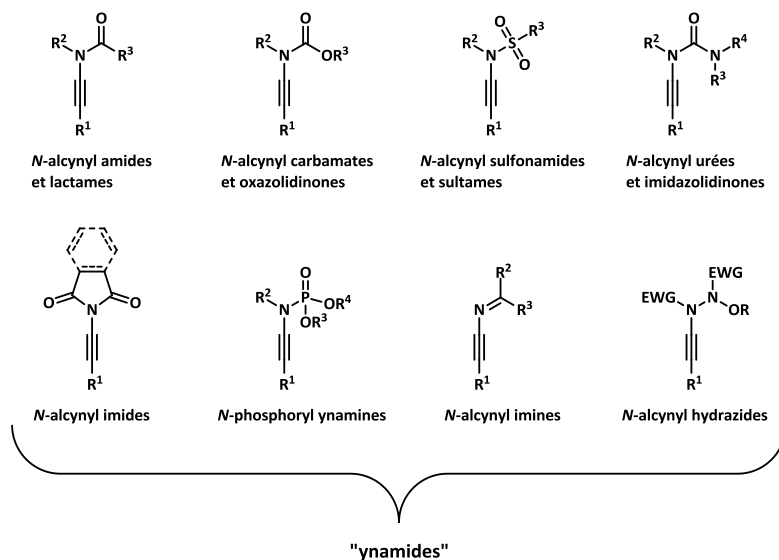


Figure 3

Si les ynamides sont une classe de composés particulièrement intéressants c'est d'une part grâce à leur réactivité unique mais également grâce à la grande variété de méthodes de synthèse pouvant conduire à de tels motifs.

## 2. Synthèse d'ynamides

Plusieurs stratégies de synthèse ont été présentées au cours des quinze dernières années, chacune utilisant des produits de départ différents et conduisant à des produits variés. Il est possible d'obtenir des ynamides par réaction d'isomérisation, réaction d'élimination, en passant par un intermédiaire alcynyl iodonium à partir d'un alcynyl iodonium ou enfin par couplage croisé à partir d'un alcynure vrai ou d'un de ses dérivés (bromo alcynure, alcynure de cuivre, alcynyl trifluoroborate ou acide propiolique) ou encore d'un dérivé dibromoalcényle. C'est cette versatilité qui fait l'intérêt synthétique des ynamides (Figure 4).

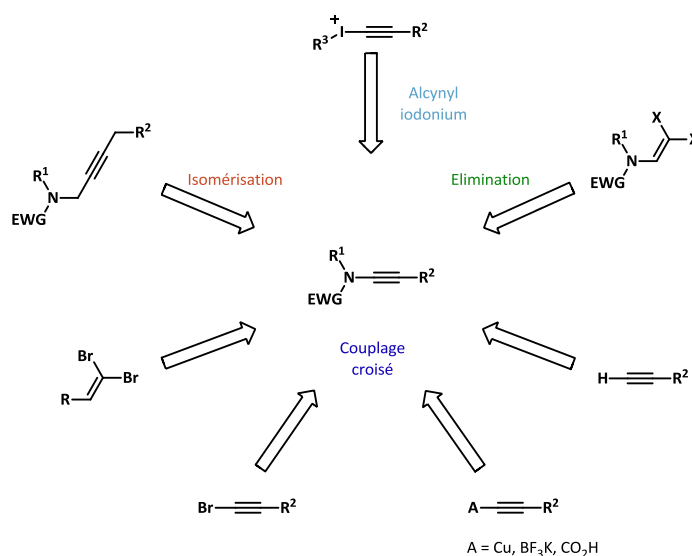


Figure 4

## 2.1 Synthèse d'ynamides par réaction d'isomérisation

Une première stratégie développée pour parvenir au motif ynamide fut rapportée par Majumdar en 1994 ; celle-ci est basée sur une réaction d'élimination d'un groupement aryloxy propargylique en condition basique suivi d'une réaction d'isomérisation cumulène-ényne en conditions de transfert de phase (Schéma 3).<sup>11</sup>

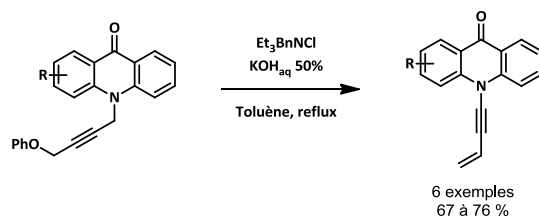


Schéma 3

Ces travaux ont par la suite été repris par Hsung qui décrit le manque de réactivité vis à vis d'oxazolidinone propargylées, celles-ci subissant une isomérisation pour conduire à l'allène mais ne pouvant s'isomériser jusqu'à l'ynamide (Schéma 4).<sup>12</sup>

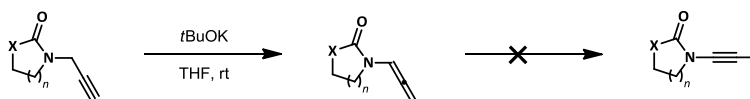


Schéma 4

Néanmoins cette stratégie s'est révélée efficace dans la synthèse d'ynamides lorsque l'atome d'azote est protégé sous forme d'amide, tandis que l'arrêt au stade allène est constaté à nouveau pour les carbamates, en utilisant les mêmes conditions que présentées précédemment (Schéma 5).<sup>13</sup>

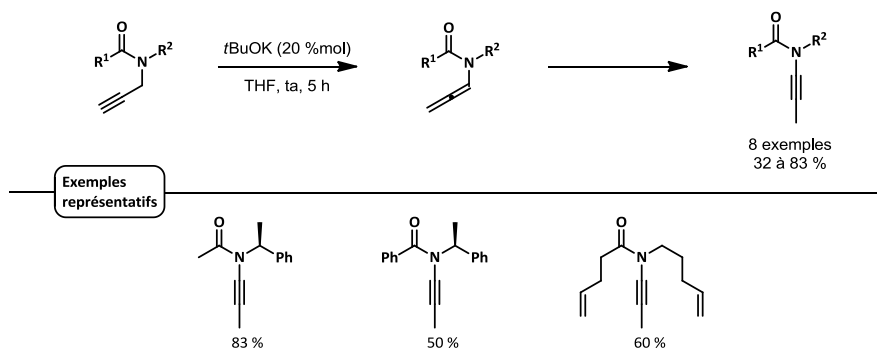


Schéma 5

Cette stratégie reposant sur l'isomérisation de la triple liaison présente de nombreux inconvénients comme sa dépendance à la nature du substrat et les rendements moyens auxquelles elle conduit.

## 2.2 Synthèse d'ynamides par réaction d'élimination

Une seconde stratégie avancée dans la littérature repose sur une réaction de déhydrohalogénéation d'un mono ou di halogénure vinylique par l'action d'une base forte, ceci

conduisant à la formation d'un alcynure métallique qui peut être, par la suite, soit protoné, soit utilisé en tant qu'intermédiaire réactionnel dans une autre réaction de couplage croisé.

Les travaux pionniers de Viehe en 1972<sup>14</sup> ont montré qu'il était possible d'obtenir des ynamides par réaction d'élimination d'une urée en utilisant le *tert*-butylate de potassium en tant que base pour la déhydrochloration (Schéma 6).

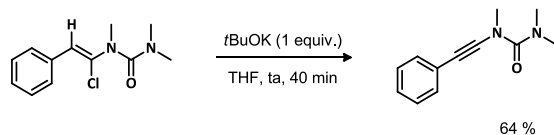


Schéma 6

Ces travaux ont par la suite été développés par plusieurs équipes. Brückner rapporte une synthèse d'ynamide par une réaction d'oléfination de Ramirez<sup>15</sup> d'un tosyl formamide et ceci avec des rendements quantitatifs pour donner un aminodichloroalcène vicinal.<sup>16</sup> Celui-ci subit une réaction d'élimination par l'action du butyl lithium pour conduire à des ynamides tosylés avec de bons rendements. Cette méthode bien qu'efficace ne permet néanmoins que de synthétiser un nombre limité de substrats (Schéma 7).

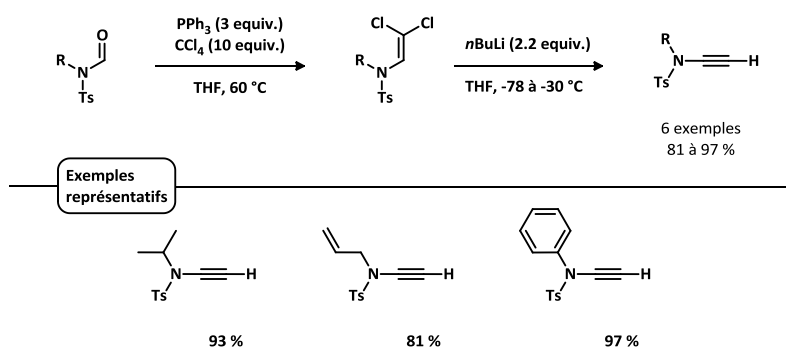


Schéma 7

En 2003, Sàa propose dans la continuité des travaux de Brückner de piéger avec du bromure de zinc l'alcynure de lithium formé intermédiairement et d'engager cet organozincique dans une réaction de couplage croisé de type Negishi.<sup>17</sup> Cette réaction permet la substitution de l'ynamide par divers groupements aryles (électroniquement riches ou pauvres) ou hétéroaryles. Les rendements obtenus pour ces ynamides tosylés vont de modérés pour les aryles électroniquement riches à excellents pour les hétéroaryles et aryles électroniquement pauvres (Schéma 8).

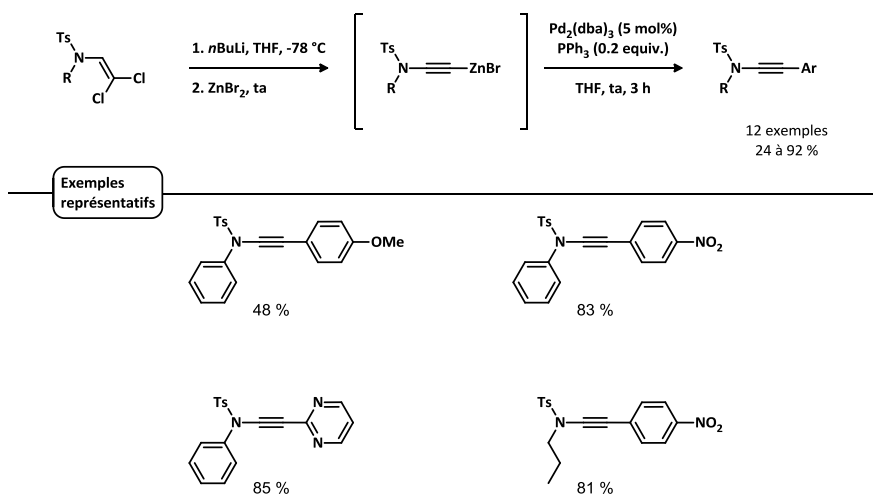


Schéma 8

Sàa propose par la suite en 2007 une méthode utilisant un électrophile pour exploiter la réactivité de l'alcynure de lithium plutôt que de faire une transmétalement en couplage croisé.<sup>18</sup> Cette méthode tolère différents électrophiles de type silyle, acyl ou phosphonate, avec de bons rendements (Schéma 9).

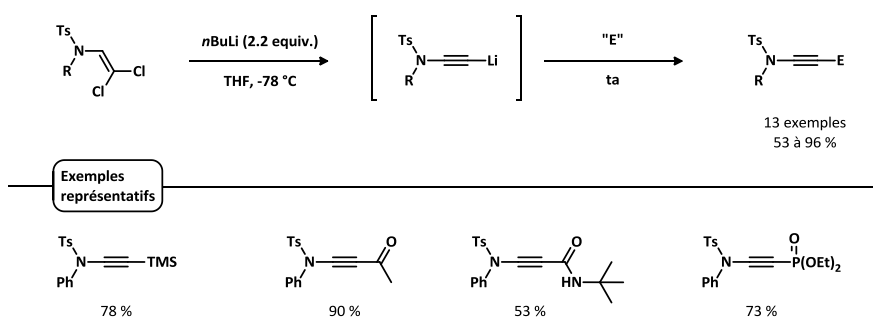


Schéma 9

Les travaux de Cossy en 2005 emploient également un couplage croisé dans le but de fonctionnaliser l'ynamide, néanmoins ce couplage est effectué avant l'étape d'élimination et est effectué dans des conditions de Suzuki-Miyaura.<sup>19</sup> Cette méthode tolère une grande diversité fonctionnelle autant de la part des substituants de l'atome d'azote que de ceux de la triple liaison et ceci avec de bons rendements à chacune des étapes (Schéma 10).



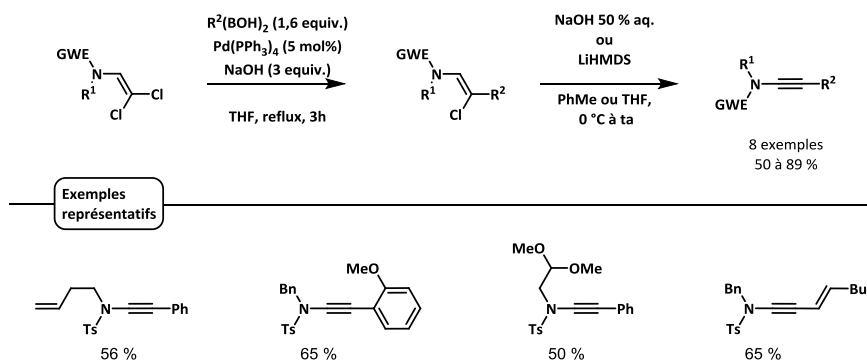


Schéma 10 :

Plus récemment, Anderson propose en 2015 une méthode pour la synthèse d'ynamides à partir du trichloroéthylène.<sup>20</sup> Dans un premier temps le trichloroéthylène réagit avec un amide avec l'aide d'une base inorganique, le carbonate de césium, dans le DMF à 50 °C pour conduire à un *trans* 1,2-dichloroénamide. Celui-ci peut être obtenu à l'échelle du multi-gramme, démontrant ainsi la robustesse de ces conditions. Le dichloroénamide peut ensuite réagir par réaction d'élimination en présence de phényl lithium pour générer, comme dans les méthodes précédentes, un alcynure de lithium qui peut être piégé par un électrophile permettant ainsi d'introduire la diversité moléculaire sur la triple liaison. Cette réaction permet la synthèse de nombreux ynamides et se trouve être très tolérante de différents groupements fonctionnels.

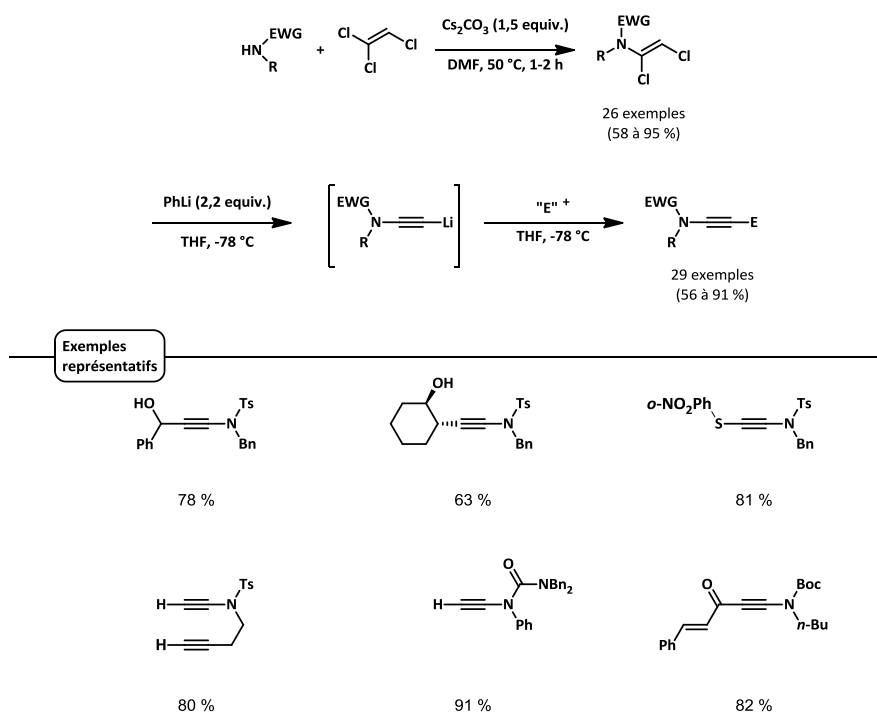


Schéma 11

Toutes ces stratégies reposant sur une réaction d'élimination à partir d'une fonction dichloroalcényle fonctionnent avec de bons rendements mais nécessitent une synthèse longue et linéaire. De plus, elles sont souvent limitées dans leur emploi par le groupement protecteur de l'ynamide, une

fonction tosyle étant rencontrée le plus fréquemment. Celle-ci peut souvent poser problème lors de sa déprotection qui nécessite souvent des conditions dures susceptibles d'être incompatibles avec les autres fonctions chimiques présentes sur les molécules synthétisées.

### 2.3 Synthèse d'ynamides à partir d'alcyanyl iodoniums

Une troisième stratégie de synthèse d'ynamides consiste à utiliser un amidure de lithium en présence d'un alcyanyl iodonium afin de former un carbène alkylidène qui évolue par migration 1,2 vers la formation de l'ynamide (Schéma 12).

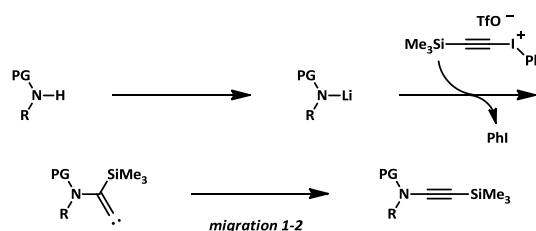


Schéma 12

L'équipe de Stang rapporte pour la première fois cette stratégie appliquée à la synthèse d'ynamines en 1994.<sup>21</sup> Mais c'est en 1998 que Witulski l'utilise pour la synthèse des ynamides.<sup>22</sup> Cette méthode se révèle efficace pour la synthèse de divers vinyl ynamides avec de bons rendements même si l'on peut noter encore une fois la prépondérance du groupement tosyle en tant que groupement protecteur. Witulski rapporte trois autres exemples de groupement protecteur, un groupement triflate, un groupement benzoyle et un groupement trifluoro acétate (Schéma 13).

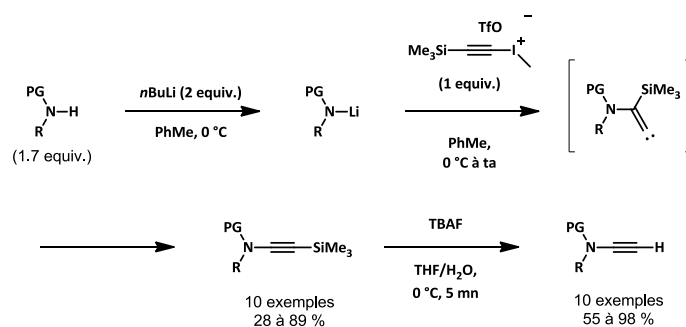


Schéma 13 :

Par la suite, cette méthode a été reprise par Witulski pour accéder à d'autres ynamides,<sup>23</sup> ainsi qu'à des ynamides dérivés d'anilines,<sup>24</sup> ainsi que par les groupes de Rainier<sup>25</sup>, Kerwin<sup>26</sup> et König.<sup>27</sup> Ces travaux rapportent des rendements allant de satisfaisants à bons et permettent la synthèse d'une grande variété fonctionnelle d'ynamides mais cette stratégie souffre parfois de limitations. Tout d'abord, elle nécessite des produits de départ très spécifiques et non disponibles commercialement, impliquant plusieurs étapes de synthèse. De plus, elle est essentiellement linéaire et longue. En dépit des bons rendements obtenus à chaque étape, le rendement global en ynamide est assez faible. Enfin cette stratégie génère des produits secondaires (iodobenzène) de masse molaire non négligeable et est difficilement applicable à grande échelle.

## 2.4 Synthèse d'ynamides par couplage croisé

Une avancée importante dans la synthèse des ynamides a pu être réalisée grâce à l'émergence des couplages croisés cupro-catalysés.<sup>28</sup> En effet un alcyne terminal ou un de ses dérivés (bromo-alcyne, acétylure de cuivre) peut réagir par réaction de couplage croisé utilisant le cuivre en quantité soit stoechiométrique, soit catalytique.

Le premier rapport d'une synthèse d'ynamide par couplage croisé médiée par le cuivre revient à Balsamo et Damiano en 1985, alors qu'ils cherchaient à obtenir une réaction entre un iodure d'alkyle et un alcynure de cuivre en condition oxydante.<sup>29</sup> Les auteurs constatèrent que l'unique produit de la réaction était le produit de couplage entre le lactame et l'acétylure de cuivre plutôt que le produit de couplage Sonogashira (Schéma 14).

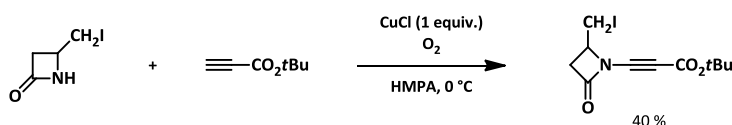


Schéma 14

La possibilité d'obtenir des ynamides à partir de simples alcynes ou de leurs dérivés, représente un avantage important. En effet de très nombreux alcynes sont disponibles commercialement et leur emploi permet de simplifier grandement les synthèses d'ynamides tout en permettant l'introduction d'une très large gamme de groupements fonctionnels.

### 2.4.1 Synthèse d'ynamide à partir d'un dérivé d'alcyne

En 2003, Hsung publia une avancée majeure dans le domaine de la synthèse d'ynamides en proposant le premier couplage croisé cupro-catalysé d'un bromo alcyne avec un nucléophile azoté (lactame, carbamate, urée ou sulfonamide).<sup>30</sup>

Cette réaction fait intervenir le cyanure ou l'iodure de cuivre(I), deux catalyseurs bons marché, ligandés par un ligand diaminé, la DMEDA (*N,N'*-diméthyléthylènediamine) et le phosphate de potassium en tant que base et tolère différents lactames, carbamates et substituants de la triple liaison (alkyles, aryles ou silyles) et ceci avec des rendements de moyens à bons. Il est à noter que les carbamates acycliques sont moins réactifs dans cette réaction que leurs analogues cycliques et donnent des rendements limités en raison de leur conversion plus lente entraînant une proportion de dégradation des produits de départ plus importante. De même les urées sont des mauvais partenaires et donnent des rendements faibles, ceci pouvant être expliqué par la différence d'acidité entre une urée et un lactame, l'urée étant légèrement moins acide. Néanmoins, les auteurs ne rapportent pas d'amélioration du rendement en utilisant des bases plus fortes telles que le *tert*butylate de potassium ou de sodium (Schéma 15).

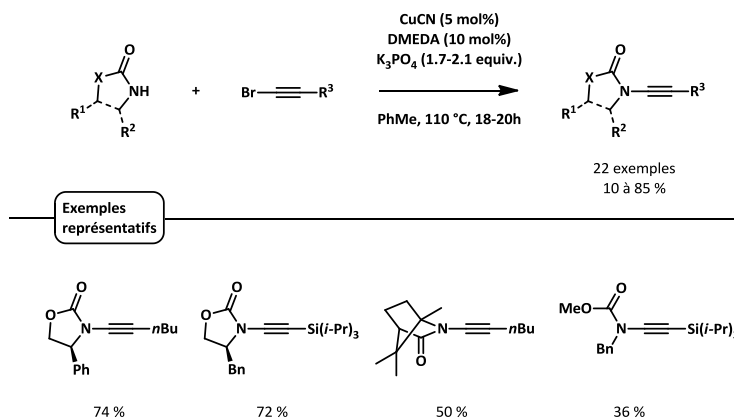


Schéma 15 :

Les auteurs proposent un mécanisme similaire à celui postulé par Buchwald pour la *N*-arylation d'amides catalysée par le cuivre(I).<sup>31</sup> Dans un premier temps l'atome d'azote du carbamate se coordine à l'atome de cuivre(I) ligandé par la DMEDA abaissant ainsi son pKa ce qui permet à une base faible comme le phosphate de potassium de déprotoner le carbamate, générant ainsi un amidure de cuivre(I). Dans un second temps, le bromo alcyne subit une addition oxydante sous l'effet du cuivre(I) qui passe alors au degré d'oxydation (III). Cet intermédiaire de cuivre(III) subit enfin une élimination réductrice pour donner le produit de couplage croisé ainsi que le catalyseur de cuivre(I) (Schéma 16).

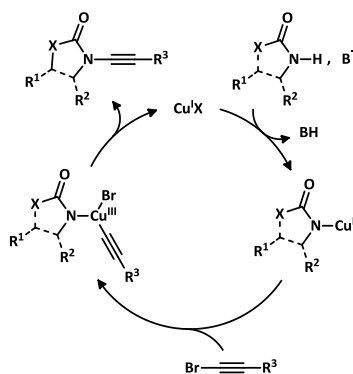


Schéma 16 :

Des conditions plus douces ont par la suite été proposées par Hsung, celui-ci remplaçant le cyanure de cuivre par du sulfate de cuivre et la DMEDA par de la phénanthroline.<sup>32</sup> Outre la simplification des conditions de mise en œuvre et leur application sur grande échelle, ces conditions permettent l'élaboration d'une très large gamme d'ynamides et ceci avec de bons rendements. Il est néanmoins à noter que les amides et carbamates ne sont toujours pas tolérés en tant que partenaires nucléophiles (Schéma 17).

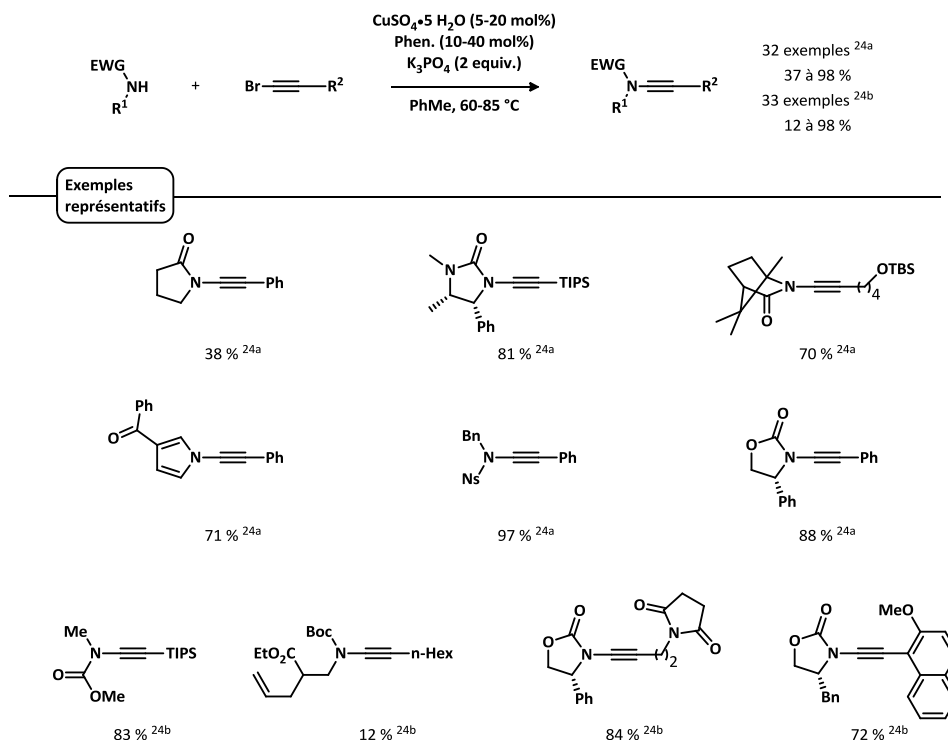


Schéma 17

Ces conditions décrites par Hsung ont par la suite fait l'objet de diverses modifications et discussions. D'intéressantes observations sur l'influence de la qualité du phosphate de potassium et du sulfate de cuivre sont rapportées par Skrydstrup en 2008.<sup>33</sup> Celui-ci montre que de meilleurs rendements sont obtenus avec un phosphate de potassium pur et anhydre et que le meilleur sulfate de cuivre à employer est le  $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{ H}_2\text{O}$ .

En 2006, Urabe apporte une légère modification aux conditions originales de Hsung pour la synthèse d'ynamides portant une fonction sultame.<sup>34</sup> Les rendements obtenus sont bons et permettent l'introduction d'une toute nouvelle famille d'ynamides (Schéma 18).

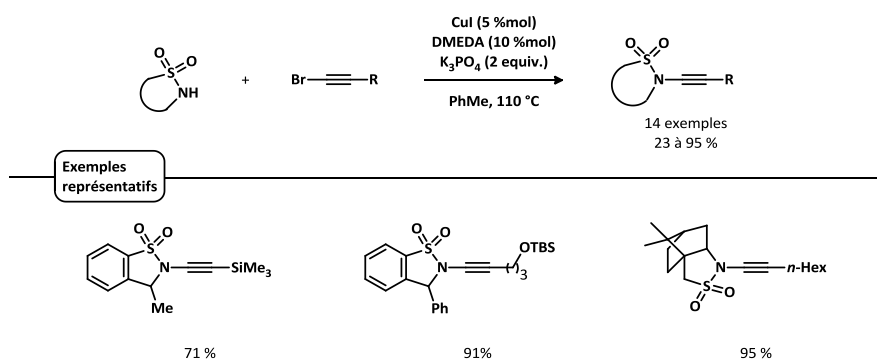


Schéma 18

En 2008, Kerwin propose une modification des conditions de Hsung pour la synthèse d'ynamides fonctionnalisés par un groupement imidazole. Il est particulièrement intéressant de noter ici que l'auteur rapporte une absence de réactivité avec un ligand azoté classique et que la réaction ne fonctionne qu'avec un ligand de type  $\beta$ -cétoester tel que la 2-acétylcyclohexanone (Schéma 19).

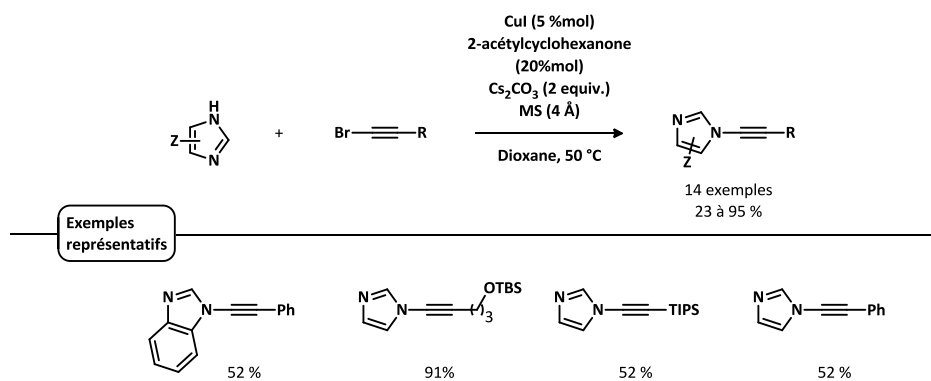


Schéma 19

En 2009, Zhang propose une alternative aux conditions de Hsung en proposant une stratégie de couplage croisé catalysée au chlorure de fer plutôt qu'au sulfate de cuivre.<sup>35</sup> Ces conditions emploient la DMEDA comme ligand et s'effectuent à 90 °C dans le toluène. Cette réaction permet la synthèse d'une large gamme d'ynamides avec de bons rendements (Schéma 20). Il est à noter également que le catalyseur peut être filtré, lavé et réutilisé et conserve une très bonne activité après dix réactions consécutives.

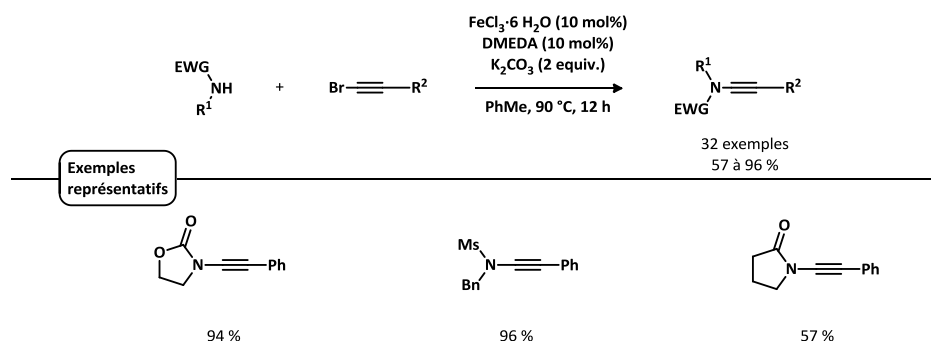


Schéma 20

Parallèlement aux travaux de Hsung, Danheiser propose en 2003 une méthode de synthèse d'ynamide par couplage croisé mettant en jeu un nucléophile azoté, une base forte et un bromoalcyne.<sup>36</sup> La différence entre la méthode de Danheiser et celle de Hsung repose sur l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de cuivre(I) et sur la préformation du complexe cuivre(I)-amidure avant l'ajout du bromoalcyne par la déprotonation directe du nucléophile par le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium. Cette méthode conduit à de bons rendements et une bonne diversité fonctionnelle. Des amides acycliques variés peuvent être obtenus à la différence des conditions de Hsung. Le désavantage apparent de cette méthode comparée aux autres méthodes de couplage croisé est l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de cuivre plutôt qu'une quantité catalytique, il est néanmoins à noter que le ligand utilisé par Danheiser est la pyridine, un ligand très peu coûteux à la différence des ligands diamminés comme la DMEDA ou la phénanthroline. De plus, les sels de cuivre(I) étant très bon marché, son utilisation en quantité stœchiométrique ne pose pas d'inconvénient majeur et les conditions décrites par Danheiser restent particulièrement intéressantes et complémentaires aux méthodes de couplages croisés catalytiques (Schéma 21).

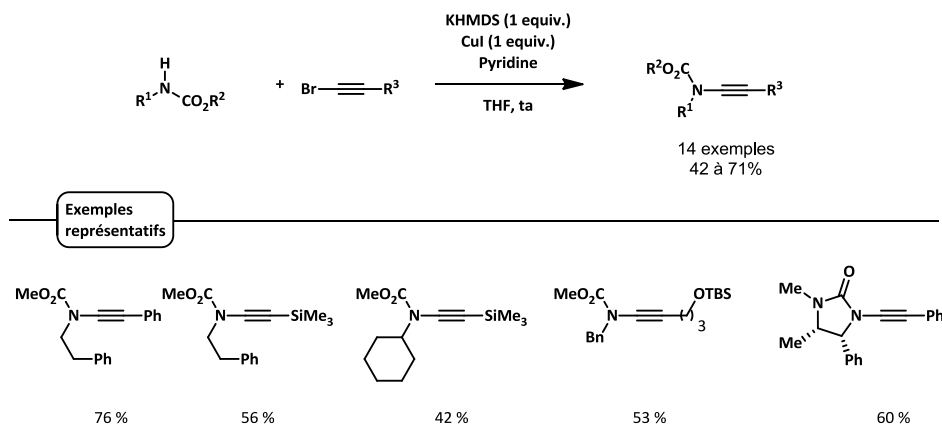


Schéma 21

Le mécanisme de cette réaction est comparable à celui de la réaction de Hsung. Dans un premier temps l'amidure de cuivre(I) par déprotonation de l'alcyne par le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium suivi d'une transmétallation. Puis dans un second temps, le bromo alcyne subit une réaction d'addition oxydante sous l'effet du cuivre qui passe ainsi à un état d'oxydation (III). Cet intermédiaire de cuivre(III) subit par la suite une réaction élimination réductrice pour donner le produit de couplage croisé (Schéma 22).

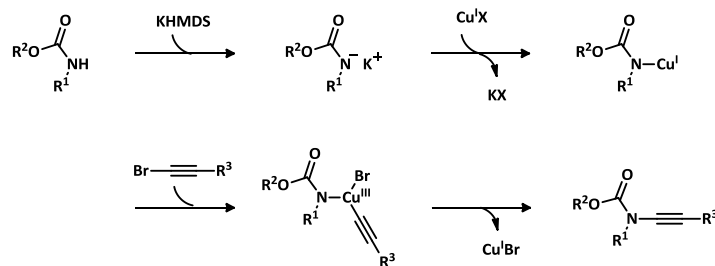


Schéma 22

Cette méthode a par la suite été affinée par Danheiser pour conduire à des ynamides avec de très bons rendements. Elle est adaptée pour une utilisation sur grande échelle, permettant de la synthèse de plusieurs dizaines de grammes de produit.<sup>37</sup> Quelques modifications de ces conditions sont également apportées par Tam en 2005, mais les conclusions quant à la réactivité de ce système ne sont pas modifiées.<sup>38</sup>

Poursuivant les efforts portés sur les synthèses d'ynamides cupro-catalysées, Evano propose en 2009 une méthode alternative permettant d'obtenir des ynamides fonctionnalisés à partir de dibromoalcènes et d'autre part d'amides, carbamates ou sulfonamides.<sup>39</sup> Cette méthode utilise des conditions comparables à celles rapportées par Hsung<sup>30</sup> à savoir l'utilisation d'iodure de cuivre comme catalyseur ligandé par la (diméthyl)éthylènediamine en présence d'une base inorganique, le carbonate de césium. Il est à noter que cette méthode utilise un dibromoalcène facilement obtenu par une réaction de Ramirez ; cette étape ainsi que celle de couplage croisé, étant applicables sur grande échelle (plus de trente grammes) avec de très bons rendements<sup>40</sup> L'intérêt de cette méthode repose principalement sur la très large tolérance fonctionnelle qu'elle propose. Il est ainsi possible d'introduire des amines secondaires fortement encombrées, divers sulfonamides, lactames et carbamates ainsi que de substituer la triple liaison par des groupements aryles (électroniquement

riches ou pauvres), hétéroaryles, vinyles, alkyles ou cycloalkyles, et ceci toujours avec de très bons rendements (Schéma 23).

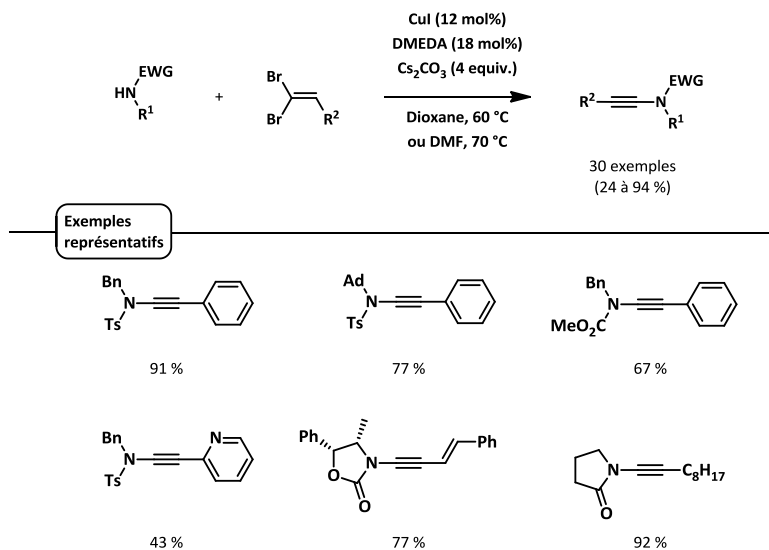


Schéma 23

Mécanistiquement cette réaction débute par la complexation du cuivre(I) par l'azote du carbamate abaissant ainsi son pKa ce qui permet sa déprotonation par le carbonate de césium. Puis, une addition oxydante du cuivre dans la liaison *trans* carbone-brome connue pour être la plus réactive conduit à un complexe intermédiaire de cuivre(III) qui subit une élimination réductrice. L' $\alpha$ -bromoénamide ainsi formé est alors entièrement converti en ynamide par réaction d'élimination (Schéma 24).

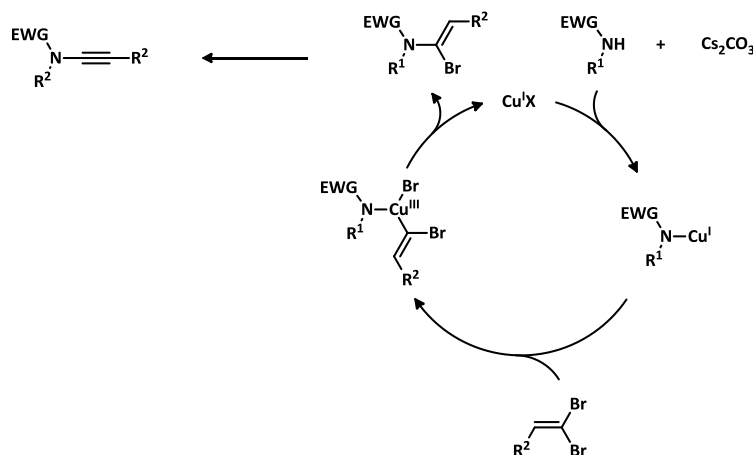


Schéma 24 :

Evano propose par la suite en 2010 une méthode de couplage croisé cupro-catalysée mettant en jeu un alcynyl trifluoroborate en conditions oxydantes.<sup>41</sup> Bien que la synthèse de ces produits soit légèrement plus longue que celle des autres sources de triple liaison en couplage croisé (deux étapes à partir de l'alcyne), les sels de trifluoroborates sont très stables à l'air libre et dans le temps, faisant ainsi d'eux des partenaires pratiques d'emploi. De plus, ces conditions ne requièrent pas l'utilisation



d'une base et s'effectuent à température ambiante, ce qui est une avancée remarquable en ce qui concerne la réactivité d'un système permettant d'accéder à des ynamides. La réaction secondaire majeure observée est la réaction d'homocouplage de l'alcyne (réaction de Glaser) qui est en compétition avec le couplage croisé en conditions oxydantes. Le système catalytique et les conditions pour favoriser le couplage croisé sont ainsi très spécifiques mais donnent de bons rendements pour une large gamme d'ynamides (Schéma 25).

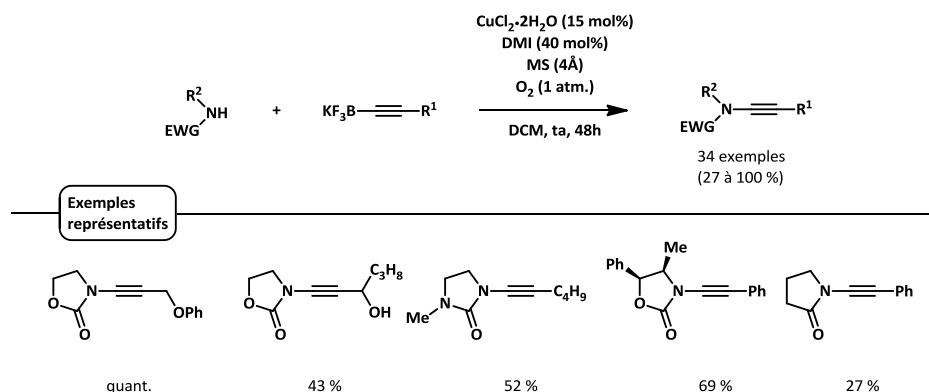


Schéma 25

Une troisième stratégie de synthèse est proposée par Evano en 2012. Cette méthode de synthèse d'ynamide en deux étapes repose sur la formation dans un premier temps d'un alcynure de cuivre qui est ensuite engagé en réaction de couplage croisé en conditions oxydantes en présence d'un nucléophile azoté. L'intérêt majeur de cette méthode est le fait qu'elle repose sur l'utilisation d'un alcynure de cuivre, un composé polymérique hautement cristallin, facile à former selon diverses conditions et qui possède une très bonne stabilité thermique, à l'air, à l'eau, aux acides ou aux bases. Il peut être conservé à l'air libre durant plusieurs mois sans dégradation notable tout en conservant une excellente réactivité en réaction de couplage croisé oxydant.<sup>42</sup>

Une fois l'alcynure de cuivre formé, celui réagit en présence d'un ligand azoté avec une large gamme de nucléophiles azotés ou phosphorés sous atmosphère d'oxygène. Cette réaction peut être réalisée à l'échelle de plusieurs grammes pour obtenir divers ynamides ou yne-phosphonamides (Schéma 26).

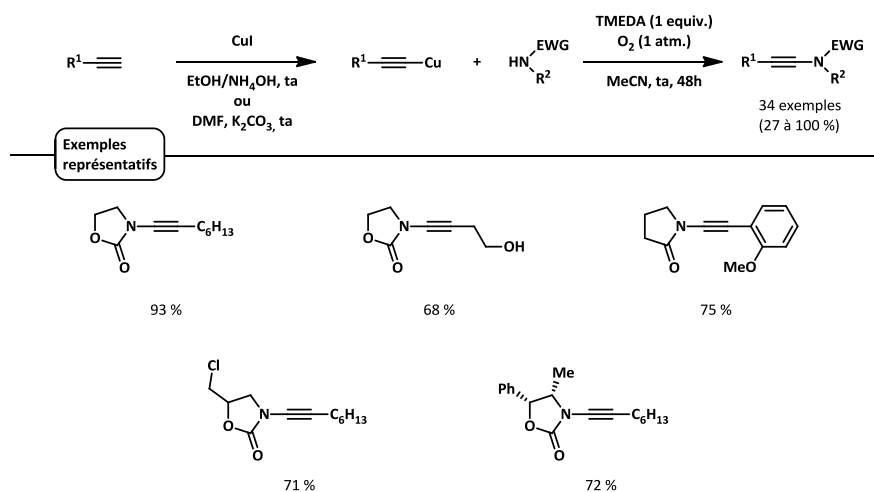


Schéma 26

Une stratégie de couplage croisé décarboxylante est proposée en 2010 par Jiao.<sup>43</sup> Dans cette réaction, le dérivé d'alcyne est un acide propiolique. Il est à noter également que ce système catalytique n'utilise pas de ligand. Même s'il est nécessaire de chauffer à 100 °C le milieu réactionnel, la méthode tolère une large gamme de groupements fonctionnels et conduit aux ynamides désirés avec de bons rendements. La réaction secondaire majeure est encore une fois l'homodimérisation de l'alcyne, cependant les conditions rapportées par Jiao permettent de limiter cette réaction secondaire.

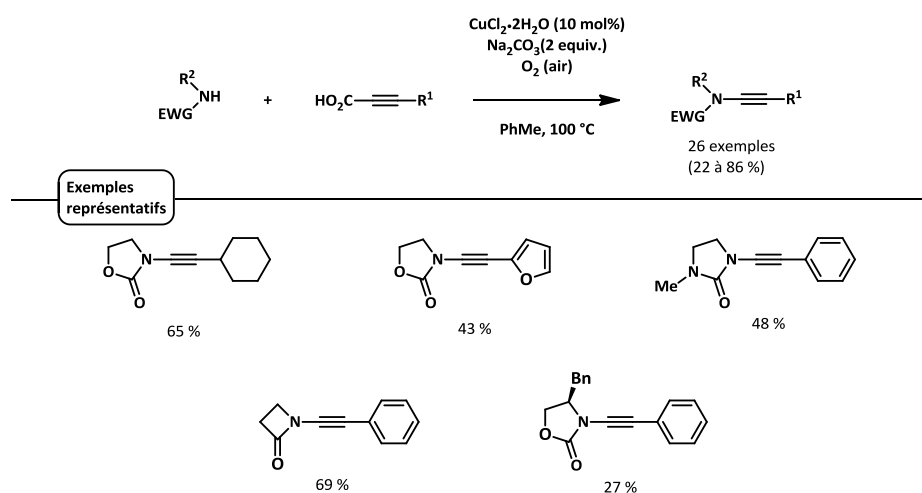


Schéma 27

Mécanistiquement, Jiao propose que la réaction soit initiée par la formation du carboxylate de cuivre(II). Ce dernier subit une réaction de décarboxylation conduisant à l'acétylure de cuivre(II) correspondant. Après l'attaque nucléophile de l'amidure sur l'acétylure de cuivre(II) et l'élimination réductrice qui s'ensuit, l'ynamide est obtenu ainsi qu'un complexe de cuivre(I) qui est réoxydé en présence d'oxygène en cuivre(II) (Schéma 28).

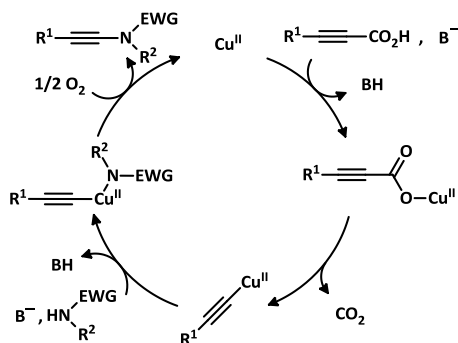


Schéma 28

Toutes ces méthodes de couplages croisés possèdent leur intérêt et sont complémentaires pour préparer des ynamides. Néanmoins elles souffrent toutes d'un désavantage, la nécessité d'utiliser un

alcyne préfonctionnalisé tel qu'un bromoalcyne, un alcynyliodonium ou un acide propiolique. Le développement d'une méthode de couplage directe d'un alcyne serait ainsi un avantage considérable en terme de synthèse.

#### 2.4.2 Synthèse d'ynamide à partir d'un alcyne vrai

En 2008, Stahl propose une méthode directe de couplage croisé en conditions oxydantes permettant alors de réaliser des synthèses d'ynamides à partir d'alcynes vrais commerciaux, et ainsi de gagner considérablement en temps et en efficacité.<sup>44</sup>

Stahl rapporte deux jeux de conditions conduisant aux mêmes résultats, le premier utilisant une quantité catalytique de cuivre (20 mol%) ligandé par la pyridine dans le toluène et la seconde utilisant une quantité stoechiométrique de cuivre non ligandé dans le diméthylsulfoxyde. Toutes deux utilisent le dichlorure de cuivre(II) et sont effectuées à la même température (70 °C). La base employée est une base inorganique, le carbonate de sodium dans le premier cas et le carbonate de césium dans la seconde (Schéma 29).

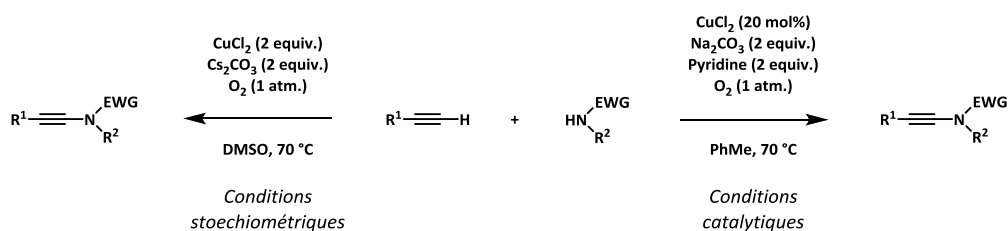


Schéma 29

La principale réaction secondaire pouvant avoir lieu dans ces conditions oxydantes est, bien sur, la réaction d'homocouplage de l'alcyne décrite par Glaser en 1869.<sup>45,28b</sup> Afin de remédier à ce problème, Stahl propose d'employer un excès du nucléophile (cinq équivalents) et d'effectuer l'addition de l'alcyne au milieu réactionnel de manière lente (4 heures, 0,1 mmol) au pousse-seringue.

Ces conditions se trouvent adaptées à la synthèse de nombreux ynamides et tolèrent une large gamme de groupements fonctionnels (Schéma 30).

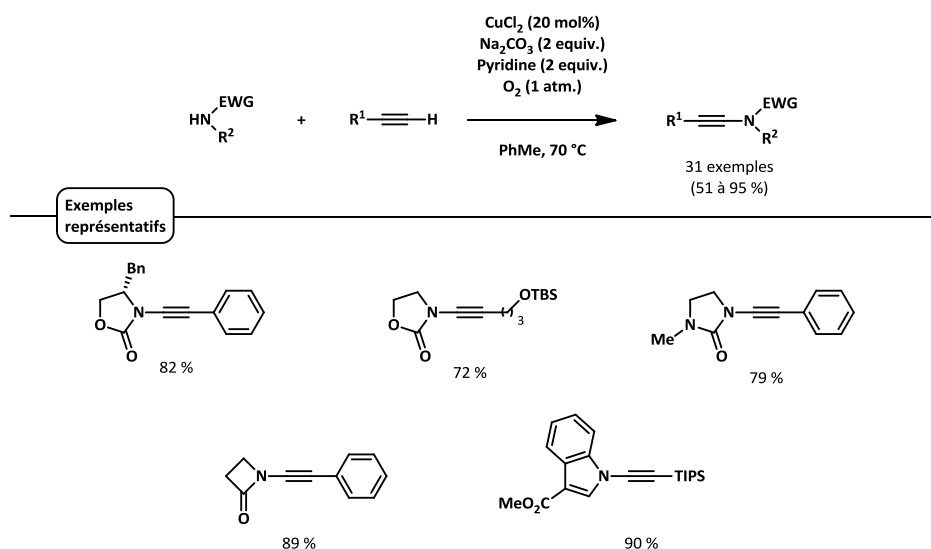


Schéma 30

Mécanistiquement, Stahl propose que la réaction débute par la formation d'un alcynure de cuivre(II). Puis dans un second temps, le nucléophile se coordine à son tour au cuivre(II) abaissant ainsi son pKa suffisamment pour être déprotoné par le carbonate de sodium. Enfin l'oxygène du milieu vient oxyder le complexe de cuivre(II) ainsi formé à l'état d'oxydation(III) permettant ainsi l'élimination réductrice conduisant à la formation de l'ynamide ainsi qu'à une espèce de cuivre(I) qui en présence d'oxygène est réoxydé, régénérant le catalyseur à l'état d'oxydation(II) (Schéma 31).

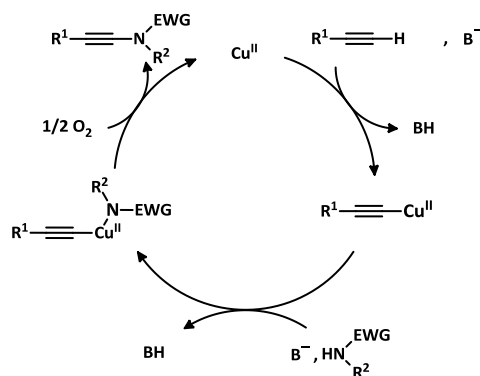


Schéma 31

Cette méthode se révèle très efficace et directe pour la synthèse d'ynamides, les seules contraintes restant la nécessité d'effectuer une addition lente de l'alcyne et d'utiliser un excès de nucléophile.

En 2012, Mizuno résout partiellement le problème de l'homodimérisation en proposant plusieurs jeux de conditions ne requérant plus d'addition lente de l'alcyne.<sup>46</sup> Le catalyseur employé est le dihydroxyde de cuivre ou l'oxyde de cuivre, la base, un carbonate dont le contre ion dépend des conditions réactionnelles, et le solvant le mésitylène. Il est à noter que dans toutes les conditions proposées par Mizuno, le cuivre n'est jamais ligandé.

La stratégie de Mizuno reste néanmoins limitée par sa plus faible tolérance fonctionnelle d'une part et d'autre part à cause du manque de généralité des conditions proposées (Schéma 32).

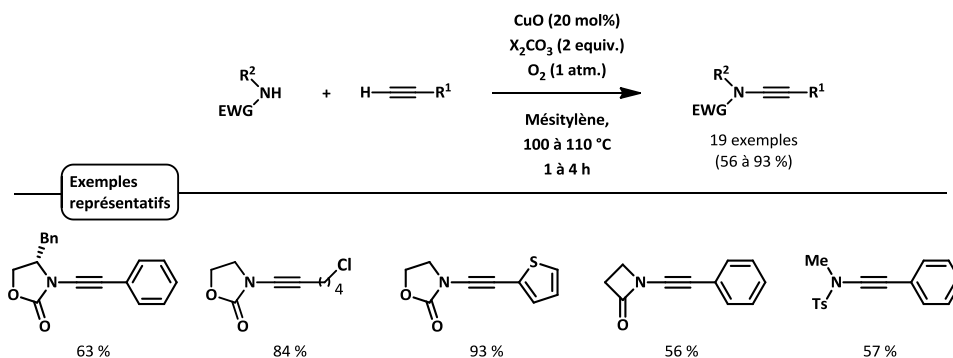


Schéma 32

L'attention portée à développer des méthodes de synthèse d'ynamides toujours plus efficaces et variées est facilement explicable par la versatilité de ce groupement fonctionnel dans divers types de réactions telle que des hydroarylations, oxydations, cycloisomérisations, métallations, couplages croisés métallo-catalysés, réductions, cycloadditions, pour n'en citer que quelques unes.<sup>47</sup>

Au cours des quinze dernières années de nombreuses méthodes de synthèse ont été développées et permettent désormais un accès rapide et facile à de nombreux ynamides. Cette nécessité de parvenir de manière simple et efficace à des ynamides fortement variés et fonctionnalisés s'explique par leur emploi dans de nombreux types de réactions parmi lesquelles on peut compter les additions nucléophiles sur l'un ou l'autre des carbones de la triple liaison, les cycloisomérisations, les réductions et les cycloadditions.

### 3. Réactions de cycloadditions [4+2] d'ynamides

Les ynamides se révèlent être d'excellents partenaires dans les réactions de cycloadditions pour plusieurs raisons. Tout d'abord, leur polarisation en fait des partenaires de choix dans diverses réactions péricycliques ([2+1], [2+2], [3+2], [4+2], [2+2+1], [2+2+2]).<sup>48</sup> Nous nous intéresserons plus particulièrement au cas des cycloadditions [4+2].

On peut distinguer deux classes de cycloadditions [4+2], l'une faisant intervenir une double ou une triple liaison en tant que partenaire, l'autre faisant intervenir un dipôle chargé, comme par exemple dans les réactions de cycloadditions (1,3)-dipolaire. Les ynamides sont donc des partenaires intéressants pour ce genre de réaction en raison de leur polarisation.<sup>49</sup> Dans cette étude nous nous intéresserons cependant plus aux cycloadditions [4+2] de type Diels-Alder.

De plus, les ynamides permettent la synthèse d'aryles ou d'hétéroaryles amino-substitués, ce qui permet des fonctionnalisations ultérieures ou apporte des propriétés biologiques uniques pour des composés d'intérêt pharmaceutiques ou agrochimiques. De plus ils autorisent un accès à des hétérocycles polycycliques uniques par cycloaddition intramoléculaire. Enfin leur forte polarisation entraîne une nette différenciation des carbones de la triple liaison ce qui évite le problème de la régiosélectivité, un des écueils de la cycloaddition intermoléculaire des alcynes.

Etonnamment, la classe des cycloadditions [4+2] ne fait pas partie des plus étudiées en dépit de son potentiel à conduire à divers amino-hétérocycles. Le premier exemple d'une cycloaddition [4+2] d'ynamide est apporté en 2003 par Witulski.<sup>23c</sup> Celui-ci propose une synthèse de dihydroindoles par réaction de cycloaddition catalysée au rhodium en présence ou non d'une quantité catalytique d'argent. Cette méthode se révèle efficace et donne de bons rendements mais sur un nombre de produits assez limité (Schéma 33).

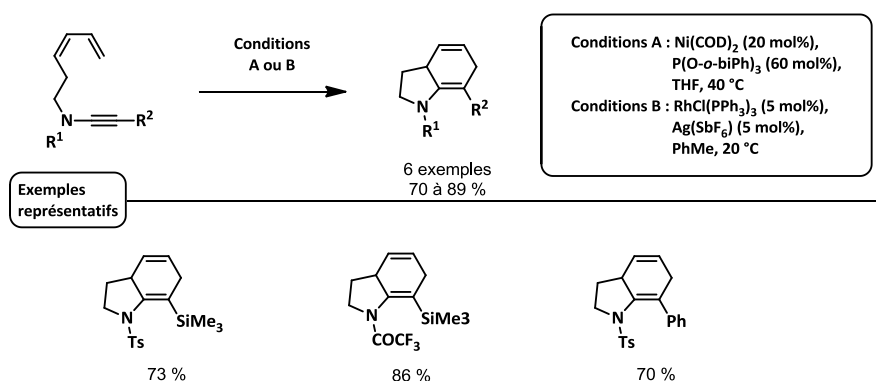


Schéma 33

En 2006, Hsung reprend la méthode de Witulski pour l'appliquer à des ynamides chiraux afin de montrer le contrôle isomérique potentiel d'une telle réaction en version intermoléculaire (Schéma 34, équation 1).<sup>32b</sup> Cette réaction ne donne en effet qu'un seul isomère avec un bon rendement en employant les conditions (optimisées) de Witulski. Ces mêmes conditions donnent également de très bons résultats en version intramoléculaire (Schéma 34, équation 2).

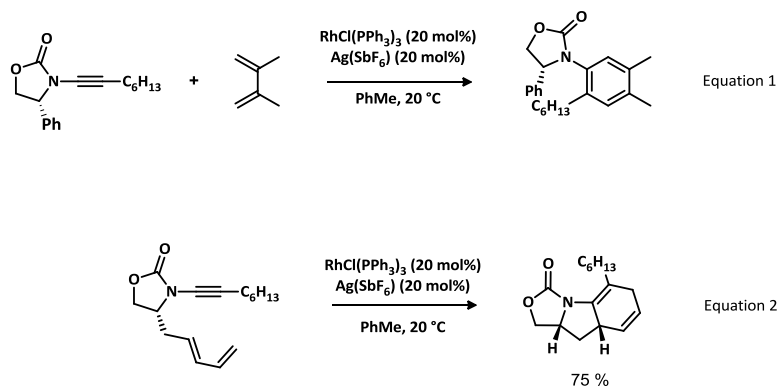
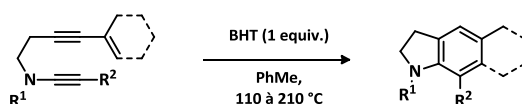


Schéma 34

Parmi les réactions de Diels-Alder, la classe des déhydro Diels-Alder fait intervenir au moins une triple liaison parmi les partenaires de cycloaddition. Le mécanisme de cette réaction n'est concerté comme dans le cas d'une réaction de Diels-Alder classique et procède de manière séquentielle.<sup>50</sup> Les ynamides sont donc des partenaires à la réactivité particulièrement intéressante dans une séquence de déhydroDiels-Alder. Danheiser montre en 2005 qu'il est également possible d'effectuer une réaction de tétradéhydro Diels-Alder par activation thermique en employant un ynamide.<sup>37b</sup> Cette méthode requiert des températures pouvant être assez élevées (de 110 à 210 °C) mais permet d'obtenir des indoles variés et avec d'excellents rendements (Schéma 35).



19 exemples  
40 à 96 %

Exemples  
représentatifs

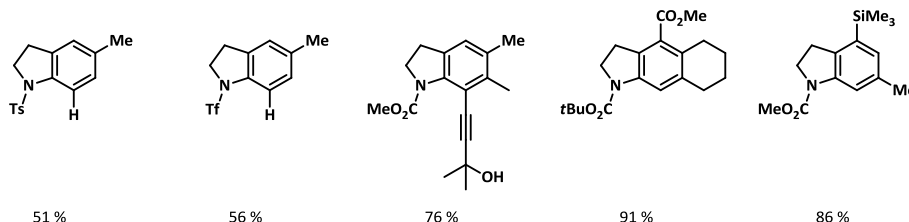


Schéma 35

La présence d'un équivalent de 2,6-di-tert-butyl-4-méthylphénol permet de prévenir la polymérisation de l'ène-yne mais les auteurs ne repoussent pas l'idée que le phénol serve également d'acide faible, assistant l'isomérisation de l'allène intermédiaire pour conduire au produit de type indoline (Schéma 36).

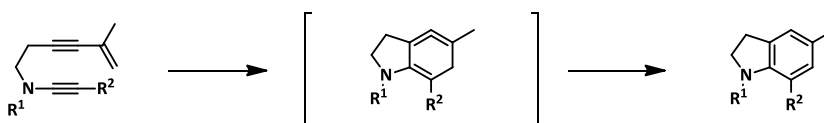
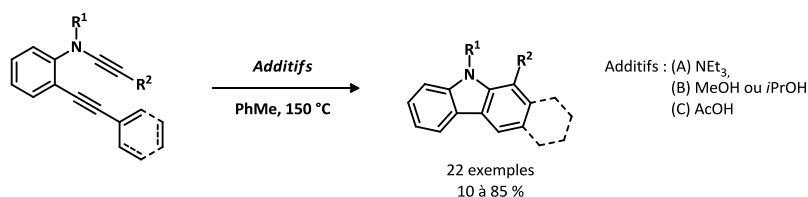


Schéma 36

La même stratégie fut appliquée en 2005 par Sàa pour une méthode de synthèse de divers carbazoles polysubstitués.<sup>51</sup> Cette méthode emploie également des températures relativement importantes (150 °C) et permet d'obtenir des carbazoles assez variés dans leur diversité fonctionnelle mais avec des rendements limités dans la plupart des cas (Schéma 37).



Exemples  
représentatifs

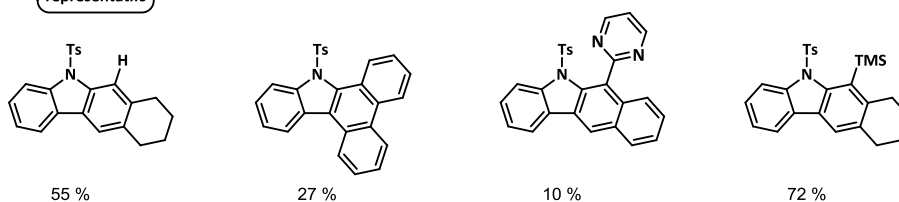


Schéma 37

Cette méthode est développée plus en avant quelques années plus tard par Sàa qui rapporte en 2008 un champ d'application plus large.<sup>52</sup> Divers aryles substitués par des groupements électro-donneurs ou -accepteurs et hétéroaryles sont ainsi employés avec de bons rendements (Schéma 38).

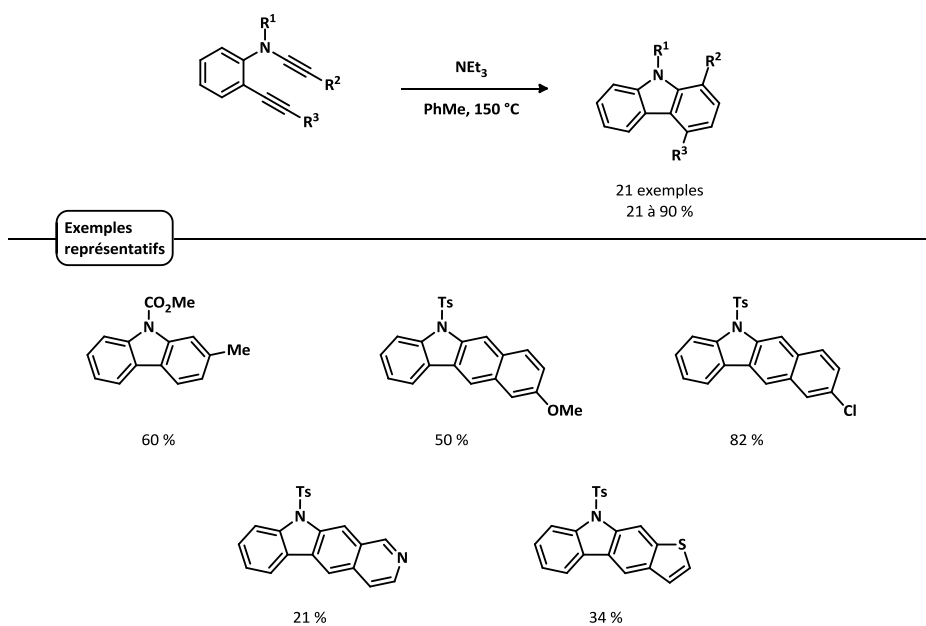


Schéma 38

Récemment, Hoyer propose une méthode de synthèse de carbazolyne via une réaction d'héxadéhydro Diels-Alder.<sup>53</sup> Une gamme variée de produits polycyclique est rapportée avec de bons rendements.

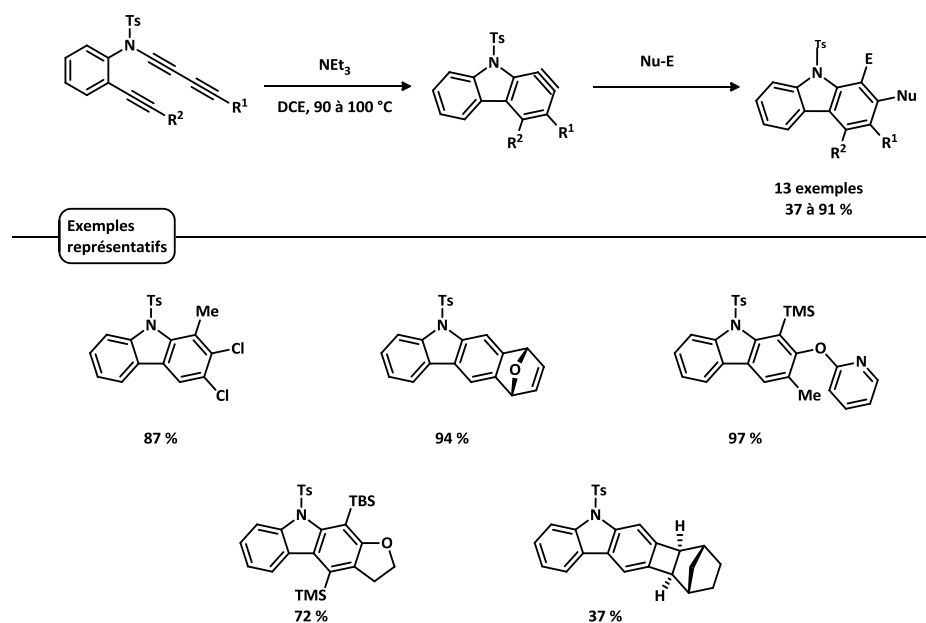


Schéma 39

En 2007, Movassaghi rapporte une cycloaddition [4+2] formelle d'ynamide dans le but de synthétiser des pyridines polysubstituées.<sup>54</sup> Celle-ci se révèle très efficace d'un amide ou d'une urée qui est



activée par l'anhydride triflique qui, conjugué à l'action de la 2-chloropyridine en tant que catalyseur nucléophile, conduit à la formation d'un intermédiaire 1-pyridinium-2-azadiène. Ce dernier subit l'attaque nucléophile de l'ynamide et conduit ainsi à la formation d'un cétiminium qui suite à une réaction d'électrocyclisation  $6\pi$ /tautomérie permet d'accéder aux 4-aminopyridines visées (Schéma 40). Ces conditions sont par la suite reprises par Bräse qui décrit en 2015 la synthèse d'aminoquinolines variées.<sup>55</sup>

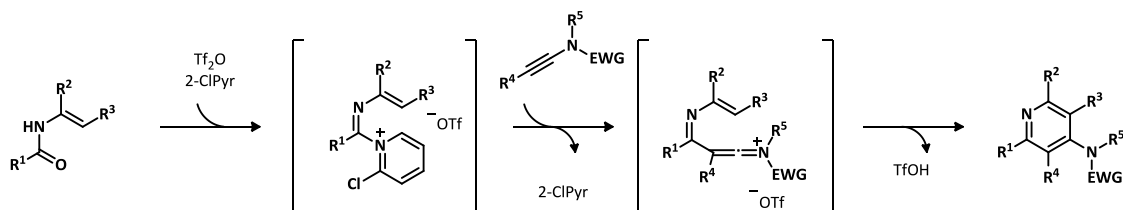


Schéma 40

Cette méthode n'est pas limitée aux ynamides en tant qu'équivalents de diénophiles mais ceux-ci conduisent à des produits de cycloaddition avec de très bons rendements (Schéma 41).

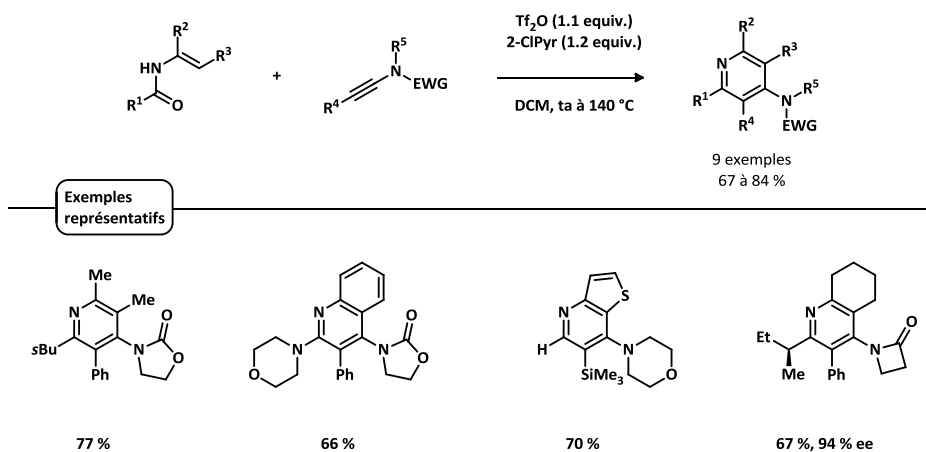


Schéma 41

Enfin une autre approche intéressante est celle de Ma qui rapporte en 2015 une méthode de synthèse de dihydropyridines par cycloaddition d'un ynamide formé *in-situ* et non isolé.<sup>56</sup> Cette méthode tricomposante cupro-catalysée met en jeu un énimine tosylé, un alcyne et un azoture sulfonylé. Dans un premier temps a lieu la formation de l'ynamide métallé qui réagit dans un second temps avec l'énimine par cycloaddition [4+2] formelle pour donner une dihydropyridine (Schéma 42).

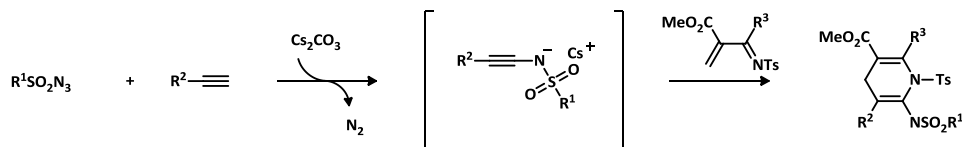


Schéma 42

Ces conditions réactionnelles nécessitent évidemment des conditions strictement anhydres; l'emploi de tamis moléculaire (4 Å) est nécessaire. De plus, il est à noter que cette réaction s'effectue dans un mélange de tétrahydrofurane et de *tert*-butanol (10 :1) avec un excès de base (Schéma 43).

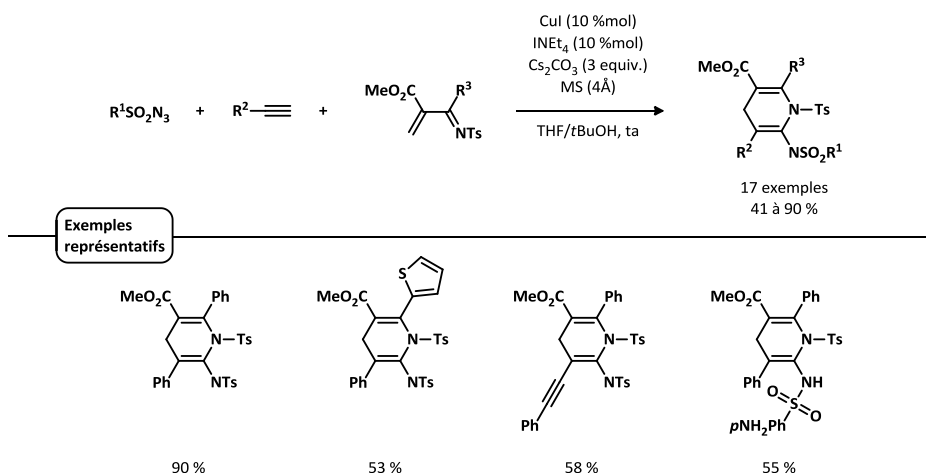


Schéma 43

Enfin, il est intéressant de noter de manque de réactivité des ynamides dans les réactions de cycloaddition [4+2] décrites par Kozmin et Rawal en 2012.<sup>57</sup> Cette réaction de cycloaddition tandem hétéro/rétro [4+2] catalysée à l'argent montre la réactivité des éthers d'ynols en cycloadditions avec ce système catalytique est attribué par les auteurs à un effet d'activation électronique des deux partenaires de la cycloaddition ainsi qu'à un effet de pré organisation conformationnelle de l'état de transition (Schéma 44). Néanmoins cet effet n'est visible que dans le cas des silyloxyalcynes, dans le cas des ynamides et des alcoxyalcynes aucune conversion des produits de départ n'est observé.

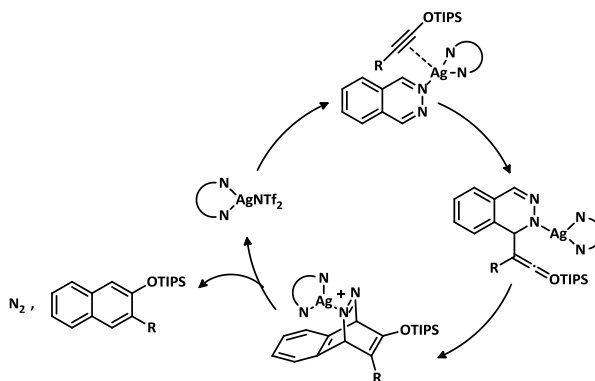


Schéma 44

## 4. Conclusion

Si les ynamides sont particulièrement intéressants pour leur réactivité et leur capacité de fonctionnalisation dans divers types de cycloadditions ([2+1], [2+2], [3+2], [4+2], [2+2+1], [2+2+2]), nous pouvons constater que leur réactivité en cycloaddition [4+2] peut se montrer difficile. Elle nécessite des systèmes préorganisés conformationnellement afin de favoriser leur réactivité, dans certains cas, des températures pouvant être assez élevées. Ceci limite donc l'introduction de groupements fonctionnels et la formation de motifs diversifiés.

De plus, plusieurs de ces méthodes mettent en jeu des cycloadditions formelles passant par des mécanismes non concertés et font intervenir divers additifs rendant ces réactions moins pratiques à effectuer.

La classe de réaction de cycloaddition la moins étudiée reste celle faisant intervenir un diène appauvri en électrons et un ynamide, jouant le rôle de partenaire à 2 électrons  $\pi$ , riche en électrons (Diels-Alder à demande électronique inverse). Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes attachés à développer une telle cycloaddition, en exploitant la réactivité de pyrimidines en tant qu'azadiènes appauvris électroniquement. Le chapitre suivant expose les résultats concernant les résultats de la littérature concernant les réactions de Diels-Alder impliquant des hétérocycles azotés.

## Chapitre 2 : Synthèse de pyridines par cyloaddition/rétrocycloaddition [4+2] en tandem :

### 1. Introduction

La synthèse des pyridines a fait l'objet d'une attention particulière pour leur intérêt dans divers domaines : chimie médicinale où les pyridines représentent un motif hétérocyclique fréquemment rencontré dans les principes actifs, mais aussi dans les produits agrochimiques, matériaux, polymères, catalyseurs et, enfin, en synthèse de manière générale (Figure 5).<sup>58</sup>

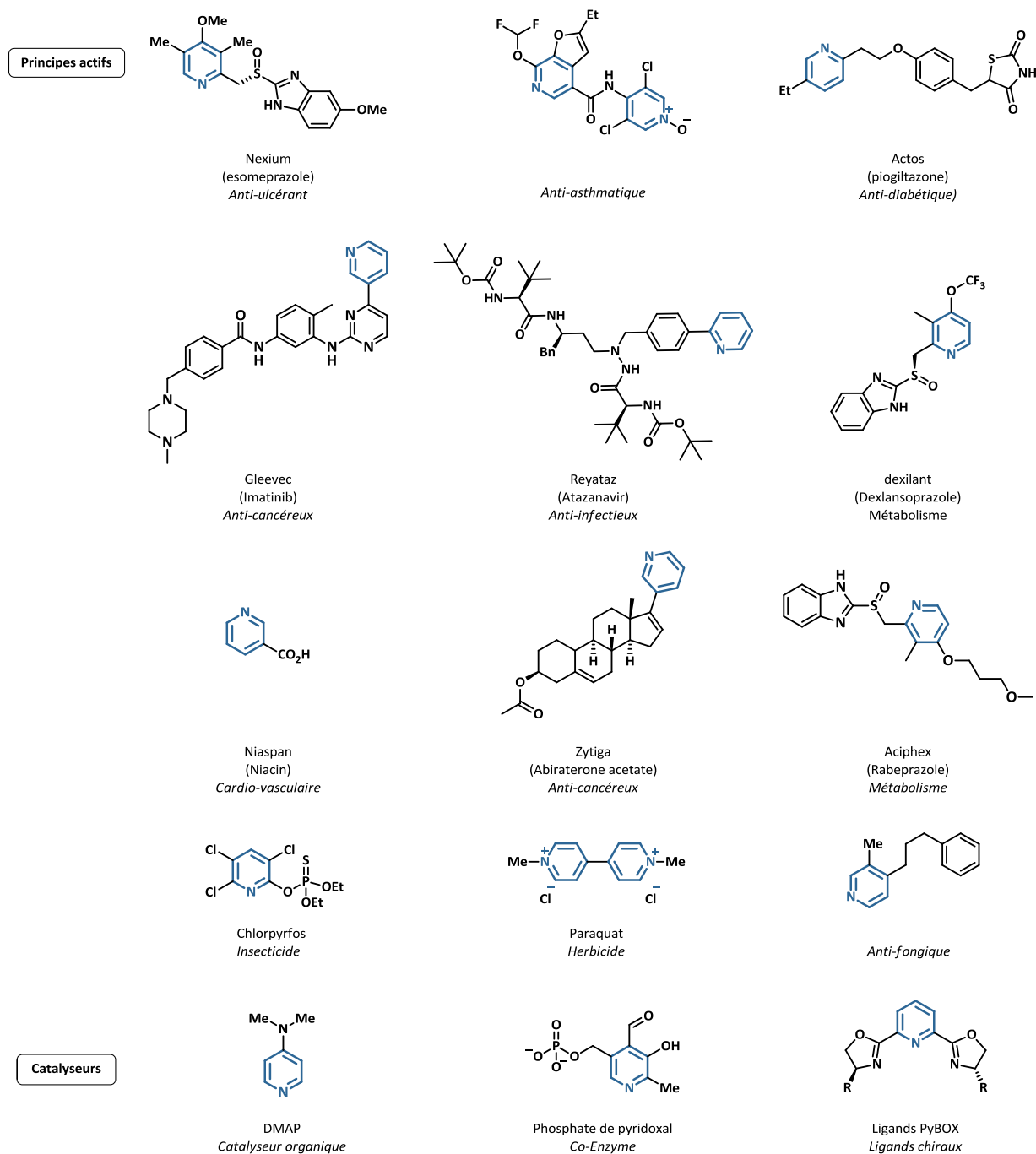


Figure 5

Parmi elles, les aminopyridines<sup>59</sup> présentent un fort intérêt, pour leur utilité en tant que ligands, catalyseurs organiques et synthons en chimie médicinale ou en agrochimie, de par leur diversité et leur potentiel de fonctionnalisation.<sup>60</sup> C'est sur cette classe de substrats que nous avons focalisé nos recherches durant cette thèse.

Une des voies d'accès privilégiée pour parvenir à ces motifs aminopyridines reste la cycloaddition d'hétéro Diels-Alder [4+2], soit par demande électronique normale soit par demande électronique inverse.<sup>61</sup> En effet à la différence du benzène et des autres cycles aromatiques entièrement carbonés, il existe pour les hétérocycles des degrés variés d'aromaticité.<sup>62</sup>

## 2. Réactivité des hétérocycles azotés en réaction de cycloaddition [4+2]

Les systèmes hétéroaromatiques possédant un motif de type aza-diène électroniquement pauvre sont donc tout particulièrement intéressants pour leur réactivité dans des réactions d'hétéro Diels-Alder à demande électronique inverse. Une grande variété d'hétérocycles (oxazoles, thiazoles, pyrroles, pyrazoles, imidazoles, pyridines, pyrimidines, pyridazines, pyrazines, 1,2,3-triazines, 1,3,5-triazines, 1,2,4-triazines, 1,2,4,5-tétrazines) peuvent ainsi être utilisées dans diverses réactions de cycloaddition pour conduire à une très large gamme d'hétérocycles polyfonctionnels, polycycliques ou non, aromatiques ou non.<sup>63</sup>

La présence des atomes d'azotes de l'hétérocycle entraîne un abaissement du niveau d'énergie de l'orbitale la plus basse occupée de l'azadiène en raison de l'électronégativité de l'atome d'azote. Ceci facilite les réactions ayant lieu par interactions des orbitales frontières comme la réaction de cycloaddition. Par ailleurs la présence du ou des atomes d'azote dans l'hétérocycle cause une localisation des électrons, il en résulte une distorsion de l'hétérocycle plus facile durant l'état de transition.<sup>64</sup>

Enfin, il faut noter que les atomes d'azote entraînent un effet de diminution de la répulsion de Pauli ayant lieu entre les deux partenaires de la cycloaddition, ce qui permet la diminution de la barrière énergétique dans ces réactions (Schéma 45).<sup>65</sup>

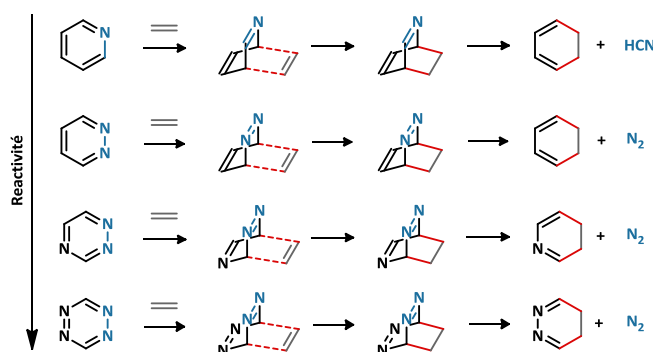


Schéma 45

Plus le nombre d'atomes d'azote de l'hétérocycle de départ est important, et plus sa réactivité sera élevée. Ainsi l'hétérocycle le plus réactif est la 1,2,4,5-tétrazine puis la 1,2,3-triazine qui se trouve être plus réactive que la 1,2,4-triazine car, dans le cas de cette dernière uniquement des liaisons

carbone-carbone sont rompues durant l'étape de rDA. La 1,3,5-triazine se trouve être la moins réactive des triazines, ceci pouvant être expliqué par la nature du groupe partant, l'acide cyanhydrique étant moins facilement éliminé que le diazote. Enfin concernant la réactivité des diazines, la pyridazine est la plus réactive car son groupement partant est le diazote puis la pyrimidine et la pyrazine qui possèdent des réactivités comparables (Figure 6).

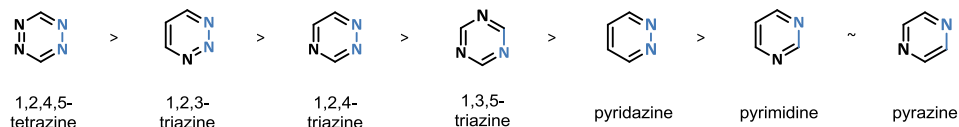


Figure 6

Une stratégie convergente de synthèse d'hétérocycles halogénés est la réaction hétéro/rétro Diels-Alder en tandem (ihDA/rDA). Elle présente de nombreux avantages : elle permet une bonne économie d'atomes, de hauts niveaux de régiosélectivité et nécessite rarement de catalyseurs.<sup>66</sup> Celle-ci procède en deux temps. Tout d'abord le diénophile réagit avec le diène dans une réaction classique d'hétéro Diels-Alder pour conduire à la formation d'un intermédiaire polycyclique. Celui-ci est peu stable et réagit par réaction de rétro Diels-Alder conduisant à un cycle hétéroaromatique en éliminant un bon groupe partant (en général un gaz). Ainsi c'est l'association d'une part de la haute réactivité des hétérocycles azadiéniques en réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse, et d'autre part le gain énergétique dû à l'élimination du groupe partant, qui donne à la réaction d'hétéro/rétro Diels-Alder en tandem son intérêt en matière de synthèse d'hétérocycles. Afin d'obtenir un hétérocycle par cette séquence hétéro/rétro Diels-Alder en tandem, les produits de départ doivent remplir plusieurs critères. Tout d'abord l'hétérocycle de départ doit présenter un diène pour la réaction d'hétéro Diels-Alder ainsi qu'un bon groupe partant pour la réaction de rétro Diels-Alder. De plus, le diénophile doit posséder une triple liaison ou un équivalent formel (en général une double liaison portant un groupe partant (Schéma 45/Schéma 46).

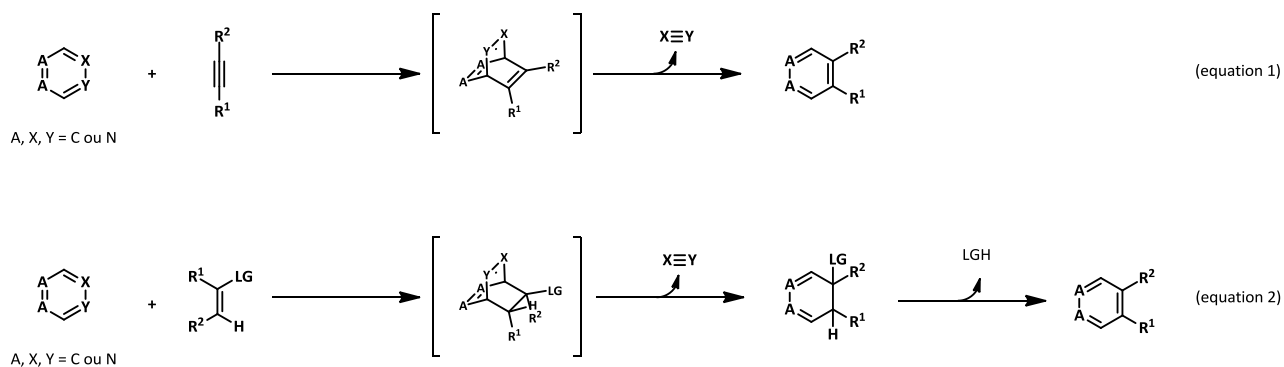


Schéma 46

Mais les hétérocycles azotés ne sont pas les seuls à pouvoir être utilisés dans une séquence ihDA/rDA. En effet, il a été largement montré que les 1,3-oxazin-6-ones et 1,4-oxazin-2-ones pouvaient être utilisées dans ces réactions.<sup>67, 68</sup> Concernant les rapprochements en termes de réactivité entre ces composés et les hétérocycles azotés, Boger propose en 1989 que celle-ci est comparable à celle des 1,2,4-triazines.<sup>69</sup> Néanmoins ces propos méritent d'être nuancés, Schreiner et

Williams montrant en 2011 par calculs que la réactivité de ces composés dépend du diénophile, la réaction passant soit par un mécanisme de demande normale soit par un mécanisme de demande inverse en fonction du partenaire (Schéma 47).<sup>70</sup>

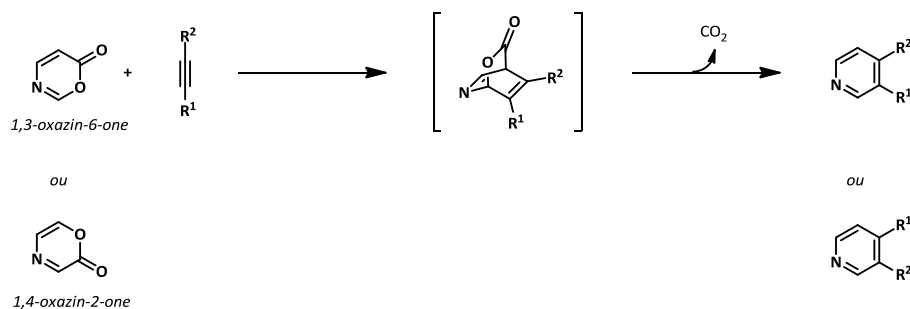


Schéma 47

Boger fait une comparaison en 2011 de la réactivité des diénophiles classiquement utilisés dans les réactions d'ihDA/rDA tandem.<sup>71</sup> Les amidines et les ynamines sont les diénophiles les plus réactifs, ceci dû à leur richesse électronique et leur forte polarisation. Par la suite viennent les équivalents de triple liaison enrichis tels que les énamines et les éthers d'énol, puis les éthers d'ynol, les alcynes et enfin les éthers d'énol stabilisés par un groupement électro-attracteur (Figure 7).

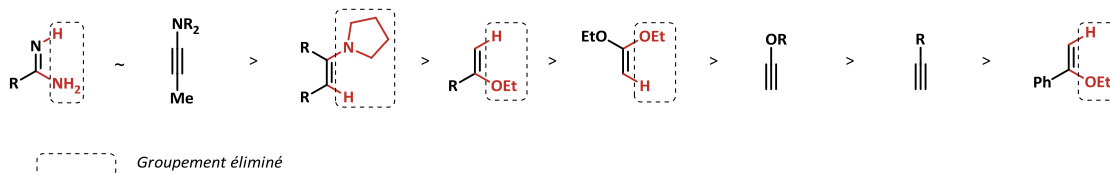


Figure 7

Les diénophiles les plus réactifs peuvent ainsi réagir aisément en séquence ihDA/rDA en tandem intramoléculairement ou intermoléculairement avec des azadiènes même peu réactifs, tandis que les diénophiles les moins réactifs réagissent en général facilement intramoléculairement avec des azadiènes peu réactifs mais fonctionnent intermoléculairement mieux avec des azadiènes très actifs.

Ces méthodes de synthèse d'hétérocycles par cycloaddition d'azadiènes ont fait l'objet de nombreuses études aux cours des cinquante dernières années,<sup>63b</sup> Il n'est pas question de détailler l'ensemble de ces méthodes et nous nous focaliseront donc uniquement sur la synthèse des amino pyridines par séquence ihDA/rDA en tandem. Les paragraphes suivant exposent les résultats de la littérature concernant la synthèse d'aminopyridines à partir d'hétérocycles poly-azotés.

Plusieurs aza-diènes peuvent être considérés pour la synthèse des pyridines, 1,2,4,5-tétrazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3-oxazin-2-one, 1,3-oxazin-2-one, pyrazines et pyrimidines.

### 2.1 Synthèse d'aminopyridines à partir d'1,2,4,5-tétrazines

De par leur structure, les 1,2,4,5-tétrazines ne peuvent donner de pyridines en une seule étape. Néanmoins, elles se trouvent être très intéressantes car elles offrent, après une première séquence d'ihDA/rDA en tandem, un hétérocycle poly-azoté capable d'effectuer la même séquence une seconde fois.

Cette stratégie est employée en 1985 par Boger qui réalise la synthèse formelle de la steptonigrine en utilisant comme étape clef une double séquence d'ihDA/rDA en tandem pour construire un cycle aminopyridine (Schéma 48).<sup>72</sup> Cet exemple permet d'illustrer la versatilité de la séquence ihDA/rDA en tandem dans la construction d'hétérocycles polyfonctionnels, y compris dans des synthèses multi-étapes de produits naturels.

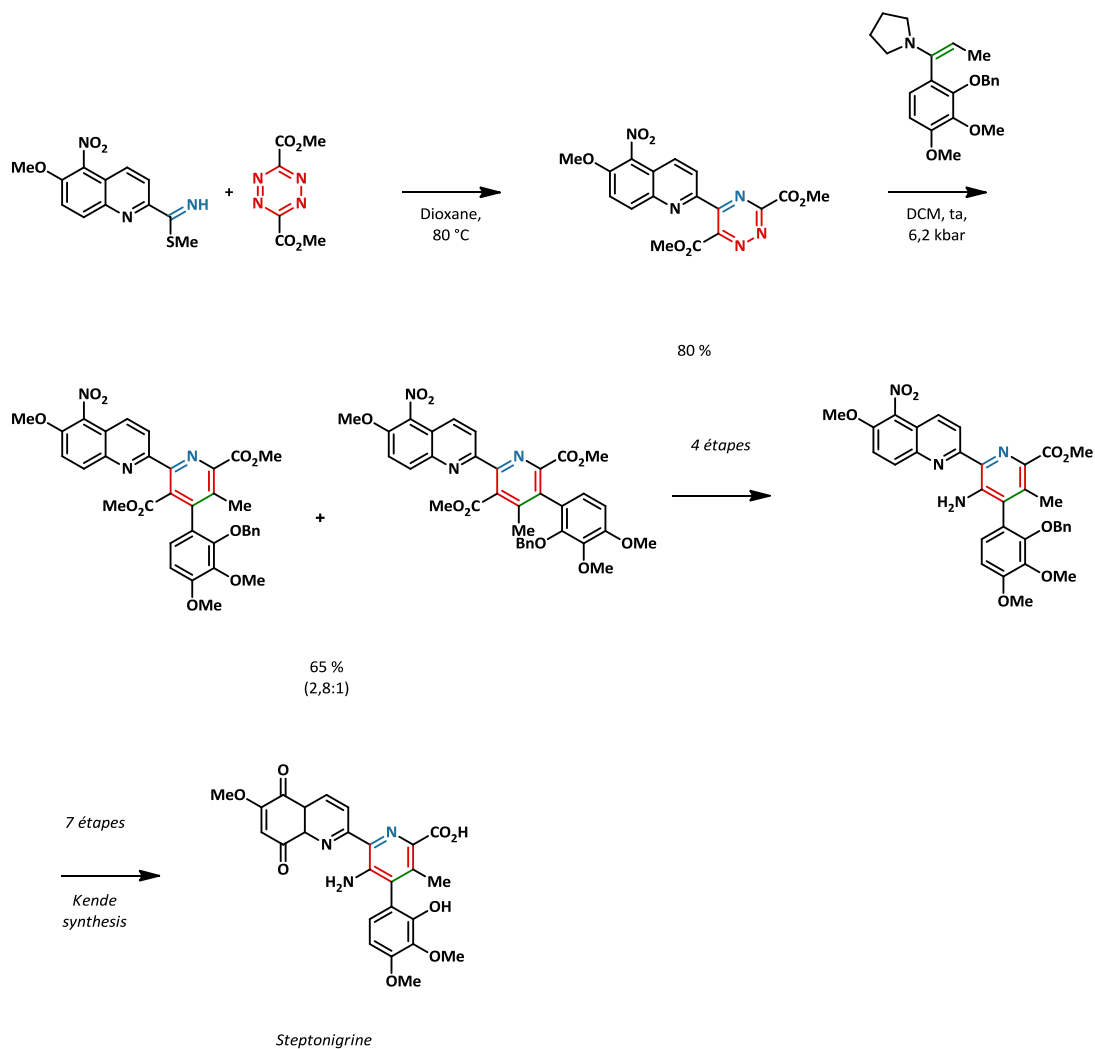


Schéma 48



## 2.2 Synthèse d'aminopyridines à partir d'1,2,4-triazines

Palmer rapporte en 2007 une synthèse d'aminopyridines par une réaction de cycloaddition intermoléculaire impliquant une 1,2,4-triazine et une énamine dans le but d'obtenir une collection de tétrahydromidazo[2,1-*a*]isoquinolines, ces motifs présentant des potentiels d'inhibition important des pompes à protons gastriques, intervenant ainsi dans le traitement des reflux gastro-oesophagiques (Schéma 49).<sup>73</sup>

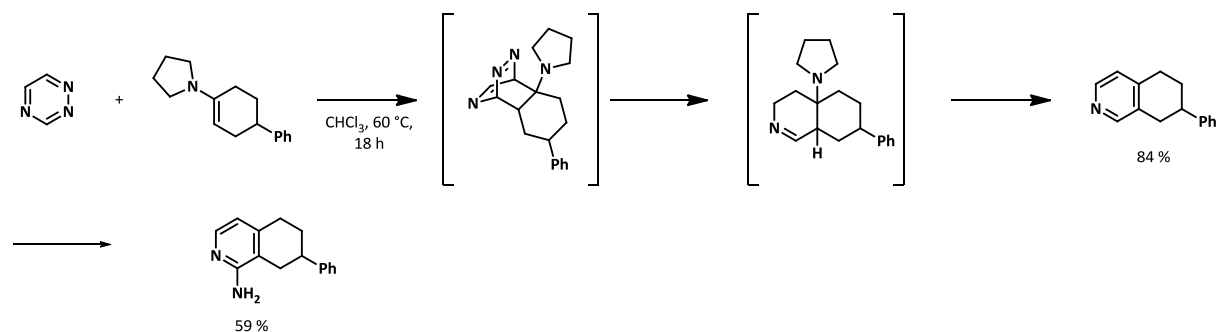


Schéma 49

Cette cycloaddition s'effectue avec une énamine cyclique en tant que diénophile, dans le chloroforme à 60 °C et donne un bon rendement. Néanmoins il faut noter que la réaction d'amination de la pyridine se fait ultérieurement à la cycloaddition.

Par ailleurs, Snyder développe une méthode de cycloaddition intramoléculaire entre une 1,2,4-triazine et un indole (Schéma 50, équations 1 et 2) ou un imidazole (Schéma 50, équation 3) en tant que diénophile.<sup>74</sup> Contrairement aux énamines évoquées précédemment, les indoles et imidazoles ne sont pas des équivalents de triple liaison. Ceci permet d'expliquer pourquoi la réaction nécessite des températures élevées pour fonctionner. De plus, le fait que cette réaction soit intramoléculaire augmente la réactivité des deux partenaires de cycloaddition du fait d'un effet entropique apporté par la préorganisation de l'état de transition. Ceci conduit à la formation d'hétéroaromatiques polycycliques dont le cycle fusionné peut être oxydé ou ouvert. Le rôle du BHT n'est pas commenté par les auteurs.

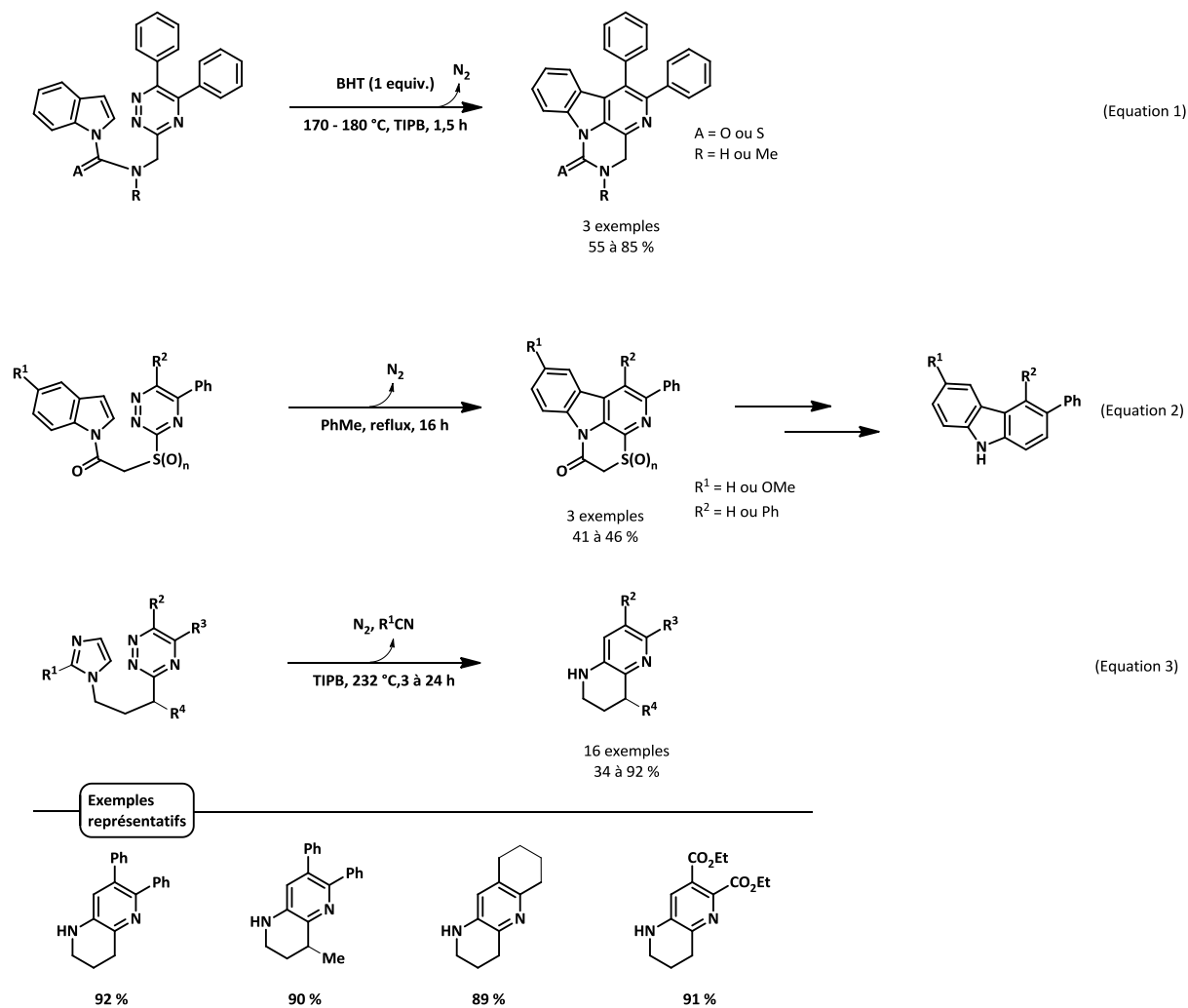


Schéma 50

Plus récemment, Snyder montre que cette séquence est utilisable pour la synthèse d' $\alpha$ -carboline fusionnées à un lactame.<sup>75</sup> Le point notable de cette méthode, outre la synthèse de polyhétérocycles originaux, vient de l'emploi de chauffage par micro-ondes plutôt qu'un chauffage thermique classique. Ceci permet des temps de réactions très nettement plus courts que ceux observés précédemment ainsi qu'à des rendements plus élevés (Schéma 51).

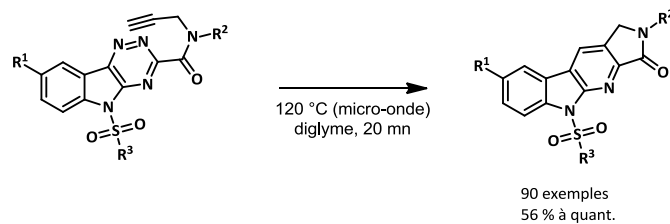
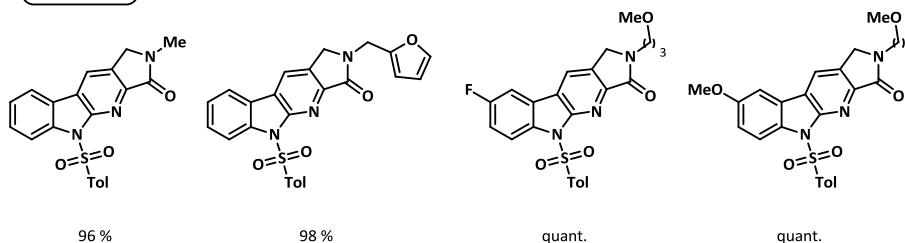
Exemples  
représentatifs

Schéma 51

L'emploi des 1,2,4-triazines en tant qu'aza-diènes permet ainsi d'accéder à divers systèmes d'aminopyridines polycycliques néanmoins leur emploi reste surtout limité à des réactions intramoléculaires. Afin d'effectuer des réactions de cycloadditions intermoléculaires il faut se tourner vers des systèmes plus activés aussi bien pour le diénophile (énamines, ynamines) que pour le diène. Dans ce cas un aza-diène tel la 1,2,3-triazine est plus adapté. Cela est montré au chapitre suivant.

## 2.2 Synthèse d'aminopyridines à partir d'1,2,3-triazines

L'utilisation de ces triazines fortement activées pour la synthèse d'aminopyridines est rapporté pour la première fois en 1985 par Igeta.<sup>76</sup> Cette réaction présente une bonne régiosélectivité mais avec un rendement limité (Schéma 52).

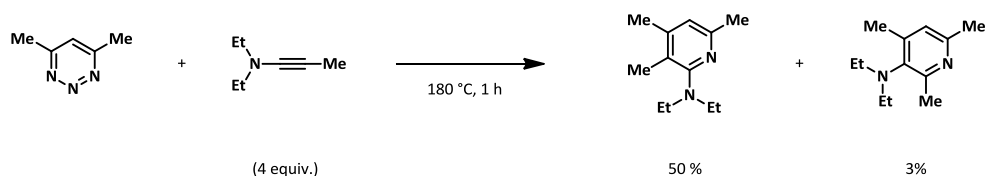


Schéma 52

En effet, à une température de 180 °C commence à être atteinte la limite de stabilité thermique des 1,2,3-triazines qui libèrent spontanément une molécule de diazote formant ainsi un azète, observé par les auteurs de manière clair quand la réaction est conduite en l'absence d'un diénophile (Schéma 53).<sup>77</sup>

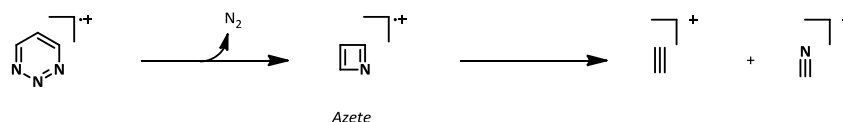


Schéma 53

Cette réaction est par la suite étendue en 1990 par Oshawa à diverses 1,2,3-triazines substituées en position 4 par un atome d'hydrogène (Schéma 53, (1)), un groupement méthyle (Schéma 53, (2)) ou un groupement phényle (Schéma 53, (3)).<sup>78</sup> Deux régioisomères sont obtenus lors de la réaction avec une énamine. Il est intéressant de noter dans ce rapport tout d'abord que l'effet de la substitution de la triazine est cruciale, une triazine non substituée donnant un rendement moyen au reflux du chloroforme comparable à celui obtenu pour une diméthyltriazine à 180 °C. De plus, si la monométhyltriazine donne des rendements plus modestes que la triazine non substituée, cette réaction s'effectue également au reflux du chloroforme. Enfin il est à noter que dès lors que la triazine est substituée par un groupement phényle, la réaction fonctionne aussi bien que pour une triazine non substituée mais avec une perte de la régiosélectivité. Ceci pourrait être expliqué par un changement de la polarisation de la triazine apporté par l'effet mésomère attracteur du groupement phényle (Schéma 54).

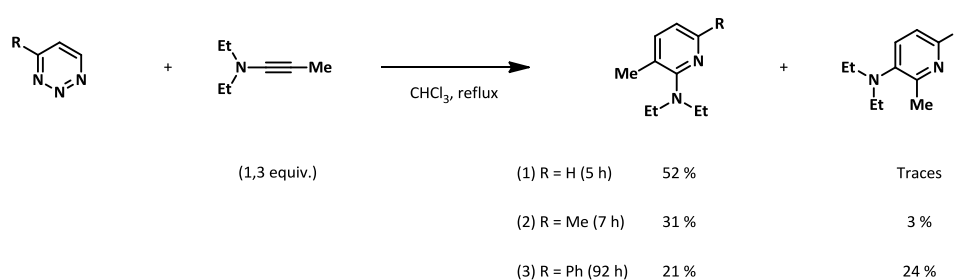


Schéma 54

Plus récemment Boger démontre en 2011 l'utilité de cette séquence pour la synthèse d'aminopyridines avec de bons rendements.<sup>69</sup> La réaction s'effectue à des températures plus basses que celles rapportées dans les méthodes d'Igeta et d'Oshawa, allant même jusqu'à être conduites à température ambiante.

Les triazines symétriques, substituées en position C5 par des groupements électroattracteurs, ont une plus grande réactivité que la 1,2,3-triazine non-substituée, avec une influence des substituants selon l'ordre  $\text{CO}_2\text{Me} > \text{Br} > \text{Ph} > \text{H}$  et une régiosélectivité exclusive en C4/N1 avec élimination de diazote.

Il est également intéressant de noter la régiosélectivité de cette réaction où l'addition s'effectue préférentiellement en C<sub>5</sub>/N<sub>2</sub> plutôt qu'en C<sub>6</sub>/N<sub>3</sub>. Ceci est à mettre en relief avec les résultats obtenus avec des 1,2,3-triazines substituées en positions 4 par un groupement électroattracteur où la substitution s'effectue préférentiellement en C<sub>6</sub>/N<sub>3</sub> conduisant ainsi à la formation de pyridazines plutôt que de pyridines.<sup>79</sup> Cela illustre le délicat équilibre existant dans la régiosélectivité de la séquence ihDA/rDA tandem impliquant des triazines substituées.

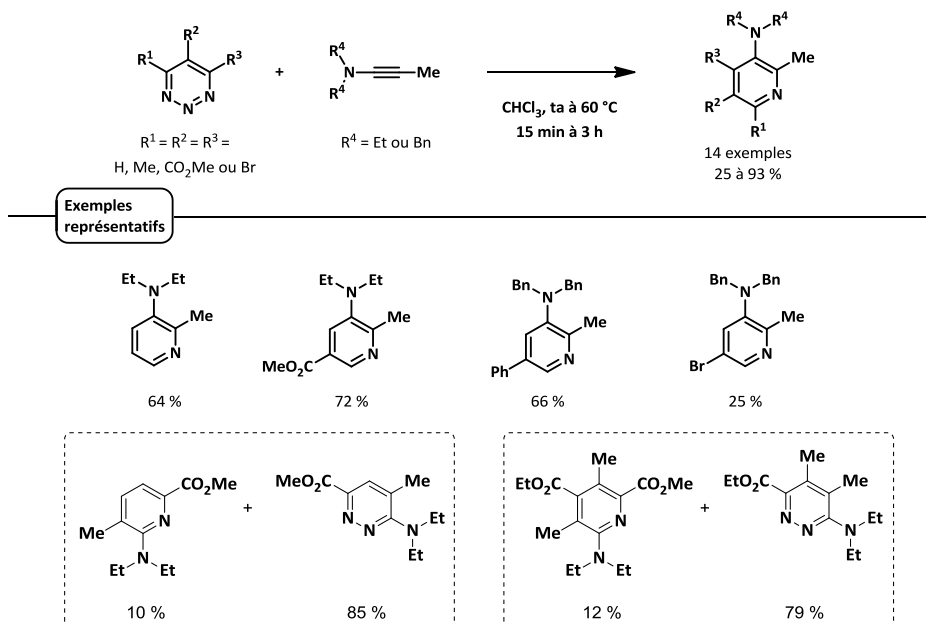


Schéma 55

Cet équilibre est également illustré par Boger en 2015 qui rapporte une méthode de préparation de pyrimidines par séquence ihDA/rDA en tandem utilisant des 1,2,3-triazines portant un groupement électrodonneur en position 5.<sup>80</sup> Si cette méthode s'avère très efficace pour la synthèse de pyrimidines utilisant ainsi une amidine en tant que diénophile, elle l'est beaucoup moins en utilisant des diénophiles moins activés tels que des ynamines ou énamines (Schéma 56).

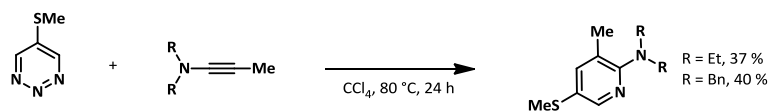


Schéma 56

Ces exemples présentés par Boger montrent ainsi bien à quel point la substitution de l'azadiène, et donc sa densité électronique, joue un rôle crucial dans sa réactivité en séquence ihDA/rDA. Les triazines sont d'excellents azadiènes pour la séquence ihDA/rDA quand elles sont mises en présence d'un diénophile suffisamment réactif.

### 2.3 Synthèse d'aminopyridines à partir d'1,3-oxazin-6-ones

Un équivalent des triazines en termes de réactivité en cycloaddition est la 1,3-oxazin-6-one. La synthèse d'aminopyridines à partir de ce motif est montrée pour la première fois par Boger en 1989.<sup>69</sup> Plusieurs diénophiles peuvent être employés dans cette méthode conduisant globalement à des rendements allant de modérés à bons. Il est à noter que dans cette méthode, les solvants et température de réaction varient grandement en fonction des diénophiles et de leur réactivité (80 °C pour les énamines et ynamines et 225 °C pour les éthers d'énol).

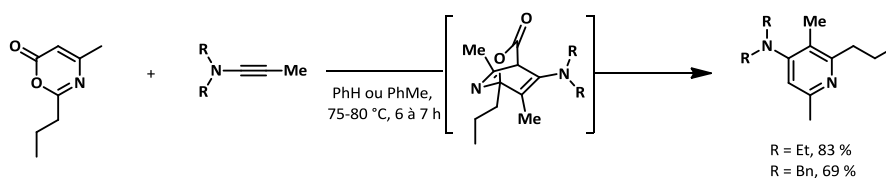


Schéma 57

Toutes ces méthodes utilisant des triazines ou des 1,3-oxazin-6-ones fonctionnent en général avec de bons rendements mais souffrent toutes d'une limitation apportée par la nature de l'azadiène. En effet les triazines sont difficilement fonctionnalisables, que ce soit par leur synthèse de novo ou à partir de triazines commerciales. Ces triazines commerciales sont, de plus, souvent coûteuses. De plus, comme nous avons pu le voir la fonctionnalisation de l'azadiène jouant une part très importante dans la réactivité de ce dernier ainsi que dans le déroulement régiochimique de la réaction de cycloaddition, il semble de première importance d'avoir un accès facile à des produits de départs variés.

Afin d'obtenir une plus large gamme de groupements fonctionnels sur les pyridines synthétisées il pourrait être ainsi intéressant de se tourner vers des hétérocycles azotés commerciaux plus simples tels que les pyrimidines ou les pyrazines.

#### 2.4 Synthèse d'aminopyridines à partir de pyrimidines et pyrazines

Utiliser des pyrimidines en tant que diénophile afin de synthétiser des aminopyridines représente un véritable défi synthétique, cet azadiène étant bien moins activé que les triazines, d'une part dû au fait qu'elles possèdent un atome d'azote de moins et d'autre part que le groupe partant lors de l'étape de rDA est une molécule d'acide cyanhydrique. Néanmoins, il est possible de faire varier les différents paramètres de la réaction afin de favoriser la séquence ihDA/rDA en tandem. Parmi ceux-ci figure bien sur la nature du diénophile, mais également la température à laquelle est portée la réaction afin de franchir des barrières énergétiques élevées (Schéma 58).

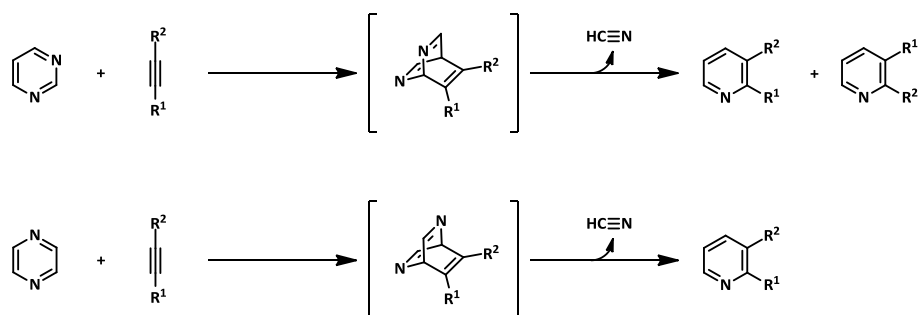


Schéma 58

Neunhoffer démontre en 1974 que la séquence ihDA/rDA intermoléculaire utilisant des pyrimidines comme aza-diène est en effet possible en lorsque des ynamines sont employées en tant que diénophiles.<sup>81</sup> La réaction d'ihDA/rDA s'effectue à des températures relativement basses (entre 20 et 60 °C) et avec une régiosélectivité dépendant de la fonctionnalisation de la pyrimidine, celle-ci étant néanmoins très limitée en diversité (Schéma 59).

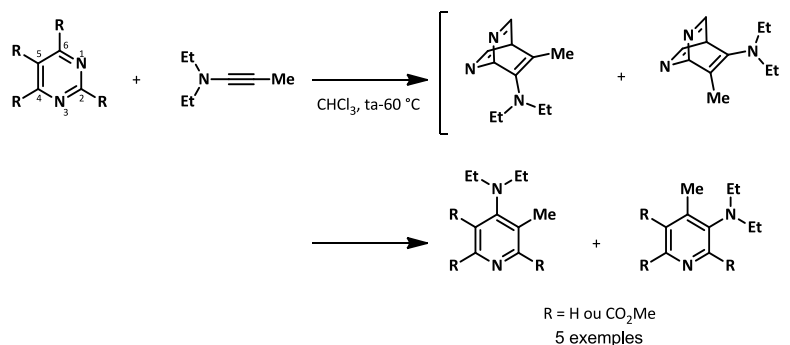


Schéma 59

Cette réaction est développée en 1975 par Neunhoffer qui propose cette fois ci une réaction de cycloaddition entre une pyrimidine polysubstituée par un groupement méthoxy et/ou diméthylamino et un alcyne disubstitué fortement appauvri en électrons.<sup>82</sup> La réaction est alors moins favorisée et requiert des températures plus importantes (10 heures à 150 °C dans le diméthylformamide). Ceci illustre bien la différence de réactivité obtenue en fonction de la nature du diénophile. De plus cette réaction se limite uniquement à l'emploi du but-2-ynedioate de méthyle en tant que diénophile (Schéma 60).

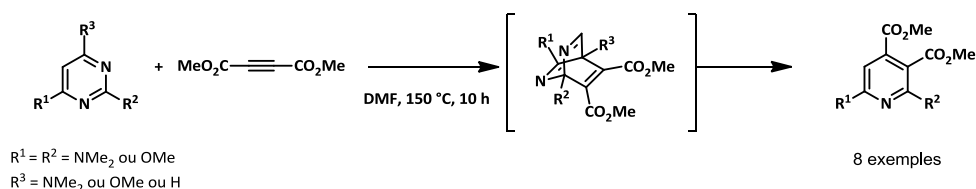


Schéma 60

Cette stratégie est par la suite utilisée par Martin en 1980 pour la synthèse de la streptonigrine où son cycle aminopyridinique est obtenu par cycloaddition d'une dicyanopyrimidine et d'une ynamine.<sup>83</sup> Il est intéressant de noter que cette réaction s'effectue à température ambiante, la présence des deux groupements cyanos appauvrissant électriquement fortement l'azadiène (Schéma 61).

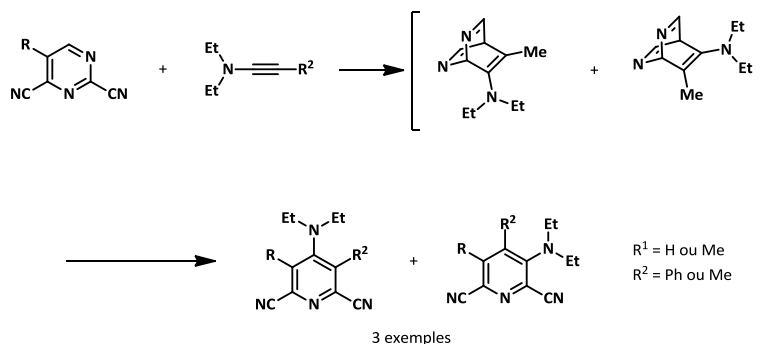


Schéma 61

Il est à noter que la réaction d'ihDA/rDA en tandem intermoléculaire s'effectue de façon régiosélective. Si la position C2 de la pyrimidine est substituée par un groupement électroattracteur

tel une fonction cyano, alors la réaction de cycloaddition mène majoritairement à la synthèse de 4-aminopyridines. En revanche, si la position C2 de la pyrimidine est substituée par un atome d'hydrogène alors la réaction de cycloaddition mène à la synthèse majoritairement de 3-aminopyridines.

Miyashita montre en 1991 une régiosélectivité différente de celle présentée par Neunhoffer en utilisant une quinazoline comme azadiène. La cycloaddition s'effectue alors en N<sub>1</sub>/C<sub>4</sub> plutôt qu'en C<sub>2</sub>/C<sub>5</sub>.<sup>84</sup> Néanmoins, si cette méthode permet un accès à des aminoquinolines substituées, le nombre d'exemples est encore une fois très restreint.

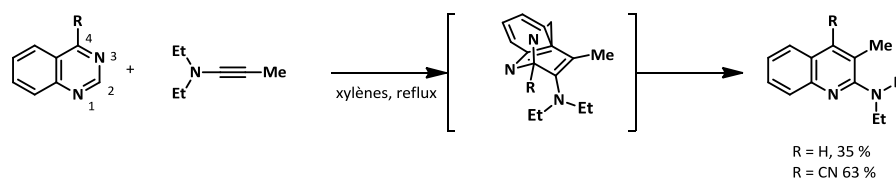


Schéma 62

Nous pouvons noter l'effet d'activation apporté par l'ajout d'un groupement électroattracteur sur l'azadiène les rendements passant de 35 à 63 %. Un accès à des aminopyridines différentes sous la forme d'aza-indolines est proposé en 1989 par van der Plas.<sup>85</sup> La méthode de van der Plas implique l'association de partenaires peu réactifs en cycloaddition, un alcyne en tant que diénophile et une pyrimidine en tant qu'aza-diène, sa stratégie reposant sur une cycloaddition intramoléculaire afin de favoriser la réaction. Les énergies d'activation restent néanmoins assez élevées (entre 180 et 210 °C) et des temps de réaction longs (12 à 72 heures) ce qui illustre le manque de réactivité des deux partenaires (Schéma 63). Néanmoins la méthode de van der Plas fonctionne sur une large gamme de produits de départ pour donner, entre autres, des aminoindolines avec de très bons rendements. Le principal inconvénient de cette méthode vient de l'emploi du nitrobenzène en tant que solvant car celui-ci est extrêmement toxique, et nécessite d'être éliminé par chromatographie après la réaction.

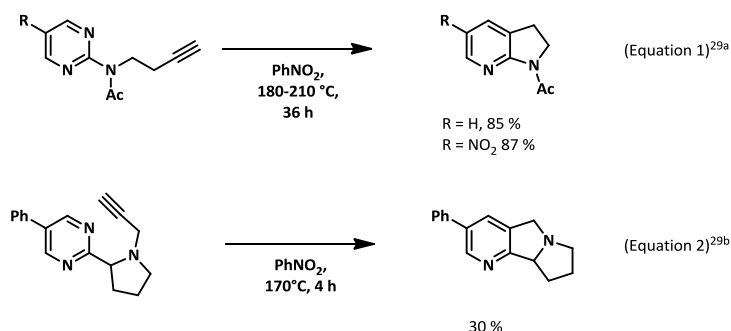


Schéma 63

Van der Plas montre également que cette méthode est applicable aux pyrazines.<sup>86</sup> Dans des conditions similaires à celles décrites précédemment, il obtient des rendements quantitatifs avec un net excès pour le régioisomère de type 6-aza-indoline. Cette sélectivité est expliquée par le fait que



durant l'étape de rDA, si l'acide cyanhydrique éliminé porte le carbone C<sub>5</sub> alors il se forme une charge négative sur le carbone C<sub>6</sub>, en tête de pont. Tandis que si l'acide cyanhydrique éliminé porte le carbone C<sub>2</sub> alors il se forme une charge positive sur le carbone C<sub>6</sub>. La présence de l'atome d'azote en position  $\alpha$  du carbone C<sub>6</sub> stabilise la charge positive qui s'y forme et à l'inverse déstabilise la charge négative ce qui explique le ratio de 5 pour 1 en faveur de la 1,3-aminoindoline (Schéma 64).

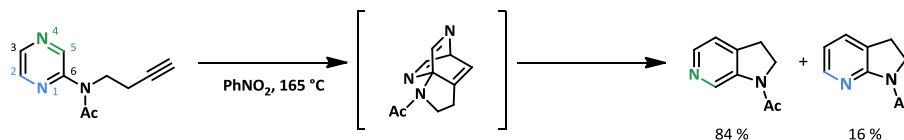


Schéma 64

De récentes améliorations apportées par Martin montrent que cette stratégie est applicable en chimie de flux avec de bons rendements. Cependant la diversité moléculaire introduite est toujours limitée, bien que la réaction tolère alors la substitution de la triple liaison par une fonction aryle.<sup>87</sup>

Néanmoins cette séquence est employée par Porter en 2004 pour la synthèse de 2,4-diméthyl-3-pyridinols 6-substitués, une nouvelle classe d'antioxydants impliqués dans l'inhibition de la peroxydation des lipides qui est impliquée dans de nombreuses maladies dégénératives comme l'athérosclérose.<sup>88</sup> Egalement cette séquence a été utilisée par Koike pour la synthèse du 4-aza analogue du Ramelteon, une molécule impliquée dans le traitement des troubles du sommeil.<sup>89</sup>

## 2.5 Conclusion

Au cours des 30 dernières années plusieurs méthodes de cycloaddition ihDA/rDA ont été développées menant à des aminopyridines variées dans leur nature. Néanmoins le problème majeur de cette séquence est qu'elle dépend beaucoup des substrats de départ et présente des limitations en termes de groupements fonctionnels compatibles. En effet, afin de parvenir à une réactivité efficace, il faut observer un certain compromis entre la nature (et donc la réactivité) du diène et du diénoophile.

Nous avons pu voir que les diènes les plus réactifs sont les différentes triazines et les oxazinones. Celles-ci sont néanmoins limitées dans leur diversité; il n'existe que peu de références commerciales et sont souvent coûteuses. De plus leur synthèse *de novo* ou leur fonctionnalisation est peu décrite. L'inconvénient majeur de ce manque de souplesse dans la fonctionnalisation de ces produits de départ vient de l'importance capitale de la position des substituants du diène, tant en terme de réactivité que de régiosélectivité. Cependant les triazines et oxazinones sont des azadiènes très réactifs qui peuvent aisément réagir avec différents diénoophiles (amidines, énamines, ynamines, éthers d'énoles) avec de bons rendements et, la plupart du temps, à des températures moyennes (de 20 à 150 °C) et ceci de manière inter- ou intra-moléculaire.

Les pyrimidines et pyrazines sont des azadiènes moins activés et nécessitent en général des températures assez élevées (plus de 150 °C) et se montrent très peu réactives intermoléculairement. Cependant elles présentent comme intérêt majeur d'être beaucoup plus diversifiées en termes d'introduction de groupements fonctionnels, il existe en particulier de très nombreuses références commerciales dont beaucoup sont peu coûteuses.

En ce qui concerne la nature du diénophile, ceux-ci peuvent être assez variés en nature mais peu en diversité fonctionnelle. Les diénophiles les plus réactifs (amidines, énamines, et ynamines ne permettent l'introduction que de groupements aryles ou alkyles simples. Les diénophiles les moins réactifs (éthers d'énols et alcynes) souffrent des mêmes inconvénients globalement mais permettent l'introduction de groupements fonctionnels différents (éthers, silanes).

Dans le cadre de ce travail de doctorat, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de pyrimidines en tant qu'aza-diènes et d'ynamides en tant que diénophiles dans des réactions de cycloadditions [4+2] intramoléculaires de Diels-Alder. Les objectifs détaillés sont exposés dans le chapitre suivant.

### 3. Position du problème

Comme nous avons pu le voir, les triazines sont d'excellent partenaires en séquence ihDA/rDA mais sont très limités dans leur fonctionnalisation, or nous cherchions à obtenir des produits les plus variés possibles tout en conservant des possibilités de fonctionnalisation tardives. Nous nous sommes donc intéressés aux pyrimidines qui sont beaucoup plus diversifiées (Figure 8). Celles-ci ont par ailleurs été préférées aux pyrazines pour éviter les problèmes de compétitions du groupe partant comme van der Plas le rapporte (Schéma 64).<sup>86</sup>

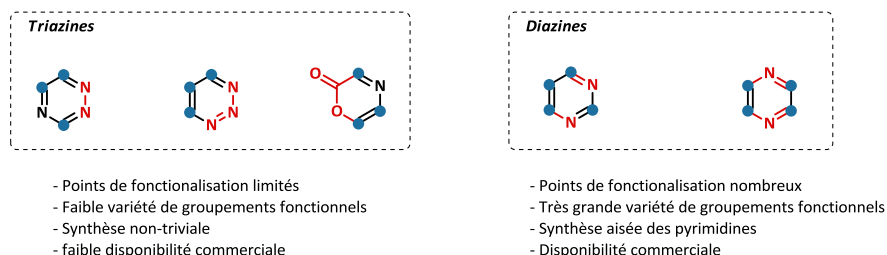


Figure 8

De plus avons choisi d'utiliser la fonction ynamide en tant que diénophile, et ceci pour plusieurs raisons. Tout d'abord, comme nous avons pu le voir dans le chapitre 1, la fonction ynamide peut être très variée en nature ce qui représente un grand avantage dans le but d'obtenir des aminopyridines variées. D'autre part, la réactivité unique des ynamides due à leur polarisation permettrait un gain de réactivité lors de la réaction. Enfin si la fonction ynamine a été largement utilisée en séquence ihDA/rDA en tandem pour la synthèse d'aminopyridines,<sup>69,76, 78 à 84</sup> elle présente de nombreux inconvénients. Elle est peu stable et peu diversifiée, les substituants de l'amine étant soit des groupements alkyles, soit des groupements benzyles. La fonction ynamide comme nous l'avons vu présente une alternative à la fonction ynamine, la triple liaison pouvant être également substituée en  $\beta$  par des groupements (cyclo)alkyles, aryles, hétéroaryles, silyles, esters, etc...

La fonction ynamide permettrait ainsi d'éviter ces écueils en étant plus simple à synthétiser, plus stable et plus diversifiée que la fonction ynamine (Figure 9).

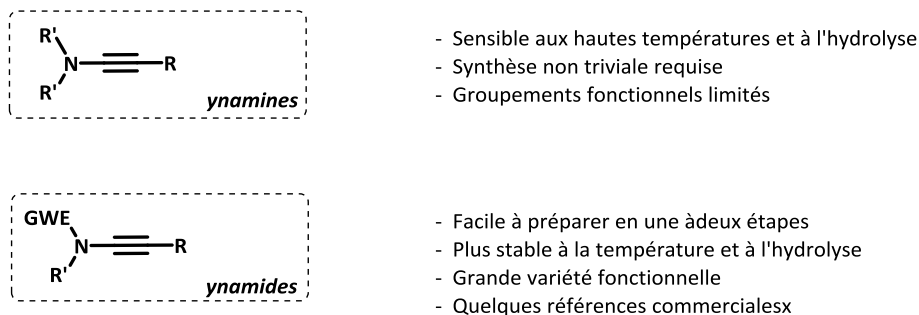


Figure 9

Afin de favoriser la cycloaddition entre les deux partenaires, nous nous sommes intéressés à une réaction intramoléculaire, pouvant conduire à divers motifs de type pyridines fusionnées avec un second hétérocycle (cyclopentapyridine, furopyridine, pyrrolopyridine, thiényopyridine) (Figure 10).



Figure 10

Le développement d'une voie d'accès générale et convergente à de tels motifs aminopyridines fusionnées pourrait ainsi être particulièrement intéressant car ce squelette privilégié pourrait être fonctionnalisé par la suite et ainsi trouver des applications dans les sciences du vivant comme nous avons pu le voir dans la Figure 5 du chapitre 2. Celui-ci n'a été que malheureusement que très peu exploité jusqu'à maintenant en raison d'un manque d'accès facile. En effet la stratégie développée par van der Plas,<sup>85,90</sup> bien que permettant le développement de molécules originales rapidement, souffre d'une diversité fonctionnelle limitée. En effet si la réaction tolère divers substituants de la pyrimidine, l'alcyne lui ne peut être substitué que par des fonctions silyle ou méthyle. De plus, les conditions réactionnelles employées sont très dures (haute température, solvant fortement toxique, temps de réaction très longs, rendements limités) ce qui limite grandement son emploi en synthèse totale, en chimie médicinale ou en agrochimie.

Ainsi il serait envisageable d'utiliser la stratégie de van der Plas en changeant la nature du diénoophile d'un alcyne pour un ynamide et ainsi d'élaborer une rétrosynthèse où la pyridine fusionnée est obtenue par une réaction d'ihDA/rDA en tandem entre un ynamide et une pyrimidine. Cet ynamide pourrait lui être obtenu par fonctionnalisation d'un alcyne ou d'un de ses dérivés. Enfin le motif but-1-ynyl pourrait être introduit sur la pyrimidine par substitution nucléophile aromatique ou de couplage croisé selon la nature de l'hétéroatome A (O, N, S ou C) (Schéma 65).

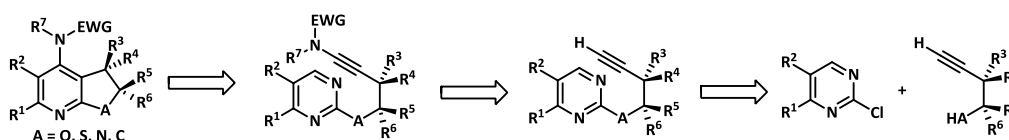


Schéma 65

Plusieurs défis synthétiques sont alors discernables :

- L'étape de cycloaddition entre la pyrimidine et l'ynamide devrait être la plus simple possible en remplaçant l'emploi de solvants toxiques par d'autres moins nocifs, pendant des temps de réaction moins longs que ceux décrits par van der Plas et enfin à des températures plus basses.
- L'étape de synthèse d'ynamide devrait être aussi convergente et directe que possible. La présence d'un hétérocycle azoté peut être une limitation, celui-ci ayant une forte capacité de chélation problématique dans les méthodes de synthèse d'ynamides par couplage croisé métallo-catalysé.

- L'étape de substitution nucléophile aromatique doit être régiosélective, les différentes positions de la pyrimidine n'étant pas toutes comparables en termes de réactivité dans une telle réaction, ce qui peut poser problème si les groupements  $R^1$  ou  $R^2$  sont de bons groupes partant. D'autre part, la nature de l'hétéroatome A influence également fortement l'efficacité de cette transformation.

Cette stratégie permettrait une introduction de diversité moléculaire à chaque étape de la synthèse. La nature de l'atome A du motif but-1-ynyl permet la synthèse de cycles fusionnés variés et éventuellement un accès à des motifs polycycliques. La substitution de la pyrimidine joue également un rôle et permet d'ajuster la réactivité de l'azadiène tout en conservant des possibilités de fonctionnalisation tardive. Enfin la variation de la nature du groupement électroattracteur porté par l'atome d'azote de la fonction ynamide (carbamate, lactame, urée, indole, sulfonamides) permet une variation de la position C4 de la 4-aminopyridine.

Dans la seconde partie de ce manuscrit nous étudierons successivement chacune de ces étapes et les réponses apportées à ces trois défis en terme de synthèse.

## Résultats et discussion

## Chapitre 3 : Synthèse des précurseurs de cycloaddition

La synthèse envisagée pour obtenir des motifs de type 4-aminopyridine fusionnée se déroule en trois étapes. Tout d'abord une chaîne portant un motif but-1-ynyl est introduite par réaction de substitution nucléophile aromatique sur la pyrimidine, puis la fonction ynamide est synthétisée par une réaction de couplage croisé oxydant à partir de l'alcyne et d'un nucléophile azoté. Ceci permet d'obtenir un précurseur de cycloaddition qui est alors engagé en réaction de cycloaddition intramoléculaire pour donner des motifs de type 4-aminopyridine fusionnée (Schéma 66).

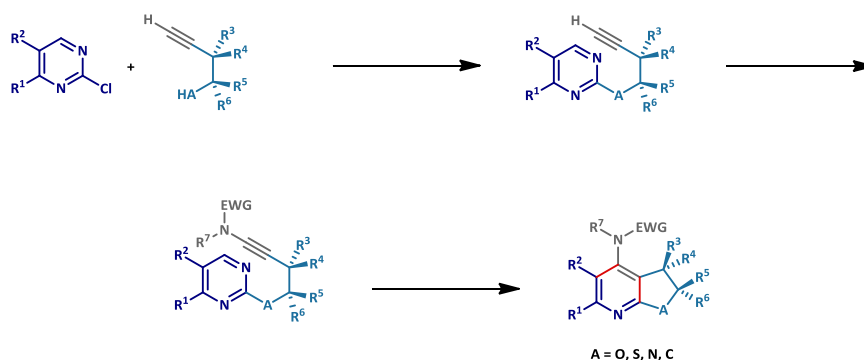


Schéma 66

La première étape de cette synthèse est donc l'introduction du motif but-1-ynyl sur une pyrimidine.

### 1. Introduction du motif but-1-ynyl sur le motif pyrimidine

Les pyrimidines sont des hétérocycles aromatiques azotés possédant trois sites électrophiles plus ou moins réactifs.<sup>91</sup> Les carbones les plus électrophiles sont les carbones C<sub>4</sub> et C<sub>6</sub> puis le carbone C<sub>2</sub> et enfin le carbone C<sub>5</sub> (Figure 11). Cette différence est particulièrement intéressante pour une fonctionnalisation des pyrimidines par réaction de substitution nucléophile aromatique. L'intérêt serait alors de fonctionnaliser aisément les différents carbones de la pyrimidine de manière successive à l'aide d'un nucléophile.



Figure 11

Il serait par ailleurs envisageable de fonctionnaliser ces différentes positions de la pyrimidine par couplage croisé métallo-catalysé, mais l'avantage de la réaction de substitution nucléophile aromatique est qu'elle ne nécessite pas de métal de transition coûteux. Son principal inconvénient est qu'elle nécessite un nucléophile fort, ce qui pourrait être un problème avec une pyrimidine possédant des groupements fonctionnels électrophiles. Dans notre cas, nous nous sommes intéressés à des réactions de substitution nucléophile aromatique sur des pyrimidines substituées en C<sub>2</sub> et C<sub>4</sub> ou en C<sub>2</sub> et C<sub>5</sub> alternativement. La préparation de ces deux classes de substrats est présentée dans les sous-chapitres ci-dessous.

### 1.1 Réactions de S<sub>N</sub>Ar de pyrimidines substituées en C<sub>2</sub> et C<sub>4</sub>

Comme nous l'avons vu précédemment, la position C<sub>4</sub> d'une pyrimidine est la plus électrophile. L'introduction de la chaîne sur la position C<sub>2</sub> nécessite que le groupement fonctionnel de la position C<sub>4</sub> ne soit donc pas un groupe partant.

Plusieurs nucléophiles ont été introduits sur des 2-chloropyrimidines substituées en position C<sub>4</sub> : alcools primaires, secondaires ou tertiaires, thiols et amines. La réaction s'effectue à température ambiante dans le tétrahydrofurane. Cette réaction nécessitant un bon nucléophile, la déprotonation préalable de l'hétéroatome par l'hydrure de sodium est nécessaire (Schéma 67).

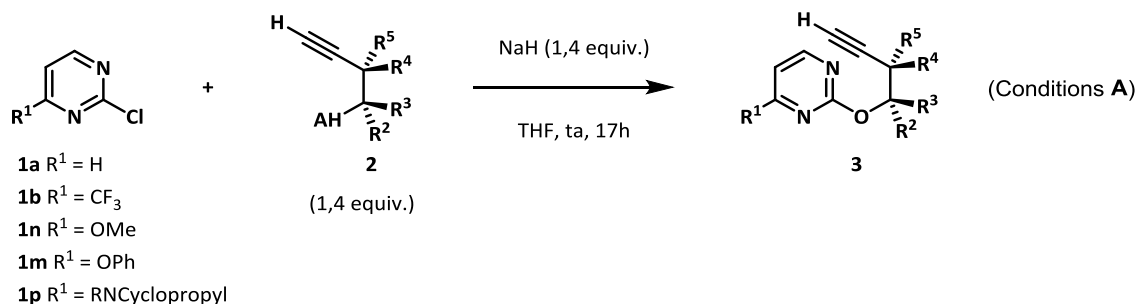


Schéma 67

Tout d'abord, un alcool homopropargylique a été introduit sur la pyrimidine non substituée **3a** avec un rendement de 82 %. La même réaction effectuée sur la pyrimidine substituée en position C<sub>4</sub> par un groupement CF<sub>3</sub> permet d'obtenir le produit **3b** avec un rendement de 93 %. Des rendements similaires ont été obtenus avec les dérivés de l'alcool homopropargylique possédant un ou deux atomes de carbone supplémentaires (**3d**, 80 % et **3e**, 97 %) mais donne un rendement très faible pour le composé **3c** (28 %) utilisant l'alcool propargylique. Cependant ce faible rendement pourrait éventuellement être expliqué par une volatilité importante du composé **3c** dû à la présence à la fois du groupement CF<sub>3</sub> et de sa masse molaire plus faible que celle des autres composés (Figure 12).

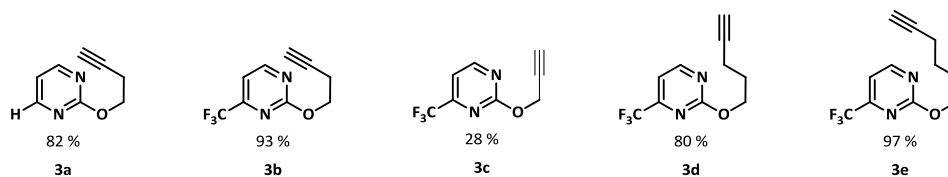


Figure 12

Par la suite, différents alcools secondaires et tertiaires ont été utilisés en tant que nucléophiles. Ceux-ci n'étant pas commerciaux, leur synthèse est effectuée en une à deux étapes.

Les alcools secondaires **2f** et **2g** ont été obtenus par ouverture nucléophile respectivement de l'oxyde de cyclohexène et de l'oxyde de cyclopentène (Schéma 68, équation 1).<sup>92</sup> L'alcool **2h** lui est obtenu par couplage de Sonogashira à partir de l'*o*-iodophénol et du triméthylsilylacétylène (Schéma 68, équation 2).<sup>93</sup> Enfin les alcools **2i**, **2j**, et **2k** sont obtenus par addition nucléophile du bromure de propa-1,2-diène-1-yl-magnésium sur la cétone correspondante (Schéma 68, équation 3).<sup>94</sup>



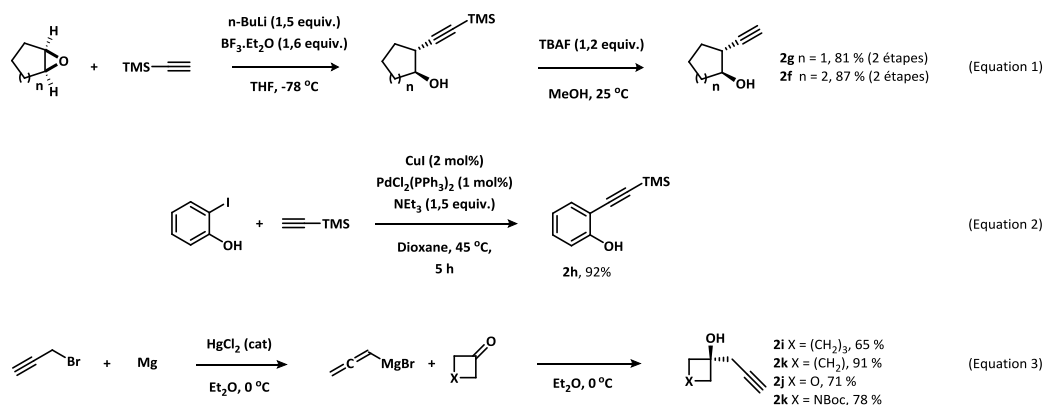


Schéma 68

Nous nous sommes également intéressés au produit de substitution de l'isomère *cis* de l'alcool **2f**. Celui-ci est synthétisé par réaction de Mitsunobu à partir de **2f** et est obtenu avec un rendement de 68 % en deux étapes (Schéma 69). Le composé **2h** est par la suite utilisé dans les conditions **A** en conjonction de la 4-trifluorométhylpyrimidine **1b** mais le produit de substitution nucléophile aromatique **3h** n'est pas obtenu, les deux produits de départ restant intacts. Ceci pourrait être expliqué par le bien plus fort encombrement stérique de l'isomère *cis* comparé à celui de l'isomère *trans*. Il est néanmoins intéressant de noter que les conditions s'adaptent bien, dans la plupart des cas, à des alcools secondaires et tertiaires sans que l'encombrement stérique ne vienne jouer un rôle important.

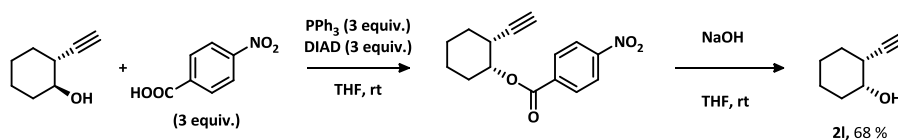


Schéma 69

La réaction de substitution nucléophile s'effectue ensuite dans les conditions **A** et permettent l'obtention des produits **3f**, **3g**, **3i**, **3j**, **3k** et **3m** avec de bons rendements. Dans le cas de **3i**, un rendement de seulement 33 % est obtenu. Ceci peut être expliqué par l'effet inductif attracteur exercé par l'atome d'oxygène du cycle oxétane ce qui diminue fortement le potentiel nucléophile de **2j** (

Figure 13).

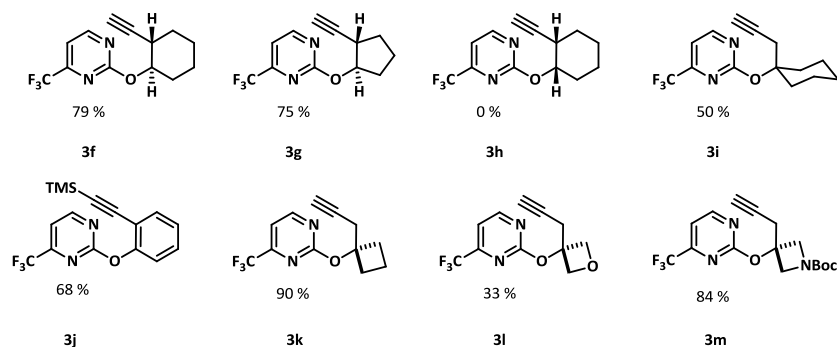


Figure 13

En revanche dans le cas la réaction de  $S_NAr$  avec l'alcool homopropargylique si les conditions **A** sont utilisées avec des pyrimidines électroniquement riches, alors la réaction ne permet d'obtenir que de faibles rendements (Figure 14). En effet si la pyrimidine porte un groupement électro-donneur de type méthoxy comme pour la 2-chloro-4-méthoxypyrimidine **1n**, le produit **3n** est obtenu avec un faible rendement de 32 %. Si la pyrimidine porte un groupement électro-donneur qui soit un meilleur groupe partant comme un groupe phenoxy dans le cas de **1o**, le seul produit observé est le produit de substitution de la position  $C_4$  plutôt que celui de la position  $C_2$ . Enfin Si la pyrimidine est fortement enrichie électroniquement comme dans le cas de **1p** et **1q**, alors la réaction ne s'effectue pas du tout (sauf dans le cas où  $R = H$ , **1p**).

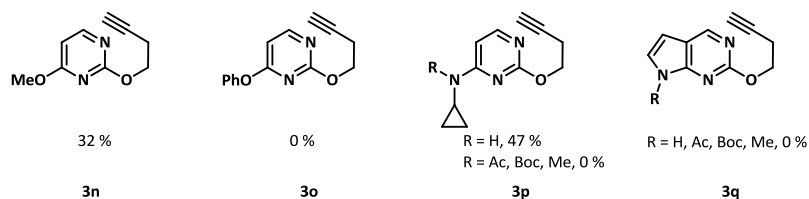


Figure 14

Néanmoins, si l'on rajoute aux conditions **A** la présence de 0,2 équivalents de 3-quinuclidinol alors le produit **3n** est obtenu avec un excellent rendement de 98 %, le 3-quinuclidinol agissant comme catalyseur nucléophile. L'emploi de ce catalyseur n'a pas été effectué pour les synthèses de **3p** et **3q** (Schéma 70).<sup>95</sup>

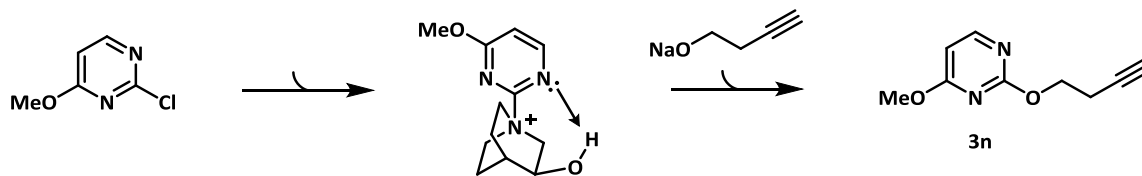


Schéma 70

Nous avons par la suite cherché à faire varier la nature de l'hétéroatome. Dans un premier temps nous nous sommes intéressés à l'atome d'azote. Le produit **3r** est obtenu en utilisant dans une première étape les conditions **A** qui donnent une amine secondaire qui n'est pas isolée mais directement acétylée dans l'anhydride acétique à 80 °C pendant 17 heures en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique concentré. **3r** est obtenu avec un rendement global de 52 % sur ces deux étapes (Schéma 71).

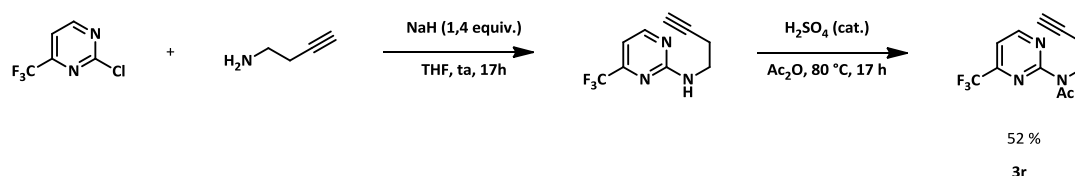


Schéma 71

Dans un second temps nous nous sommes intéressés à l'atome de soufre. La stratégie employée pour obtenir les produits **3s** et **3t** est légèrement différente. Le nucléophile est, cette fois, porté par la pyrimidine et l'électrophile est le bromure de d'homopropargyle employés tous deux dans une réaction de substitution nucléophile. Cette réaction s'effectue en présence de carbonate de potassium à 80 °C dans le THF dans un tube scellé et permet l'obtention de **3s** avec un rendement de 93 % après trois heures de réaction. Le produit **3s** est par la suite oxydé en sulfone par l'acide *méta*-chloroperbenzoïque dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 17 heures. Cette réaction permet l'obtention de **3t** avec un rendement quantitatif.

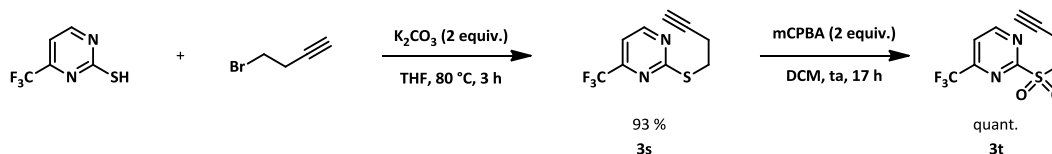
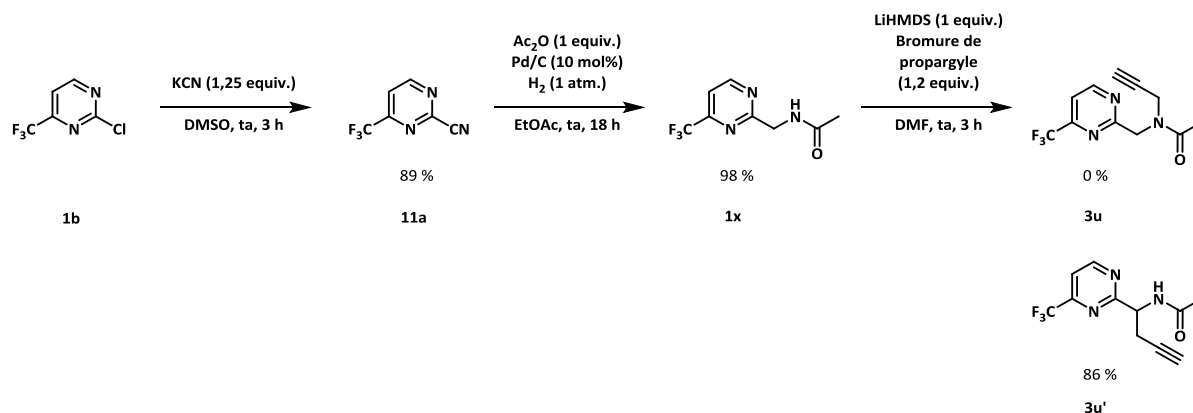


Schéma 72

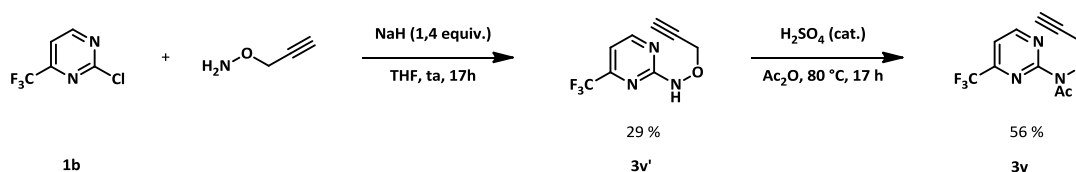
Par la suite, la position de l'hétéroatome dans le lien entre la pyrimidine et la triple liaison a été variée. Pour ce faire un groupement cyano est tout d'abord introduit sur la position C<sub>2</sub> de la pyrimidine par l'action du cyanure de potassium dans le diméthylsulfoxyde à température ambiante pendant trois heures. Ceci permet l'obtention de la 2-cyano-4-trifluorométhylpyrimidine avec un rendement de 89 %. Celle-ci est par la suite réduite sous une atmosphère d'hydrogène en présence d'anhydride acétique dans l'acétate d'éthyle à température ambiante pendant 18 heures pour donner un amide avec un rendement de 98 %. Nous avons ensuite souhaité effectuer la réaction de *N*-propargylation de l'amide en utilisant une base (le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium) et le bromure de propargyle. Cependant aucune trace du produit souhaité n'est formée, seul la propargylation de la position benzylique a lieu. Ce résultat traduit le caractère fortement

électroattracteur du motif 4-trifluorométhylepyrimidinyne. Cette voie de synthèse a alors été abandonnée.



Nous avons également envisagé l'utilisation d'un lien entre la pyrimidine et la triple liaison comportant plusieurs hétéroatomes.

Dans un premier temps a été envisagée la formation de **3v** à partir de **1b** et de l'O-(prop-2-yn-1-yl)hydroxylamine **2v** dans les conditions **A**. Cette réaction ne permet d'obtenir le produit de substitution nucléophile aromatique qu'avec un rendement très limité de 29 %. Néanmoins la séquence a été poursuivie et cet intermédiaire acétylé dans l'anhydride acétique à 80 °C pendant 17 heures. Le dérivé **3v** est alors obtenu avec un rendement de 56 %. Ce rendement est également assez faible pour une réaction d'acétylation, mais le même problème de manque de nucléophilie de l'atome pourrait s'expliquer par sa forte désactivation.



Dans un second temps, nous avons envisagé l'inversion de la position des atomes d'azote et d'oxygène pour obtenir le produit **3w**. Celui-ci est préparé en deux étapes également. Dans une première étape est mise en réaction la pyrimidine **2b** en présence d'hydroxycarbamate de méthyle dans les conditions **A**. Le composé formé est obtenu avec un rendement de 70 % puis engagé dans une réaction de propargylation en présence du bis(triméthylsilyl)amidure de lithium et du bromure de propargyle. Cette réaction est conduite dans le diméthylformamide à température ambiante, et après une heure et demie de réaction, le produit **3w** est obtenu avec un rendement de 85 %.

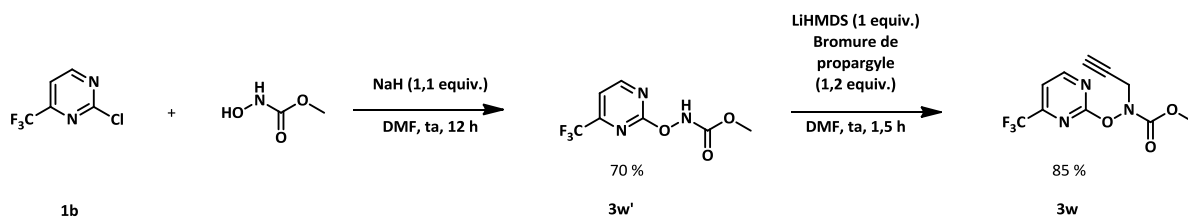


Schéma 75

Ainsi, la synthèse d'un panel de pyrimidine-alcynes a été réalisée avec globalement de très bons rendements. Les substituants de la position C<sub>4</sub> de la pyrimidine sont malheureusement limités, les substituants formant de bons groupements partant n'étant pas adaptés, en raison de la forte électrophilie de cette position. Néanmoins, de nombreux liens entre la pyrimidine et la triple liaison ont pu être introduits (Figure 15).

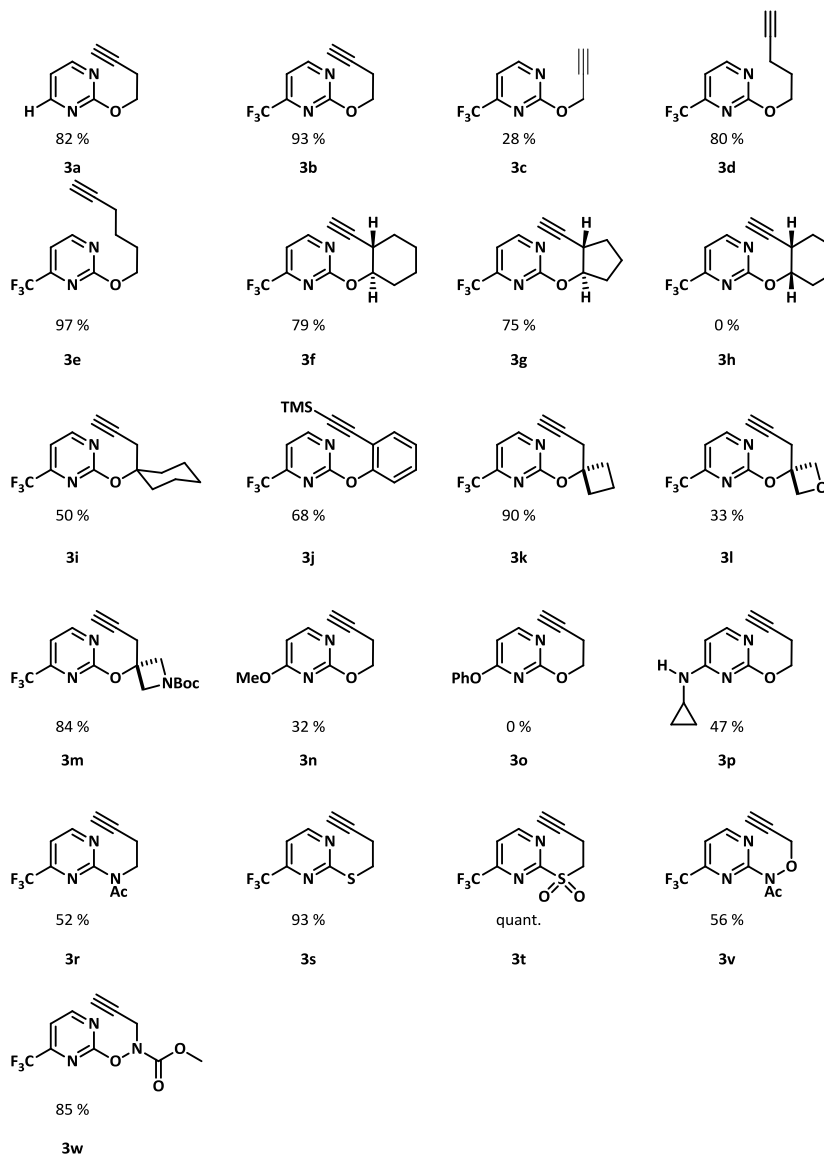


Figure 15

Par la suite nous nous sommes intéressés à la variation des groupements fonctionnalisant la position C<sub>5</sub> de la pyrimidine. En effet celle-ci étant moins électrophile que la position C<sub>2</sub>, de nombreux groupements fonctionnels pourraient être tolérés lors de la préparation de ces composés.

### 1.2 Réactions de S<sub>N</sub>Ar de pyrimidines substituées en C<sub>2</sub> et C<sub>5</sub>

La stratégie de synthèse visant à obtenir des pyrimidines substituées en position C<sub>5</sub> est la même que pour les pyrimidines **3**. Cependant, la réaction de substitution nucléophile peut être effectuée dans les conditions **A** précédemment exposées ou par chauffage par micro-ondes à 130 °C pendant trois heures, employant dans ce cas un seul équivalent d'alcoolate de sodium (Conditions **B**, Schéma 76).

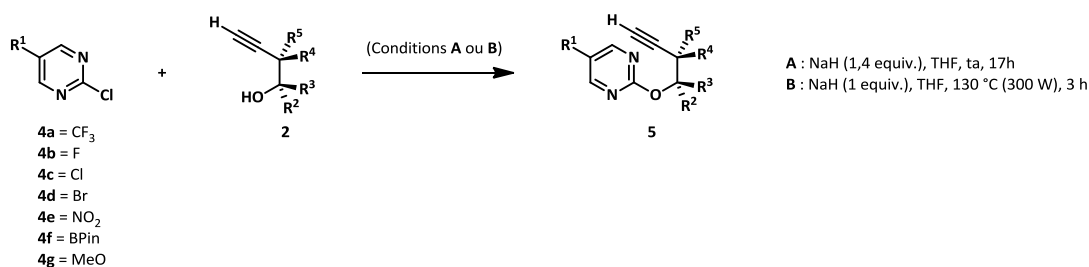


Schéma 76

Les produits **5a**, **5b**, **5c** et **5d** sont synthétisés en utilisant l'une ou l'autre de ces conditions avec de bons rendements. Le produit **5e** est obtenu en utilisant les conditions **A** mais en conduisant la réaction à -10 °C, le produit de départ **4e** étant peu stable à température ambiante. Le produit **5f** n'est pas obtenu, plusieurs produits de dégradation semblant indiquer que l'alcoolate interagit avec l'atome de bore plutôt qu'avec la position C<sub>2</sub> de la pyrimidine. Enfin le produit **5g** est obtenu avec un faible rendement en accord avec le caractère électro-donneur du groupement méthoxy (Figure 16).

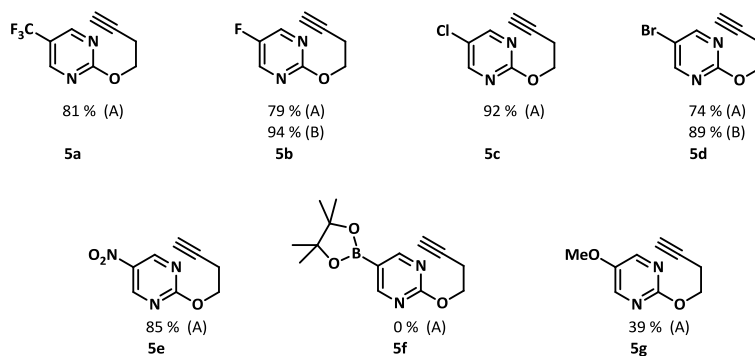


Figure 16

Le produit **5h** est obtenu par cyanation pallado-catalysée de **5d** utilisant le cyanure de zinc comme source de groupement cyano. Cette réaction permet l'obtention de **5h** après 48 heures de chauffage à 90 °C dans le diméthylformamide avec un rendement de 79 %.

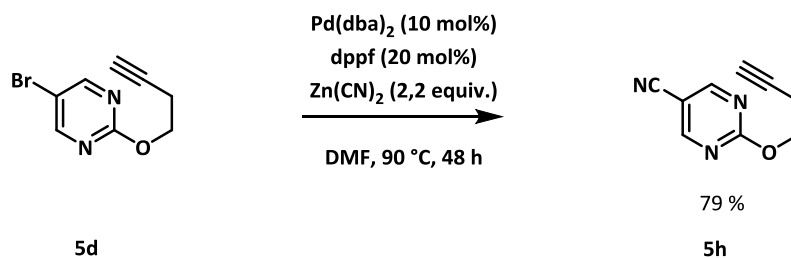
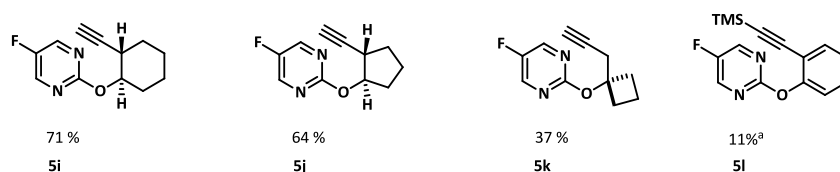


Schéma 77

Enfin les produits **5i**, **5j** et **5k** sont préparés dans les conditions **A** à partir des alcools secondaires **2f** et **2g** respectivement avec de bons rendements et de l'alcool tertiaire **2k** avec un rendement faible (Figure 17).



<sup>a</sup> Rendement estimé par RMN (étalon : 2-Chloro-5-fluoropyrimidine)

Figure 17

### 1.3 Réactions de $S_NAr$ de pyrimidines substituées en $C_2$ , $C_4$ et $C_5$

Par la suite des produits de substitution nucléophile aromatique fonctionnalisés en position  $C_4$  et  $C_5$ , et  $C_4$  et  $C_6$  sont préparés à partir de différentes pyrimidines disubstituées **4**, commerciales ou synthétisées en une étape.<sup>96</sup> Les pyrimidines **4m**, **4n**, **4o** et **4p** sont obtenues par couplage croisé de type Suzuki-Miyaura à partir de la 2,4-dichloro-5-fluoropyrimidine avec de bons rendements à l'exception de **4p** qui obtenu avec un rendement modéré. Ce dernier peut être expliqué par le fort potentiel coordinant de l'acide 3-pyridinylboronique qui vient perturber la sphère de coordination du catalyseur de palladium affectant ainsi sa réactivité. Cet effet est beaucoup plus ténue avec l'acide 2-fluoro-3-pyridinylboronique en raison de l'effet inductif attracteur exercé par l'atome de fluor, ce qui explique le bon rendement obtenu pour **4o** (Schéma 78).

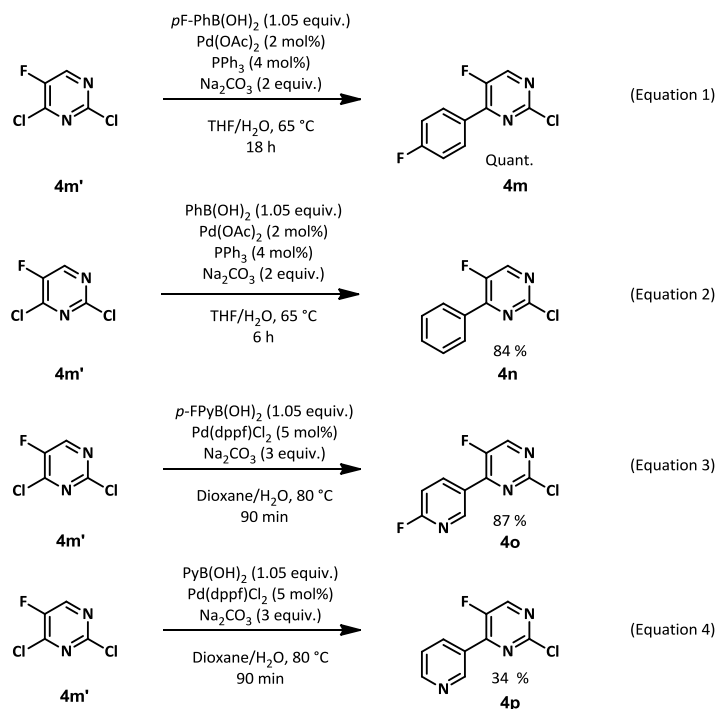


Schéma 78

Nous avons par la suite souhaité un motif de type imidazo[1,2-a]pyridine en position C4 de la pyrimidine. La pyrimidine **4q** est obtenue en deux étapes à partir de la 2,4-dichloro-5-fluoropyrimidine. Dans un premier temps, une fonction butylvinyléther est introduit sur la position C<sub>4</sub> de la pyrimidine par un couplage croisé pallado-catalysé de type Mizoroki-Heck, pour donner un premier intermédiaire avec un rendement de 40 % après deux heures de réaction à 80 °C dans le polyéthylène glycol. Puis cet intermédiaire est engagé en présence de *N*-bromosuccinimide et de 2-aminopyridine pour donner **4q** avec un rendement de 57 % (Schéma 79).

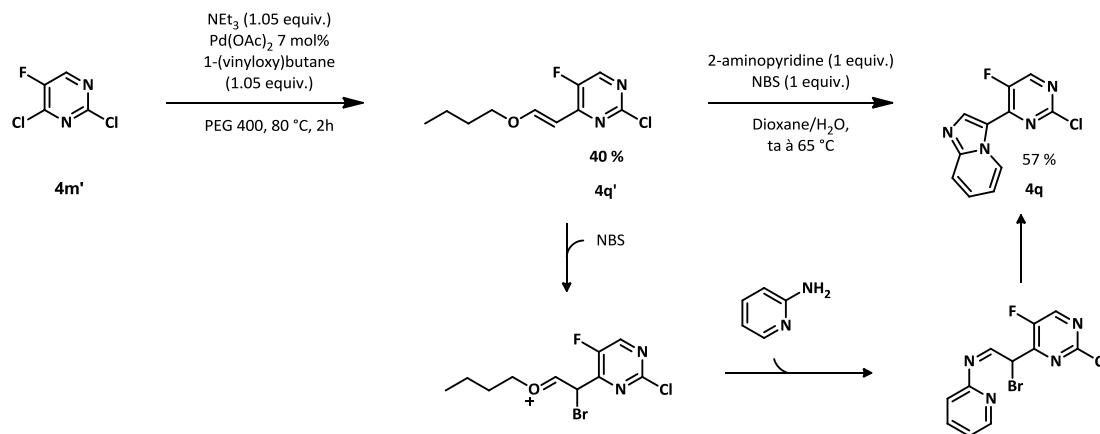


Schéma 79



Une plus grande variété d'hétérocycles à 5 chaînons a par la suite été introduite sur la position C<sub>4</sub> de la pyrimidine. Les produits **4r**, **4s** et **4t** sont eux aussi obtenus par couplage croisés pallado-catalysé de type Suzuki-Miyaura mais avec des rendements limités.<sup>97</sup> Il peut être encore une fois mis en cause le potentiel coordinant des substrats employés pour expliquer ces faibles rendements.

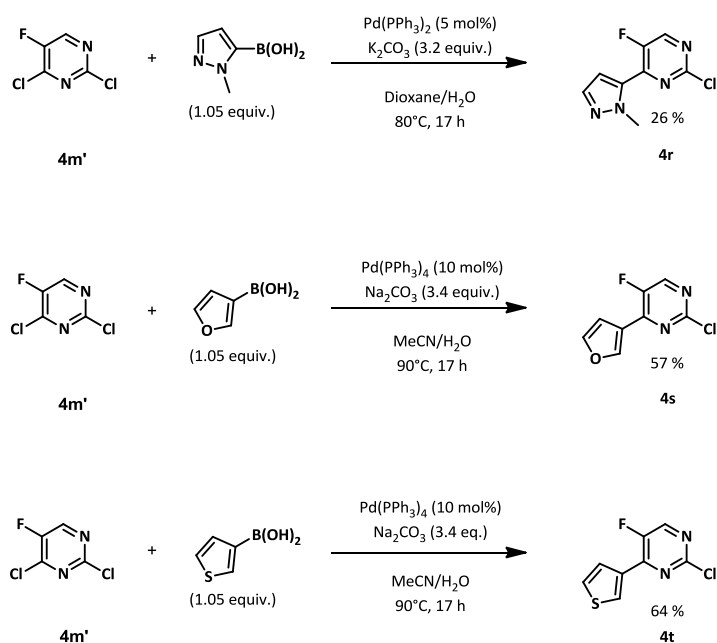


Schéma 80

Ces huit pyrimidines trisubstituées sont par la suite engagées dans des réactions de substitution nucléophile aromatique, soit dans les conditions **A** soit dans les conditions **B** avec l'alcoolate de sodium de l'alcool homopropargylique. Pour les produits **5m** et **5o** la principale réaction en compétition est la substitution de l'atome de fluor en position C5 de la pyrimidine. Dans le cas de **5m** les deux produits de substitution sont obtenus dans des proportions similaires en utilisant les conditions **A**. Ces mêmes observations peuvent être faites si les conditions **B** sont utilisées. Dans le cas de **5o**, seul le produit de substitution de l'atome de fluor est observé (avec un rendement quantitatif).

Les réactions de substitution nucléophiles aromatiques des produits **4n**, **4q** et **4t** permettent l'obtention des produits **5n**, **5q** et **5t** avec de bons rendements dans les conditions **A**. Néanmoins dans les mêmes conditions les produits **5p**, **5r** et **5s** sont obtenus avec de plus faibles rendements expliqués par le caractère électro-donneur de ces hétérocycles qui enrichi électroniquement la pyrimidine et défavorise la réaction de substitution nucléophile aromatique (Figure 18). Le produit **5o** est obtenu en mélange avec son isomère correspondant au produit de substitution nucléophile aromatique de l'atome de fluor en  $\alpha$  de l'atome d'azote de la pyridine. Ces deux produits se sont montrés impossible à séparer l'un de l'autre.

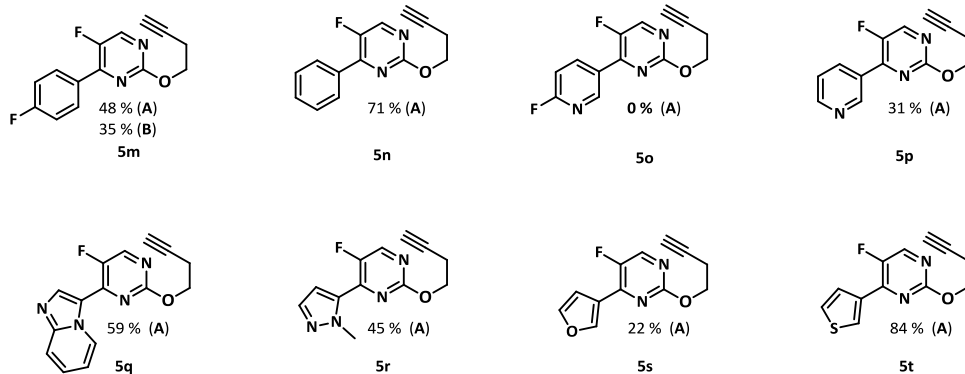


Figure 18

Une dernière pyrimidine **4u** substituée sur ses positions C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub> est envisagée et le produit de substitution nucléophile correspondant **5u** est obtenu avec un rendement de 52 % en utilisant les conditions **A**. Malgré l'emploi de seulement un équivalent d'alcoolate, il se forme de manière non négligeable le produit de trans-esterification de l'ester de méthyle fonctionnalisant la position C<sub>5</sub> (Schéma 81).

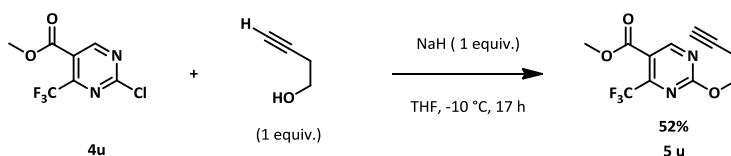


Schéma 81

Ainsi de nombreux groupements fonctionnels sont tolérés par la réactions de substitution nucléophile aromatique ou de couplage croisés et des motifs de type hétéroatomes, aryles et hétéroaryles ont pu être introduits (Figure 19).

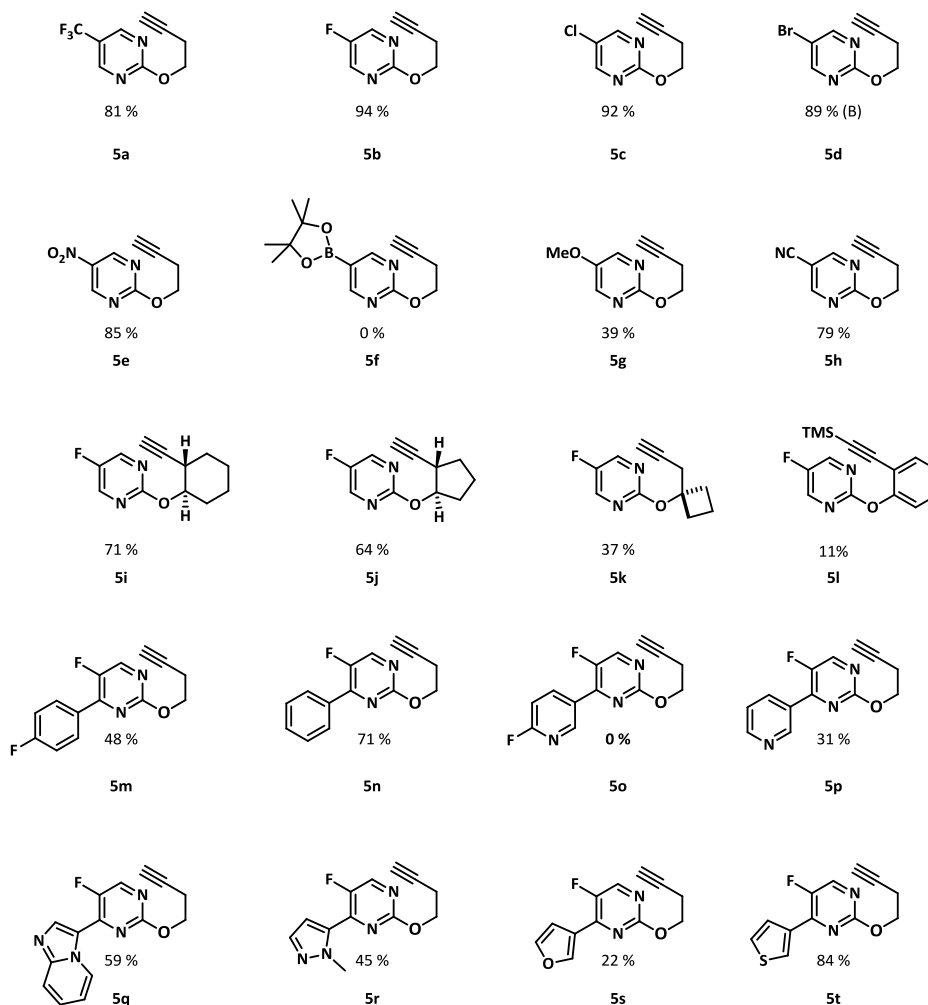


Figure 19

#### 1.4 Réactions de $S_NAr$ de pyrimidines substituées en $C_2$ , $C_4$ et $C_6$

Nous nous sommes également intéressés à des pyrimidines substituées sur leurs positions  $C_4$  et  $C_6$ , de manière symétrique par des groupements soit électro-attracteurs soit électro-donneurs.

Dans le cas de la pyrimidine substituée sur les positions  $C_4$  et  $C_6$  par des groupements électro-attracteurs, le groupement partant porté par la position  $C_2$  doit impérativement être un bien meilleur groupement partant. Notre choix s'est porté sur une sulfone. La réaction est effectuée dans les conditions **A** mais avec seulement un équivalent d'alcoolate ajouté au goutte à goutte à l'aide d'un pousse seringue. Si la réaction est conduite à température ambiante, le produit **5u** est obtenu majoritairement mais il se forme également en faible quantité des produits de di et tri homopropargylation, qui sont impossibles à séparer du produit **5v** par chromatographie. Si la réaction est en revanche conduite à  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , alors seul le produit **5v** est obtenu avec un rendement de 52% (Schéma 82).

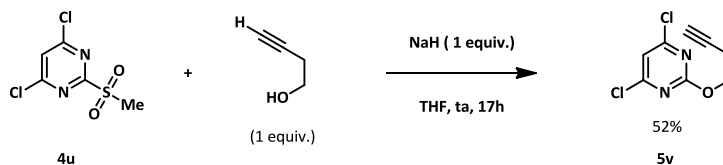


Schéma 82

Dans le cas de la pyrimidine substituée sur les positions C<sub>4</sub> et C<sub>6</sub> par des groupements électro-donneurs, ce problème n'est pas observé, de façon logique. La réaction de substitution nucléophile aromatique est effectuée dans les conditions **A** sur la 2-chloro-4,6-diméthoxypyrimidine. Le produit **5w** est alors obtenu avec un rendement de 84 %

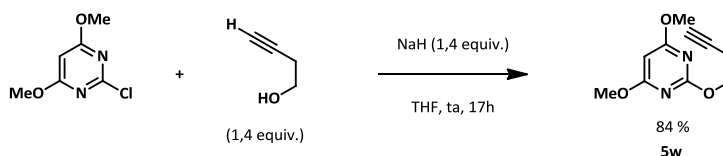


Schéma 83

#### 1.4 Conclusion

Au total, trente-neuf pyrimidines substituées par une chaîne portant une fonction alcyne vrai ont été synthétisées avec des conditions simples en une à trois étapes et avec des rendements globalement bons. Il est néanmoins intéressant de mentionner que si les conditions **A** se trouvent être très bien adaptées pour des réactions à l'échelle d'une millimole, si l'échelle de la réaction est augmentée à cinq voire 10 millimoles alors les rendements chutent très fortement (jusqu'à 20 % pour la synthèse de **3b** à l'échelle de 5 millimoles). Pour contrecarrer ce problème d'échelle de réaction, nous nous sommes orientés sur l'emploi des conditions **B** qui semblent moins sensibles. Néanmoins ceci requiert l'utilisation d'un appareil micro-ondes.

Ces différentes pyrimidines ont par la suite été fonctionnalisées en divers ynamides grâce à différentes méthodes de couplages croisés. Ces résultats sont exposés dans les paragraphes ci-dessous.

## 2. Synthèse d'ynamides

### 2.1 Considérations synthétiques et enjeux de la synthèse d'ynamides

S'il existe de très nombreuses méthodes pour synthétiser des ynamides comme nous avons pu le voir dans le chapitre 1, peu de ces méthodes mettent en jeu des produits de départ fortement fonctionnalisés ou incluant un grand nombre d'hétéroatomes. Les pyrimidines sont connues notamment pour être de bons chélatants des métaux<sup>98</sup> et sont aussi utilisées en tant que groupement directeur dans des réactions de C-H activation pallado-catalysées. Ainsi leur présence lors de réactions de couplage croisé cupro-catalysées pourrait poser problème. En effet l'association métal-ligand qui caractérise un catalyseur organométallique possède une sphère de coordination très particulière à la réaction qu'il catalyse. Certains systèmes catalytiques tolèrent l'emploi de réactifs potentiellement coordinants mais cette tolérance est très variable en fonction des métaux employés, de l'affinité des ligands pour ceux-ci et enfin du potentiel de complexation des réactifs.

D'aucun pourrait alors être surpris par notre volonté à vouloir synthétiser des ynamides portant une fonction pyrimidine par couplage croisé cupro-catalysé qui pourrait produire des intermédiaires fortement coordinés. Néanmoins comme nous avons pu le voir précédemment, les méthodes de synthèse d'ynamides n'utilisant pas de métal sont souvent limitées dans leur emploi par le nombre restreint de fonctions pouvant être introduites sur la triple liaison, leur manque de convergence et sont très souvent substrats-dépendantes. De plus il est bon de mentionner que toutes les méthodes de couplage croisé n'utilisent pas nécessairement une quantité catalytique de métal. Ce qui pourrait alors apparaître comme un défaut de la méthode peut alors être mis à profit dans des réactions impliquant des réactifs possédant un grand nombre d'hétéroatomes.

Nous nous sommes donc intéressés à diverses méthodes de synthèse d'ynamides décrites dans la littérature et nous nous sommes efforcés de trouver le meilleur compromis entre la tolérance, la convergence, l'efficacité et la facilité de mise en œuvre de chacune de ces méthodes. Ces résultats sont discutés dans les chapitres ci-dessous.

### 2.2 Variation de la nature de l'ynamide

Tout d'abord, nous nous sommes intéressés à définir la variation de la nature de l'ynamide en fonction de nos substrats. Plusieurs méthodes décrites dans la première partie de ce manuscrit ont été mises en œuvre en fonction de la nature du groupement introduit sur la triple liaison.

Les produits **3a** et **3b** ont été utilisés pour définir la tolérance des diverses méthodes vis-à-vis d'un réactif comportant un motif pyrimidine (Schéma 84).

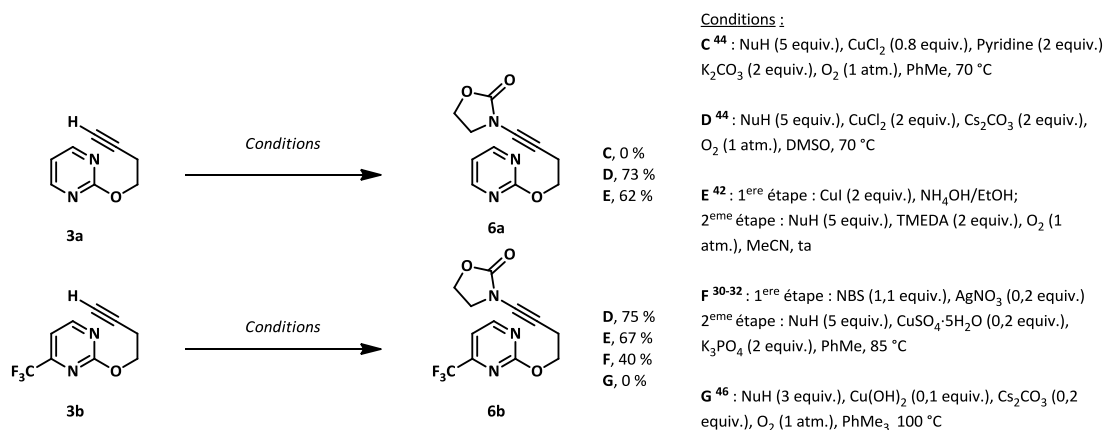


Schéma 84

Tout d'abord, nous nous sommes intéressés aux conditions décrites par Stahl (conditions **C**), celles-ci permettant un couplage direct de l'alcynure vrai sans fonctionnalisation préalable de ce dernier, présente en effet un gain d'efficacité considérable.<sup>44</sup> Néanmoins ces conditions se sont avérées non adaptées à nos réactifs et aucun produit **6a** n'a pu être obtenu par les conditions **C**, seul le produit d'homocouplage de l'alcynure est observé de manière quantitative. Ceci est le cas quelle que soit la quantité de cuivre utilisée (de 0,2 équivalent à 0,8 équivalent). Nous nous sommes donc par la suite tournés vers les secondes conditions décrites par Stahl. Dans les conditions **D**, la proportion de produit d'homocouplage est très fortement minimisée et les produits **6a** et **6b** sont obtenus respectivement avec des rendements de 73 % et 75 %. Ceci illustre donc l'importance de l'emploi de quantités surstoichiométriques de cuivre dans le but de minimiser la réaction d'homocouplage de l'alcynure.

Nous nous sommes également intéressés aux conditions décrites par Evano rapportant la formation dans un premier temps d'un alcynure de cuivre puis dans un second temps sa réactivité en présence d'un nucléophile et d'un ligand azoté (Conditions **E**).<sup>42</sup> Les produits **6a** et **6b** sont obtenus alors respectivement avec des rendements de 62 % et 67 % sur l'ensemble des deux étapes. Si ces rendements sont légèrement inférieurs à ceux obtenus dans les conditions **D** et nécessitent deux étapes de synthèse, le principal intérêt des conditions **E** repose sur leur facilité de mise en œuvre et l'échelle sur laquelle elles peuvent être adaptées. En effet les conditions **C** et **D** nécessitent un ajout lent de l'alcynure dans le but à nouveau de minimiser la proportion d'homocouplage, et restent ainsi limitées en échelle à quelques millimoles. En revanche, les conditions **E** ont permis de synthétiser près de quatre grammes du produit **6b** en une seule réaction avec un rendement de 67 %.

Il est également nécessaire de préciser que lors de l'emploi de quantités surstoichiométriques de cuivre dans les méthodes **D** et **E** les ynamides formés ont tendance à complexer les sels de cuivre ce qui rend leur purification difficile, par chromatographie et extraction liquide-liquide. Nous avons pu néanmoins déterminer que le traitement du milieu réactionnel par cent à deux cents équivalents de pyridine, une fois la réaction de couplage croisé terminée, permettait la complexation complète des sels de cuivre qui sont alors très facilement éliminés par extraction liquide-liquide.

Nous nous sommes également intéressés aux conditions décrites par Hsung (Conditions **F**),<sup>30, 32</sup> celles-ci étant très souvent utilisées dans la littérature. Malheureusement le rendement obtenu pour

le produit **6b** sur les deux étapes n'est que de 40 %, ce qui est assez faible en comparaison de ceux obtenus par les méthodes **D** et **E**. Ce résultat pourrait être expliqué par la faible quantité de cuivre utilisée.

Enfin, afin de supprimer le problème de l'addition lente nous nous sommes intéressés aux conditions décrites par Mizuno (Conditions **G**).<sup>46</sup> Néanmoins, celles-ci présentent le même problème que les conditions **C** et seul le produit d'homocouplage de **3b** est observé, et ce en dépit de l'augmentation de la stoechiométrie du catalyseur jusqu'à 0,4 équivalent.

Nous avons ainsi pu définir que les méthodes **D** et **E** étaient particulièrement adaptées à nos substrats. Nous avons par la suite cherché à déterminer quel était la diversité d'ynamides synthétisables en employant ces méthodes, en faisant varier la nature du nucléophile azoté.

Tout d'abord, nous avons cherché à introduire différentes fonctions tels que lactame, carbamate, et amide (Figure 20). Il apparaît que la pyrrolidinone est très mal adaptée au couplage croisé en association l'alcyne **3b**. Les conditions **D**, **E** et **F** ne permettent en aucun cas l'obtention de **6c**. Ce manque de réactivité est probablement dû à la faible nucléophilie de l'atome d'azote du lactame ce qui l'empêche de se coordonner efficacement au cuivre. Pour vérifier cette hypothèse nous avons par la suite choisi d'utiliser la 2-azétidinone comme nucléophile. En effet, du fait de sa géométrie particulière le doublet non liant de l'atome d'azote est peu délocalisé dans le groupement carbonyle du lactame ce qui le rend beaucoup plus nucléophile. Le rendement obtenu pour **6d** est de 60 % ce qui illustre bien cette différence de nucléophilie. Sans surprise le produit **6e** n'est pas obtenu, l'amide employé étant aussi peu nucléophile que la lactame dans le cas de la synthèse de **6c**. Enfin dans le cas d'un carbamate acyclique pour obtenir le produit **6f**, aucun produit de couplage croisé n'est obtenu. Ceci pourrait être expliqué par le fort encombrement stérique apporté par le groupement benzyle. Il pourrait être intéressant ainsi d'effectuer cette réaction avec un carbamate de méthyle plutôt qu'un carbamate de benzyle afin d'évaluer l'importance de l'influence de l'encombrement stérique dans la synthèse d'ynamide avec des carbamates acycliques. Néanmoins, par manque de temps cette option n'a pas été testée.

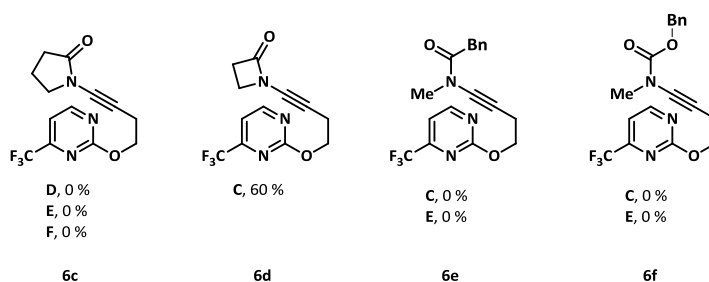


Figure 20

Nous nous sommes tournés par la suite vers d'autres types d'ynamides et avons cherché à introduire des groupements urée, indole, pyrazole et indazole (Figure 21). Le produit de couplage croisé de **3b** et la N-méthylimidazolidinone ne permet en aucun cas l'obtention de l'yne-urée **6g** quelle que soit la méthode utilisée. Il est possible d'expliquer ce manque de réactivité par le pKa du proton porté par l'atome d'azote de l'imidazolidinone (26.9) qui est supérieur à celui de l'oxazolidinone (20.8). Le produit de couplage de **3b** avec le 3-carboxyméthylindole donne, quant à lui, de bons résultats et le produit **6h** est obtenu avec un rendement de 60 %. Enfin les produits de couplage de **3g** avec le

pyrazole et l'indazole ne permettent en aucun cas d'obtenir respectivement **6i** et **6j**. Là encore pour expliquer ce manque de réactivité, la faible nucléophilie de ces deux hétérocycles peut encore être invoquée. Ceci souligne donc le délicat ajustage dans la nucléophilie de l'atome d'azote de l'hétérocycle impliqué dans ces réactions de couplages croisés. Ces ynamides ont pu être synthétisés dans la littérature mais en utilisant des produits de départ beaucoup moins fonctionnalisés.<sup>30; 32; 42-47</sup>

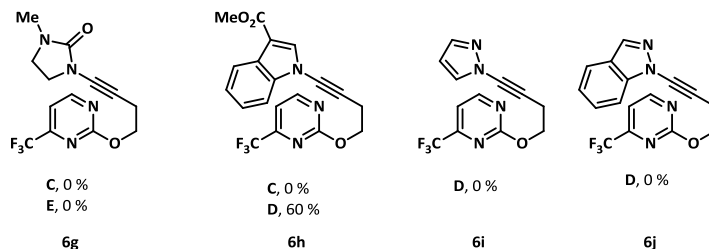


Figure 21

Enfin, nous avons cherché à introduire différents sulfonamides plus ou moins électroniquement riches, sur la triple liaison du produit **3b** (Figure 22). L'introduction d'un motif sultame a particulièrement retenu notre attention. En effet, aucun rapport d'un produit de couplage avec la 1,1-dioxisothiazolidine n'a été effectué. De plus la synthèse de **6k** s'effectue avec un bon rendement. En revanche pour la synthèse d'ynamides employant des sulfonamides acycliques les rendements sont plus limités, ceci pouvant être expliqué par la plus faible densité électronique présente sur l'atome d'azote (dans le cas du tosyl et du nosyl) ainsi que d'un encombrement stérique dans tous les cas.

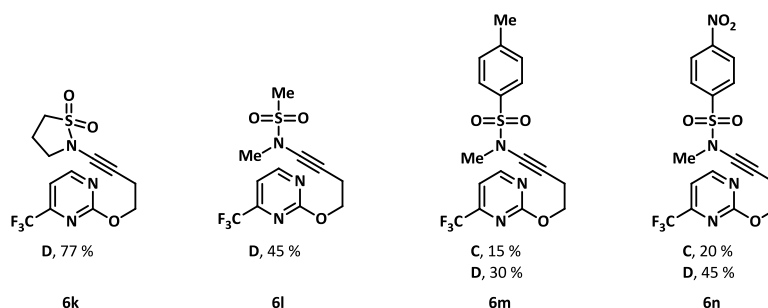


Figure 22

Il est ainsi possible de synthétiser une gamme variée d'ynamides. Les conditions **D** permettent la synthèse d'ynamides portant des fonctions carbamate, lactame, indole, sultame et sulfonamide et ceci en une seule étape avec de bons rendements si l'on considère le nombre d'hétéroatomes présents dans les produits de départ.

Par la suite, nous avons cherché à fonctionnaliser les alcynes **3** et **5** précédemment évoqués avec une fonction oxazolidinone. Si la synthèse de **7c** s'est avérée impossible, les produits **7d** et **7e** ont eux été obtenus avec de bons rendements (Figure 23). Il est à noter dans ces trois exemples que lors de l'utilisation des conditions **E** les rendements faibles ou nuls sont expliqués par une difficulté à obtenir l'alcynure de cuivre.



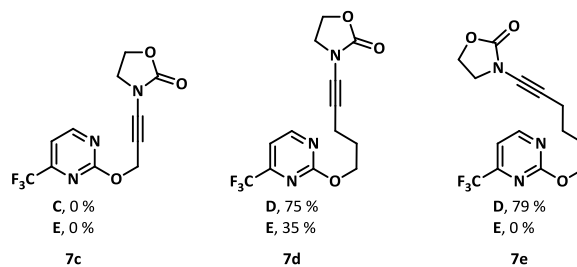


Figure 23

La synthèse des ynamides à partir des réactifs comportant un lien cyclique ou spiro-cyclique entre la triple liaison et la pyrimidine se révèle plus difficile. En effet la rigidité conformationnelle apportée par ce lien cyclique ajoute un encombrement stérique au niveau de la triple liaison ce qui peut expliquer les rendements moyens obtenus pour les produits **7f**, **7g**, **7h** et **7i** (respectivement 53 %, 64 %, 43 %, 44%) (Figure 24).

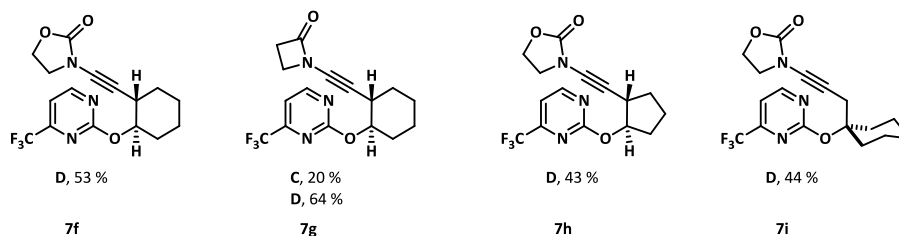


Figure 24

Une attention particulière a été consacrée à la fonctionnalisation de **3k** en raison du fort intérêt apporté par un cycle spirocyclobutyle, tant en terme de contrainte géométrique pendant l'étape de cycloaddition que pour les motifs originaux auxquels il conduit. Le dérivé **7j** est obtenu avec un bon rendement de 77 % dans les conditions **D**. De plus la fonctionnalisation de **3k** a aussi été faite avec une fonction indole et une fonction sulfonamide et les produits **7j** et **7k** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 54 % et 32 % ce qui est en accord avec les observations précédemment faites pour les synthèses de **6h** et **6l**. Enfin les réactifs comportant des motifs oxétane **7m** et azétidine **7n** et **7o** sont obtenus avec des rendements moyens (Figure 25). Notons que les ynamides **7n** et **7o** ne diffèrent que par la nature du groupement protecteur du motif azétidine.

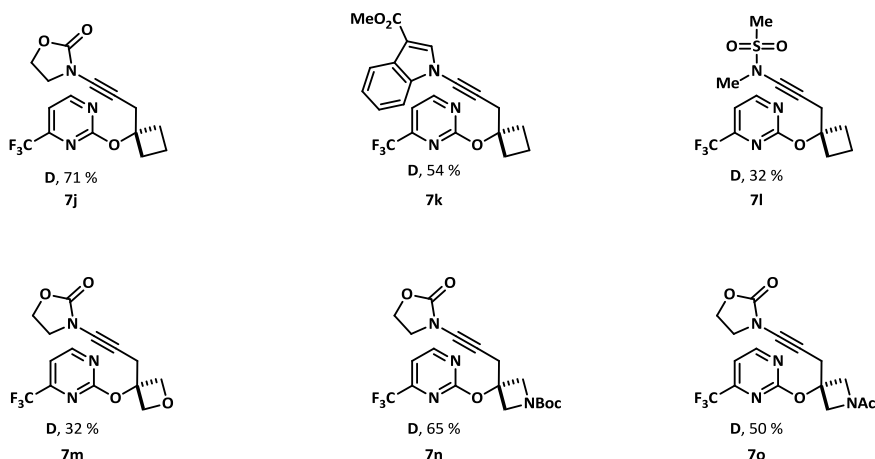


Figure 25

Le produit **7o** est obtenu par couplage croisé à partir de l'oxazolidinone et du réactif **3m'**, lui-même obtenu en deux étapes à partir du réactif **3m** par déprotection puis acétylation avec un rendement global de 52 %. Ce rendement est assez faible pour une telle séquence et est expliqué par la sensibilité de **3m** aux conditions acides (Schéma 85).

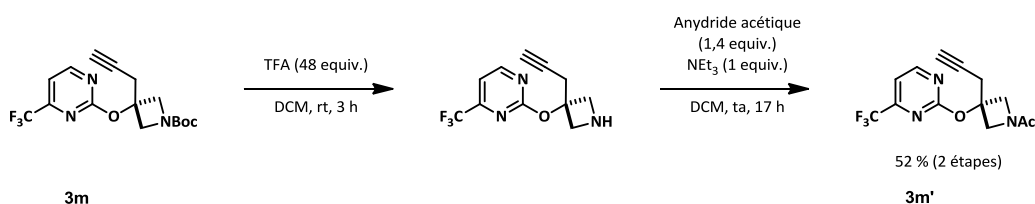


Schéma 85

Nous nous sommes également intéressés à une substitution de type méthoxy en C4 de la pyrimidine, comme dans le cas du composé **7p**. Le produit **7p** est obtenu avec un faible rendement de 34 % à partir de **3n**. Néanmoins ce faible rendement peut être expliqué par la complexation de la partie méthoxypyrimidine du réactif **3n** au complexe de cuivre, ces motifs étant effectivement connus pour être de bons chélatants des métaux.

Par la suite nous nous sommes intéressés à la variation des ynamides pour les pyrimidines comportant un atome d'azote en  $\alpha$  de la position C2 de la pyrimidine plutôt qu'un oxygène comme dans les exemples précédents. Le réactif **3r** est quant à lui fonctionnalisé par des groupes oxazolidinone (**7q**), azétidinone (**7r**), 3-carboxyméthylindole (**7s**) et mésylméthylamine (**7t**) mais seuls les produits **7q** et **7r** sont obtenus. Les produits **7s** et **7t** ne sont pas observés et ces réactions conduisent à des mélanges complexes de produits pour des raisons que nous n'avons pu rationaliser (Figure 26).

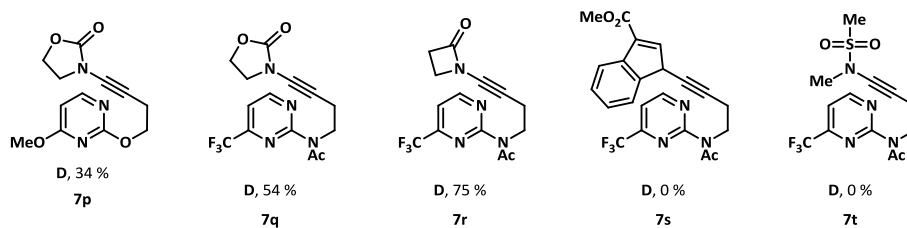


Figure 26

En ce qui concerne la synthèse de l'ynamide **7u** si celle-ci est effectuée dans les conditions **D** alors un faible rendement est obtenu (24 %) et le produit d'homocouplage de l'alcyne **3s** est obtenu majoritairement (65 %). Dans le but d'augmenter le rendement en produit souhaité, les conditions **D** ont été optimisées : dix équivalents d'oxazolidinone sont employés plutôt que cinq et l'addition lente de **3s** est effectuée en douze heures plutôt qu'en quatre. Dans ces conditions, après dix-sept heures de chauffage à 70 °C dans le diméthylsulfoxyde, le produit **7u** est finalement obtenu avec un rendement de 69 % sans aucune trace du produit d'homocouplage (Figure 27).

En revanche, dans le cas de la sulfone **3t**, le produit **7v** n'est pas obtenu et non avons observé à une fragmentation du produit de départ au niveau de la liaison entre le carbone C<sub>2</sub> de la pyrimidine et le soufre de la fonction sulfone probablement médiée par le cuivre. Malgré plusieurs tentatives d'optimisation de cette réaction par changement des quantités de réactifs, de leur vitesse d'introduction dans le milieu réactionnel et une diminution de la température, le même résultat est observé systématiquement (Figure 27). L'oxydation de **7u** en **7v** n'a pas été envisagée en raison de la sensibilité de la fonction ynamide à des conditions.

Enfin dans le cas de la fonctionnalisation du produit **3v**, un très faible rendement de seulement 12 % est obtenu pour **7x**. Néanmoins ceci peut être expliqué par le nombre important d'hétéroatomes de **3v** susceptible de chélater un atome de cuivre, inhibant ainsi fortement la réactivité de celui-ci.

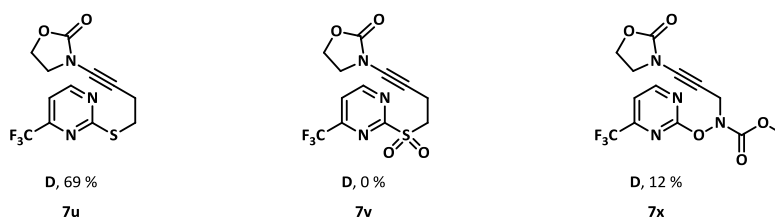


Figure 27

Différentes améliorations ont été apportées à la méthode **D** (augmentation de la quantité d'oxazolidinone et diminution du temps d'addition de **3v**) mais sans succès.

Afin de remédier à ce problème de complexation du cuivre par **3v**, nous nous sommes tournés vers la méthode décrite par Danheiser qui préforme le complexe cuivre-oxazolidinone avant de l'ajouter au milieu réactionnel.<sup>37</sup> Cette réaction nécessite la formation au préalable d'un bromo alcyne qui est obtenu facilement à partir de **3v** par réaction avec le *N*-bromosuccinimide catalysée au nitrate d'argent. Néanmoins ces conditions ce sont avérées elles aussi inefficaces pour la synthèse de **7x** et seules des traces du produit ont pu être observées (Schéma 86).

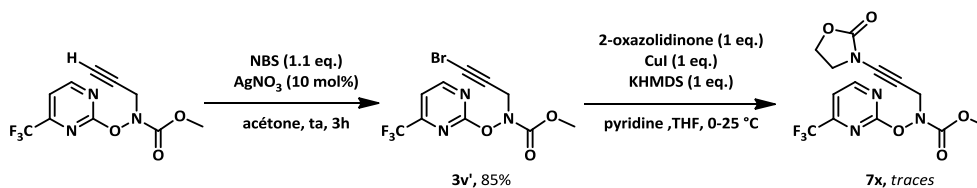


Schéma 86

Par la suite, nous avons cherché à synthétiser les ynamides **8** à partir des réactifs **5** substitués sur la position C<sub>5</sub> du motif pyrimidine. Les produits **8a**, **8b**, **8c**, **8d** et **8g** sont obtenus avec de bons rendements en utilisant les conditions **D**. En revanche, dans le cas du réactif **5e** possédant une fonction nitro le produit **8e** n'est observé ni dans les conditions **D**, où celles-ci conduisent à un mélange complexe de produits, ni dans les conditions **E** où la formation de l'alcynure de cuivre ne s'effectue pas. Enfin, le produit **8f** substitué par une fonction méthoxy est formé avec un faible rendement ce qui s'explique de la même manière que dans le cas de la synthèse de **7p** (Figure 28).

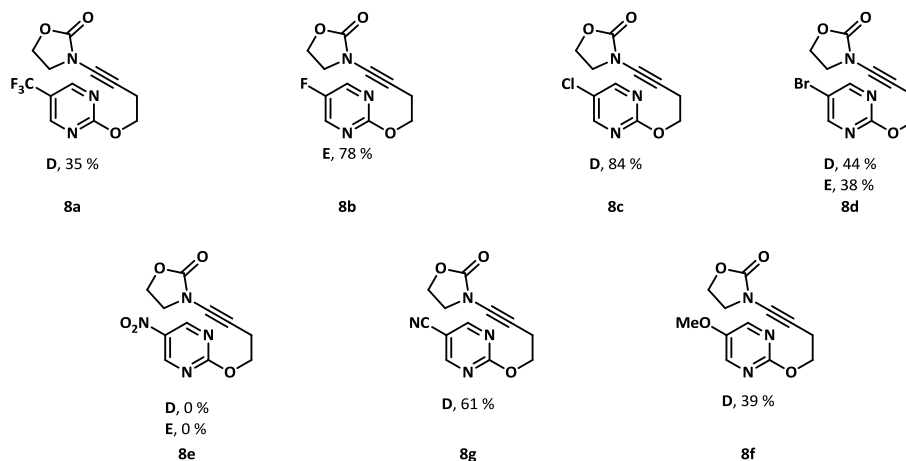


Figure 28

La formation de **8h** s'effectue avec un rendement moyen ce qui est en accord avec les observations faites pour la synthèse des produits **7f** et **7g**. En revanche, le produit **8i** n'est pas obtenu et l'application des conditions **D** au réactif **5j** conduit à un mélange complexe pour des raisons que nous n'avons pu rationaliser.

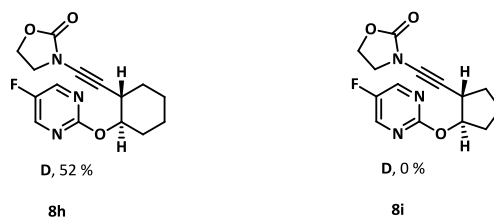


Figure 29

En ce qui concerne la synthèse des ynamides à partir de réactifs disubstitués sur les positions C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub> de la pyrimidine, la nature de l'hétérocycle joue un rôle crucial. En effet, de bons rendements sont obtenus pour la formation des produits **8j** (79 %) et **8k** (67 %), ceux-ci possédant des substituants non coordinants. En revanche dans le cas de la formation des produits **8l**, **8m**, **8n** et **8o**, la présence d'un hétérocycle coordinant vient perturber la formation de l'ynamide qui n'est obtenu au mieux qu'avec un faible rendement (**8n**, 25 % et **8o**, 17 %) ou n'est pas observé du tout (**8l** et **8m**). Enfin, le produit **8p** est lui obtenu avec un rendement de 64 % en dépit de la présence du groupement thiophène capable de se coordiner aux métaux, le soufre ayant un potentiel coordinant plus important que l'oxygène (Figure 30). Quant au produit **8r** celui-ci n'est pas observé, et cela pouvant être expliqué en partie par la potentielle coordination de l'atome de cuivre par la fonction ester.

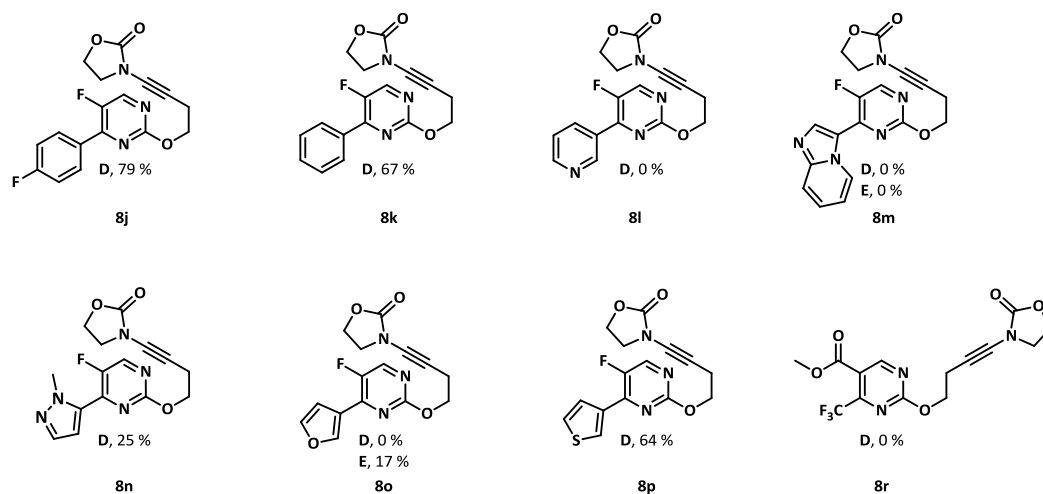


Figure 30

Différents ynamides ont également été synthétisés à partir de **5b** et les fonctions azétidinone (**6s**), 1,1-dioxoisothiazolidine (**6t**) et 3-carboxyméthylindole (**6u**) ont pu être introduites avec des rendements toutefois modestes.

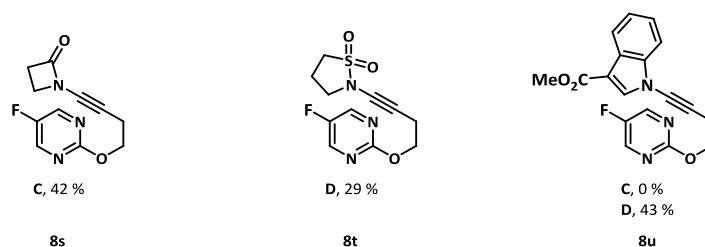


Figure 31

Enfin, la synthèse de **8v** possédant deux fonctions méthoxy s'avère, comme attendu, difficile en raison du motif diméthoxypyrimidine de **5v** et son rendement n'est que de 26 %. Celle de **8w** s'avère tout aussi difficile, en effet le réactif **5u** possède un motif pyrimidine suffisamment pauvre pour que

l'oxazolidinone, en excès, ne vienne effectuer une réaction de substitution électrophile aromatique conduisant à des produits de mono ou di addition de l'oxazolidinone.

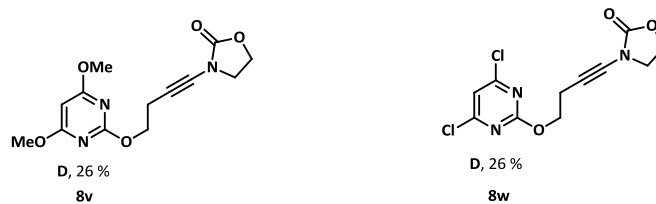


Figure 32

Nous avons ainsi pu montrer que, d'une manière générale, les conditions **D** s'appliquent de manière efficace à nos substrats en dépit du potentiel chélatant du motif pyrimidine.

Si, comme nous avons pu le voir, la formation de l'ynamide est plus difficile dans le cas où la pyrimidine alcyne possède un substituant complexant du cuivre, cette réaction s'effectue en une étape et tolère néanmoins une large gamme de groupements fonctionnels. Ainsi quarante-six ynamides originaux ont pu être synthétisés, la réaction tolérant l'introduction de fonction carbamate, lactame, indole, sultame et sulfonamide.

Une fois ces ynamides en main nous avons cherché à déterminer leur réactivité en séquence de cycloaddition ihDA/rDA en tandem.

## Chapitre 4 : Cycloaddition d'ynamides en séquence ihDA/rDA

Cette réaction de cycloaddition procède en deux temps, tout d'abord une réaction d'hétéro Diels-Alder à demande électronique inverse conduit à la formation d'un intermédiaire tricyclique qui, par une réaction de rétro Diels-Alder conduit à la formation d'une pyridine fusionnée. Une des caractéristiques majeure de cette réaction est l'élimination durant l'étape de rétrocycloaddition de Diels-Alder du nitrile  $R^1CN$  qui selon la régiosélectivité de la réaction peut conduire à la formation d'une molécule d'acide cyanhydrique, un composé extrêmement toxique. Notons toutefois que l'élimination de l'acide cyanhydrique ne pose pas de problème de sécurité, il a en effet été montré que ce composé peut polymériser facilement<sup>99</sup> y compris à des températures élevées.<sup>87</sup> Ce polymère prend l'apparence d'un solide noir ou marron foncé.

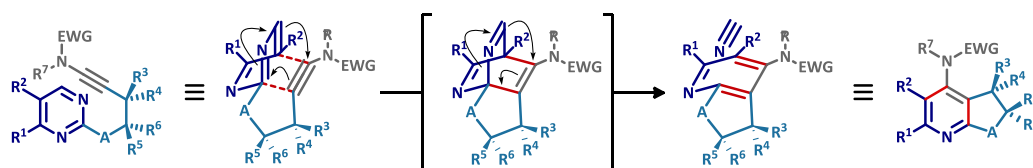


Schéma 87

Avant de détailler l'optimisation de la séquence d'ihDA/rDA en tandem, il est nécessaire de s'intéresser aux travaux effectués par van der Plas lors de leur description de séquence analogue impliquant un alcyne et une pyrimidine.<sup>85,86,90</sup>

Cette réaction requiert une forte énergie d'activation et les températures employées vont de 180 à 210 °C. De plus, les temps de chauffage s'effectuent sur plusieurs jours dans le nitrobenzène, un solvant fortement toxique dont le chauffage à son point d'ébullition durant une si longue période peut présenter n'est pas optimal. Enfin le nitrobenzène possédant un haut point d'ébullition, il n'est pas possible de l'éliminer par distillation sous pression réduite. N'étant pas soluble dans l'eau, il n'est pas non plus possible de l'éliminer par extraction liquide-liquide. Seule la chromatographie permet d'éliminer ce solvant (Schéma 88).

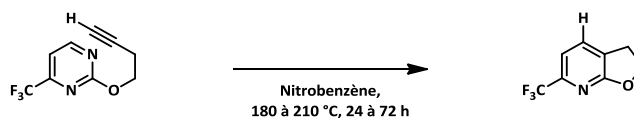


Schéma 88

Plusieurs enjeux apparaissent donc dans cette réaction de cycloaddition. Les conditions réactionnelles devraient être les plus simples possibles à mettre en place et l'utilisation de solvants coûteux et toxiques réduite autant que possible. Les temps de réactions sont aussi un enjeu, des réactions s'effectuant sur plusieurs jours étant peu attractives. Il serait enfin intéressant d'essayer de diminuer la température à laquelle s'effectue la cycloaddition.



D'autre part, il est important que cette séquence ihDA/rDA soit la plus générale possible, et permette d'introduire des motifs privilégiés pour les sciences du vivant, tels que des groupements fluoroalkyles, esters, indoles, aryles, etc.

Enfin la montée en échelle est un point important pour pouvoir fournir de nouveaux squelettes originaux à l'échelle du gramme.


## 1. Optimisation de la séquence ihDA/rDA en tandem

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à l'influence du solvant sur la séquence ihDA/rDA. Le réactif **6b** a été sélectionné comme substrat modèle, la présence du groupement trifluorométhyle permettant de suivre la conversion du produit de départ par RMN du  $^{19}\text{F}$  en plus de la RMN du  $^1\text{H}$ . Nous avons tout d'abord testé notre réaction dans les conditions décrites par van der Plas (Schéma 88). Après 24 heures de chauffage à 210 °C dans le nitrobenzène en tube scellé, une conversion de 80 % et un rendement de 50 % du produit **9b** ont pu être observés (tous deux estimés par RMN du  $^{19}\text{F}$  en utilisant la 2-chloro-4-trifluorométhylpyrimidine comme étalon interne), la réaction menant également à la formation de nombreux autres produits en très faibles quantités (Tableau 1, entrée 1).

Si cette même réaction est effectuée à 180 °C dans le nitrobenzène, après 24 heures la conversion de **6b** est quasi complète mais le rendement estimé par RMN du  $^{19}\text{F}$  n'est encore que de 50 %, la quantité de produits secondaires augmentant par rapport à la réaction effectuée à 210 °C.

En dépit des résultats encourageants observés dans le nitrobenzène, il apparaissait de première priorité de trouver une alternative à ce solvant classé GHS06 (  ) et GHS08 (  ). Son élimination par chromatographie est particulièrement difficile et entraîne une perte de produit de cycloaddition. De plus son chauffage à 210 °C nécessite l'utilisation d'un bain de sable. La température n'étant pas homogène à l'intérieur de celui-ci, les réactions étaient difficilement reproductibles. Afin de pallier à ces différents problèmes nous avons tourné notre attention vers un autre mode de chauffage, le chauffage par micro-ondes. Ce type de chauffage s'est développé durant les vingt dernières années et s'est avéré être très efficace dans bon nombre de séquences réactionnelles, dont les réactions de Diels-Alder.<sup>100</sup>

Cette même réaction a alors été effectuée à 210 °C pendant 30 minutes de chauffage par irradiation micro-onde et nous avons pu observer une conversion de 75 % et un rendement de 40 %, estimés par RMN du  $^{19}\text{F}$  (Tableau 1, entrée 2). L'augmentation du temps de réaction à deux heures permet d'obtenir une conversion presque complète mais ne permet d'augmenter le rendement estimé que de 10 %, suggérant une stabilité médiocre du produit de cycloaddition à haute température dans le temps (Tableau 1, entrée 3). Ceci montre que le chauffage par irradiation micro-onde permet d'obtenir des résultats comparables à ceux obtenus par chauffage classique mais en des temps beaucoup plus courts. Forts de ce résultat prometteur, nous avons alors cherché à trouver un solvant alternatif au nitrobenzène. Plusieurs solvants à haut point d'ébullition et adaptés à l'irradiation micro-ondes ont été testés (chlorobenzène, trifluorotoluène, *N,N*-diméthylacétamide, *N*-méthylpyrrolidone, diméthylpropylène urée, diméthylsulfoxyde, benzonitrile et sulfolane). Les deux seuls solvants donnant des résultats intéressants sont le benzonitrile, menant à un rendement estimé par RMN du  $^{19}\text{F}$  de 54 % et le sulfolane donnant un rendement isolé de 61 %, et ceci avec la formation minoritaire de produits secondaires trop importante (Tableau 1, entrées 4 et 5).

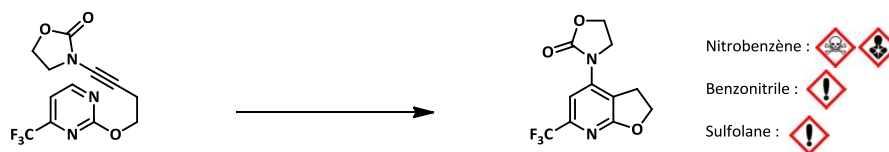
Nous avons tenté à ce stade d'augmenter la conversion de **3b** en prolongeant les temps de chauffage par micro-ondes en employant tout d'abord le benzonitrile classé GHS07 (  ). En effet l'emploi de



celui-ci conduit à une réaction sans formation d'aucun produit secondaire. Cependant après une heure de chauffage à 210 °C la conversion observée de **3b** est de 74 % qui reste la même après deux heures de chauffage à la même température. La conversion semble donc atteindre un palier d'environ 75 % dans le benzonitrile. Nous avons alors cherché à employer différents additifs afin d'améliorer la conversion (LiBr, LiCl, Zn(OTf)<sub>2</sub>, Sc(OTf)<sub>3</sub>, Cu(OTf)<sub>2</sub>, InCl<sub>3</sub>, ZnBr<sub>2</sub>, APTS, PPTS, DOWEX, MgO, TiO<sub>2</sub>, KPF<sub>6</sub>, NaBF<sub>4</sub>, Aliquat 336, H<sub>2</sub>O, CuCN, 20 mol% dans chaque cas) mais nous n'avons constaté dans le meilleur des cas qu'un effet nul de ces additifs et dans le pire des cas qu'une dégradation complète du produit de départ (Tableau 1, entrées 6 à 8). Ceci est néanmoins rationalisable, l'ynamide étant le partenaire électroniquement riche, un acide (de Lewis ou de Brønsted) interagira préférentiellement avec l'ynamide, diminuant ainsi sa densité électronique, et par conséquent sa réactivité en séquence ihDA/rDA.

Nous avons alors tourné notre attention vers le sulfolane. Ce solvant possède l'avantage d'être soluble dans l'eau et peu soluble dans le méthyl *tert*-butyl éther, ce qui le rend éliminable par simple extraction liquide-liquide plutôt que par chromatographie comme pour le benzonitrile et le nitrobenzène (Tableau 1, entrée 9). De plus, ce solvant, classé GHS07 comme le benzonitrile, est bien moins toxique que le nitrobenzène. Il possède un effet cytotoxique fort (1.9 g/kg chez le rat) mais avec une très faible pénétration de l'épiderme (0.2 [mg/(m<sup>2</sup>/h)]<sup>101</sup>). Enfin ce solvant possède une température d'ébullition très élevée (285 °C) et une constante diélectrique importante ( $\epsilon = 44$ ) ce qui permet d'effectuer un chauffage rapide et efficace par irradiation micro-ondes.

Dans ce solvant, le temps de réaction est allongé à 60 minutes afin d'augmenter la conversion, le rendement estimé reste inchangé; ce dernier diminue même légèrement si la réaction est conduite pendant deux heures (Tableau 1, entrées 10 et 11). Ceci suggère que le produit de cycloaddition ne serait pas stable de manière prolongée dans le temps à 210 °C. Nous donc cherché à augmenter la température tout en diminuant les temps de réaction. A 225 °C, il faut 45 minutes pour obtenir une conversion complète (Tableau 1, entrée 12) et seulement 2 minutes à 240 °C (Tableau 1, entrée 13) mais les rendements alors ne dépassent pas 56 %. En revanche si la réaction est conduite à 255 °C pendant une minute, une conversion quasi complète est observée avec un rendement estimé de 65 % et isolé de 60 % (Tableau 1, entrée 14).



n°	Solvant	t (min)	T (°C)	Conversion (%)	Rendement (%) <sup>a</sup>
1	PhNO <sub>2</sub>	24 h	210	80	50
2	PhNO <sub>2</sub>	30	210	75	40
3	PhNO <sub>2</sub>	120	210	95	50
4	PhCl, PhCF <sub>3</sub> , DMSO, NMP, DMAc, DMPU	30	210	0 à 45	0 à 40
5	PhCN	30	210	54	54
6	PhCN	60	210	74	74
7	PhCN <sup>c</sup>	120	210	76	76
8	PhCN	30	210	33 à 100	0 à 40 <sup>b</sup>
9	Sulfolane	30	210	85	61 (60) <sup>c</sup>
10	Sulfolane	60	210	90	60
11	Sulfolane	120	210	> 99	54
12	Sulfolane	45	225	> 99	56
13	Sulfolane	2	240	81	60
14	Sulfolane	1	255	95	65 (60) <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Rendements estimés par RMN du <sup>19</sup>F avec la 2-chloro-4-trifluoropyrimidine comme étalon interne; <sup>b</sup> Additifs testés : LiBr, LiCl, Zn(OTf)<sub>2</sub>, Sc(OTf)<sub>3</sub>, Cu(OTf)<sub>2</sub>, InCl<sub>3</sub>, ZnBr<sub>2</sub>, APTS, PPTS, DOWEX, MgO, TiO<sub>2</sub>, KPF<sub>6</sub>, NaBF<sub>4</sub>, Aliquat 336, H<sub>2</sub>O, CuCN; <sup>c</sup> rendements isolés

Tableau 1

Il est également nécessaire de mentionner que cette réaction requiert des conditions préférentiellement anhydres. Si des traces d'eau sont présentes dans le solvant, il pourrait se former le produit d'hydratation de l'ynamide **6b** (Schéma 89).

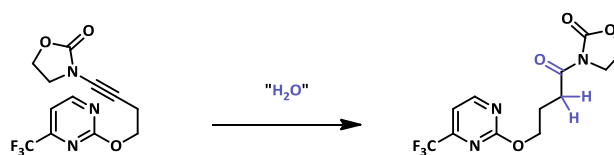


Schéma 89

Pour résoudre ce problème, le sulfolane est séché sur tamis moléculaires en poudre (4 Å). Cette suspension est utilisée directement sans filtration ni dégazage, ce dernier s'étant révélé sans influence sur la réaction.

Cette optimisation de la séquence de cycloaddition nous a donc permis d'identifier deux conditions réactionnelles différentes (Schéma 90). Toutes deux requièrent des températures élevées mais facilement atteignables par chauffage micro-ondes. De plus le sulfolane possédant un moment dipolaire élevé, son chauffage par micro-ondes permet d'atteindre des températures élevées très

rapidement, les temps de rampe nécessaires pour atteindre la température de réaction sont ainsi négligeables par rapport au temps de réaction.

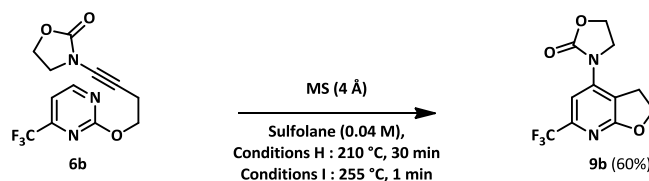


Schéma 90

## 2. Cycloaddition de pyrimidines substituées en position C4

La cycloaddition du réactif **6a** possédant un motif pyrimidine non substitué s'est avérée non fructueuse, aussi bien après l'application des conditions **H** que des conditions **I**. Si l'on compare ces résultats à ceux obtenus pour la synthèse de **9b**, on peut en déduire que la séquence ihDA/rDA en tandem requiert un azadiène fortement appauvri en électrons. Le groupement trifluorométhyle remplit parfaitement ce rôle ayant un fort effet inductif attracteur sur le cycle hétéroaromatique. Quant à la nature de l'ynamide, elle joue également une part importante dans la réactivité de celui-ci. En effet avec des ynamides électroniquement riches tels que l'oxazolidinone ou l'azétidinone de bons résultats sont obtenus (**9b**, 60 % et **9c**, 65 %), tandis qu'avec un ynamide un peu plus appauvri électroniquement comme avec une fonction indole, le rendement obtenu est légèrement moins bon (**9d**, 49 %). De plus, il faut mentionner que la réaction conduisant de **6h** vers **9d** s'effectue nettement moins bien dans les conditions **I**, où une dégradation très marquée du réactif de départ est observée (Schéma 89).

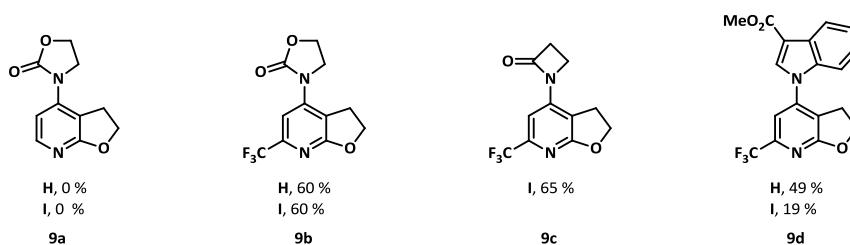
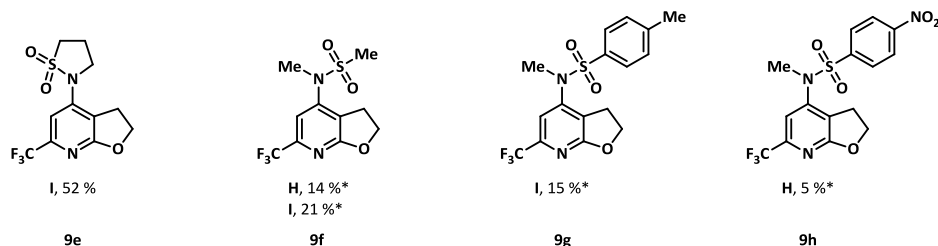


Figure 33

La pyrimidine formée **9e** est obtenue avec un rendement moyen, tout comme **9d**, probablement du fait de l'appauvrissement électronique de l'ynamide. Cet effet est encore plus fort pour les fonctions sulfonamides acycliques. En effet plus l'ynamide est appauvri électroniquement par la fonction sulfone et moins la réaction de cycloaddition est prompte à s'effectuer, l'exposition à de hautes températures des réactifs **6l**, **6m** et **6n** conduisant à leur dégradation plus rapidement qu'à la formation des produits **9f**, **9g** et **9h**. Ceci est en accord avec le mécanisme d'une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse (Figure 34).

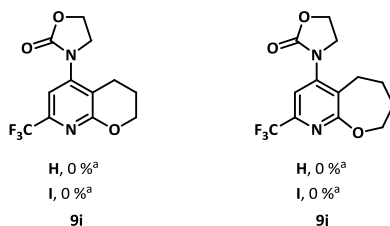
La nature de l'ynamide joue donc un rôle crucial dans la séquence d'ihDA/rDA, sa richesse électronique étant aussi importante que la déficience électronique de la pyrimidine.



\* Rendement estimé par RMN

Figure 34

Nous avons par la suite cherché à déterminer quelle pouvait être l'influence de la longueur du lien entre l'ynamide et la pyrimidine sur la réaction de cycloaddition. En effet, il pourrait être particulièrement intéressant d'obtenir un accès à des aminopyranopyridines ou des aminooxépanopyridines. Néanmoins l'application aussi bien des conditions **H** que des conditions **I** ne conduit pas à la formation des produits **9i** ou **9j**, ceci pouvant être expliqué par la plus forte liberté conformationnelle donnée au lien entre l'ynamide et la pyrimidine, réduisant ainsi la probabilité de rencontre des deux partenaires. Comme très peu de dégradation des produits de départ est alors observée avec ces deux conditions, nous avons cherché à donner à la réaction plus d'énergie afin de franchir la barrière d'activation de l'étape d'ihDA. Cependant aussi bien à 270 °C qu'à 285 °C les produits **9i** et **9j** ne sont pas observés et ces réactions conduisent à des mélanges complexes de produits par dégradation (Figure 35).



<sup>a</sup> Résultat identique de 210 à 270 °C, de 1 à 60 mn de chauffage (C = 0.04 M)

Figure 35

Cette différence de réactivité dans la séquence ihDA/rDA entre la formation d'un cycle à cinq chaînons et celle d'un cycle à six chaînons n'est pas inconnue. En effet elle a été rapportée par Taylor<sup>102</sup> lors de cycloadditions intramoléculaires entre des 1,2,4-triazines et des alcynes et peut être attribuée à la forte perte de gain entropique pour des liens entre le diène et le diénophile possédant plus de trois atomes.<sup>103</sup>

Afin de gagner en réactivité lors de cette séquence d'ihDA/rDA nous avons donc imaginé de restreindre la liberté conformationnelle du lien entre l'ynamide. Pour restreindre cette liberté conformationnelle, nous avons utilisé un lien cyclique entre l'ynamide et la pyrimidine. Dans ce cas, nous avons en effet pu noter un fort effet d'activation. En effet des bons rendements sont obtenus pour la formation des produits **9k** (88 %) et **9l** (78%) à partir de réactifs comportant un lien cyclique à six chaînons. Il est à noter néanmoins que la formation de ces produits doit s'effectuer à 210 °C et nécessite une heure de réaction.

En ce qui concerne la formation de **9m**, celle-ci est beaucoup plus lente du fait de la géométrie imposée par son lien cyclique à cinq chaînons qui éloigne fortement les deux partenaires de la cycloaddition et seulement 10 % de rendement est obtenu après cinq heures de réaction à 210 °C. (Figure 36).

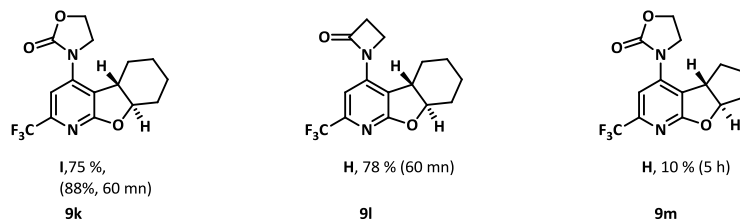


Figure 36

Dans le même esprit, nous avons cherché à tirer parti de la restriction conformationnelle qui devrait être apportée par la présence d'un cycle spiro sur le lien entre la pyrimidine et l'ynamide par effet Thorpe-Ingold. Si l'effet d'activation avec un cycle spirocyclohexyle est faible, le rendement pour la formation de **9n** étant de 64 %, il est en revanche très fort lors de la présence d'un cycle spirocyclobutyle. En effet le produit **9o** est obtenu avec un excellent rendement aussi bien dans les conditions **H** que dans les conditions **I**, mais cet effet est d'autant plus flagrant lors de la cycloaddition des réactifs **7k** et **7l**. Les rendements obtenus pour **9p** et **9q** sont eux aussi excellents (respectivement 92 % et 84 %) ce qui est à rapprocher de ceux obtenus sans la présence de la fonction spirocyclobutyle lors de la formation de **9d** (49 %) et **9f** (21 %). Ceci illustre l'importance de la nature du lien entre l'ynamide et la pyrimidine et permet de contrebalancer les effets électroniques réduisant de manière significative la réactivité de la séquence d'ihDA/rDA. Enfin il faut également souligner que si, à 210 °C, une heure de réaction est nécessaire pour obtenir une conversion complète avec de meilleurs rendements conditions **H** lors de la formation de **9p** et **9q**, seules trente secondes de réaction dans les conditions **I** sont nécessaires pour obtenir une conversion complète des réactifs de départ, ce qui illustre encore le gain de réactivité fourni par le cycle spirocyclobutyle (Figure 37).

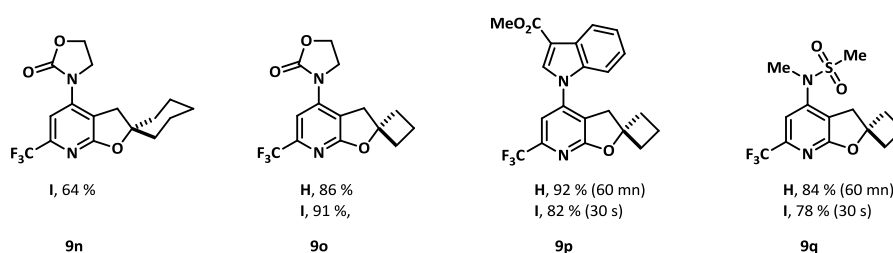


Figure 37

Ces résultats sont à mettre en perspective avec ceux obtenus lors de l'introduction d'alcools secondaires dans les conditions **B** (Schéma 91). En effet, après trois heures de chauffage par irradiation micro-onde à 130 °C dans le tétrahydrofurane, les produits de substitution nucléophile aromatique subissent consécutivement une séquence ihDA/rDA entre l'alcyne et la pyrimidine pour conduire à des pyridines fusionnées tricycliques. Cet effet n'est pas observé dans le cas de l'introduction de l'alcool homopropargylique et le produit **5b'** ne se forme pas. En revanche dans le

cas de l'introduction d'un alcool de type cyclohexanol ou phénol, il se forme 10 % du produit de cycloaddition **3f'**, 73 % du produit **5i'** et 37 % du produit **3p'**. Ceci nous montre à quel point la séquence d'ihDA/rDA est efficace pour peu qu'elle soit favorisée électroniquement et stériquement. Nous n'avons pas poussé plus avant les investigations dans cette voie mais qui pourrait s'avérer néanmoins intéressante dans le but d'obtenir des pyridines fusionnées en une seule étape domino (Schéma 91).

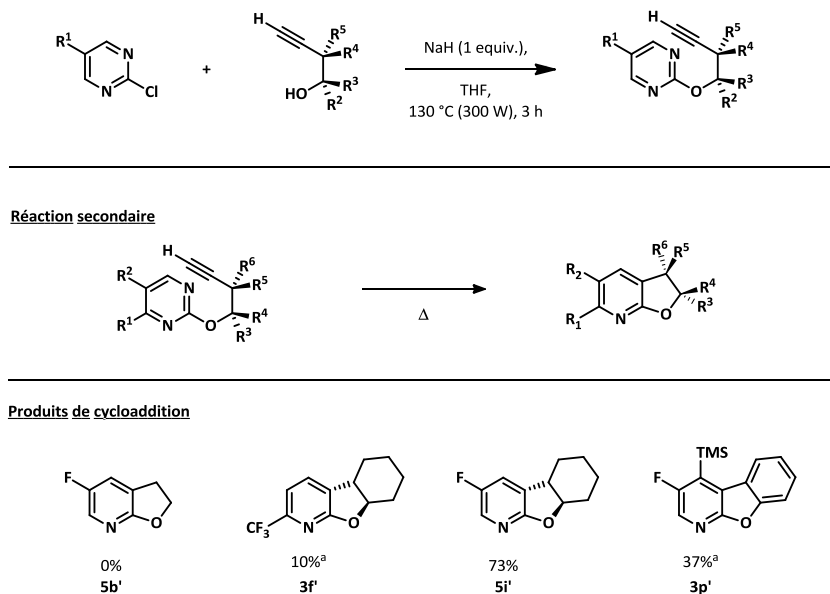


Schéma 91

Afin d'apporter de la diversité moléculaire et d'autres points de fonctionnalisation tardive aux cycles spirocyclobutyles nous avons par la suite cherché à utiliser des cycles spiro oxétanes et spiro-azétidines. Cependant ces produits s'avèrent plus sensibles du fait de l'introduction d'hétéroatomes, le produit **9r** est obtenu avec un faible rendement de 19 % dans les conditions **H** (Figure 38). De même le produit **9s** n'est pas observé, en revanche après seulement trente secondes de chauffage à 255 °C **7n** est entièrement converti. Il est raisonnable de supposer qu'en raison de sa sensibilité thermique, le groupement carbamate de *tert*-butyle subit une réaction de décarboxylation quasi immédiate qui entraîne la dégradation complète du réactif de départ. Un groupement acétyle a par la suite été substitué au groupement carbamate de méthyle mais malgré cela, nous observons en grande majorité une dégradation de **7o**, le produit **9t** n'étant obtenu qu'avec un rendement de 16 %. Cependant, comme nous avons pu le voir précédemment, ces groupements spirocycliques apportent énormément en terme de réactivité et il serait intéressant d'évaluer les produits **7m** et **7o** en cycloaddition à des températures plus basses afin de prévenir leur dégradation. Cependant ces produits étant difficiles à préparer, nous n'avons pas encore eu l'opportunité de tester cette hypothèse (Figure 38).

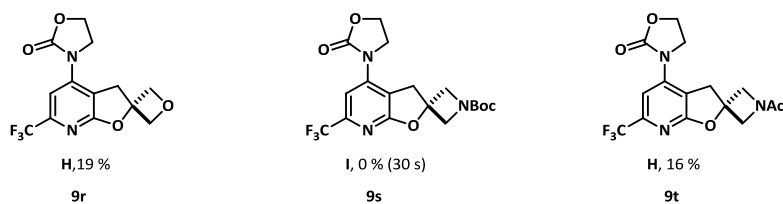


Figure 38

Si la réaction de cycloaddition est effectuée dans les conditions **I** sur une pyrimidine électroniquement riche telle que **7p** la réaction ne fonctionne pas du tout et **9u** n'est pas obtenu tout comme dans le cas de **9a** (Figure 39). Encore une fois, à cette température, si la cycloaddition n'est pas favorisée, le réactif de départ se dégrade rapidement et conduit à un mélange complexe de produits.

Si l'oxygène en position  $\alpha$  du carbone  $C_2$  de la pyrimidine est remplacé par un atome d'azote dans le but de conduire à la formation d'une pyrrolidinopyridine fusionnée, la réaction est très efficace et le produit **9v** est obtenu avec un rendement de 93 %. Cette augmentation de la réactivité peut être expliquée par plusieurs facteurs. D'une part, la fonction amide apporte une restriction conformationnelle qui est peu présente dans le cas d'un lien possédant un atome d'oxygène. De plus toujours à la différence de l'atome d'oxygène, la fonction *N*-acétyle exerce un effet électronique attracteur sur la pyrimidine ce qui favorise également la réaction. L'introduction de cette fonction permet donc de fortement favoriser la réaction de cycloaddition par effets stérique et électronique. De plus, cet atome d'azote permet une fonctionnalisation ultérieure du produit de cycloaddition après sa déprotection. Dans notre cas, seul le groupement acétyle a été testé pour la protection de l'atome d'azote en raison de sa stabilité thermique mais il serait intéressant d'en envisager d'autre comme des carbamates et des sulfonamides.

Dans le cas de la formation de **9w**, le rendement est plus limité que pour **9v**, sans que la présence plus importante de produits secondaires ait pu être rationalisée. Néanmoins, il est à mentionner que cette réaction a uniquement été testée dans les conditions **I**, et il est possible qu'à plus basse température la proportion de produits secondaires soit plus faible, comme cela a été observé plusieurs fois au cours de nos travaux.

Enfin, l'atome d'oxygène du lien entre l'ynamide et la pyrimidine peut être remplacé par un atome de soufre dans le but de former une dihydrothiényopyridine fusionnée. Le produit de cycloaddition **9x** est obtenu avec un rendement de 71 % dans les conditions **I** après deux minutes de chauffage (Figure 39).

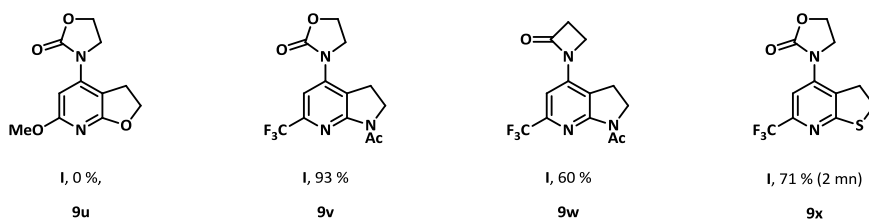
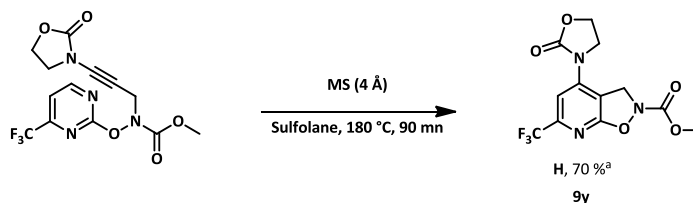


Figure 39

Nous avons également cherché à déterminer si le lien entre la pyrimidine et l'ynamide peut tolérer plusieurs hétéroatomes afin de conduire à des motifs de type isoxazolidinopyridine **9y** fusionnée ou pyrazolidinopyridine fusionnée. Par manque de temps et en raison de la difficulté de synthétiser les réactifs de départ, seule la formation de l'isoxazolidinopyridine a été étudiée (Schéma 92). Nous nous sommes aperçus qu'aussi bien dans les conditions **H** que dans les conditions **I**, le réactif **7x** se dégradait rapidement, ceci probablement dû à l'instabilité de la liaison entre l'atome d'azote et l'atome d'oxygène. Nous avons alors cherché à diminuer la température, la conversion de **7x** est faible à 150 °C et presque totale à 180 °C après 90 mn de chauffage. Le rendement estimé par RMN du <sup>19</sup>F. Cependant suite à des problèmes de purification et à une quantité de produit de départ limitée, nous n'avons pour l'instant pas pu obtenir un rendement isolé de plus de 14 %. Néanmoins la formation de ce composé reste à optimiser en raison de sa structure originale et de ses potentielles applications.



<sup>a</sup> Estimation par RMN du <sup>19</sup>F avec la 2-chloro-4-trifluorométhylpyrimidine comme étalon interne

Schéma 92

### 3. Cycloaddition de pyrimidines substituées en position C5

Nous nous sommes par la suite intéressés à l'influence des substituants de la position C<sub>5</sub> de la pyrimidine. Dans le cas où cette position est substituée par un groupement trifluorométhyle le rendement obtenu pour la pyridine **10a** est de seulement 11 %. Ce rendement est à mettre en relief avec celui obtenu pour la pyridine **9b** qui est de 60 %, une différence de rendement de près de 50 % est donc observée. Néanmoins si l'on considère l'encombrement stérique apporté par un groupement trifluorométhyle (isostère d'une fonction isopropyle), il est possible d'imaginer qu'une répulsion stérique entre la fonction oxazolidinone et la fonction trifluorométhyle inhibe la réaction.



Si la position C<sub>5</sub> de la pyrimidine est cette fois substituée par un atome de fluor (possédant un fort effet inductif attracteur et un faible rayon de van der Waals) un rendement de 71 % est observé pour la pyridine **10b** dans les conditions I. Par ailleurs si l'atome de fluor est remplacé par un autre halogène tel qu'un atome de chlore ou de brome, la cycloaddition est là encore fortement inhibée. Ces deux halogènes possédant des rayons de van der Waals plus importants que celui de l'atome de fluor, la répulsion stérique entre ces atomes et l'oxazolidinone pourrait expliquer ces rendements très faibles ou nuls.

Nous avons alors cherché à utiliser un groupement cyano, électroattracteur et peu encombrant. Néanmoins le produit **10e** n'est pas observé ni dans les conditions H ni dans les conditions I. Enfin le produit de cycloaddition de **10f** n'est pas observé, sa formation étant défavorisée autant électroniquement que stériquement.

Il apparaît donc que la substitution de la position C<sub>5</sub> de la pyrimidine joue également un rôle crucial dans la réactivité de la séquence ihDA/rDA en tandem. Les groupements fonctionnels volumineux ne sont pas tolérés, qu'ils soient plans ou ramifiés, seul l'atome de fluor semble être toléré à cette position en raison de son faible rayon de van der Waals et de sa forte électro-négativité (Figure 40).

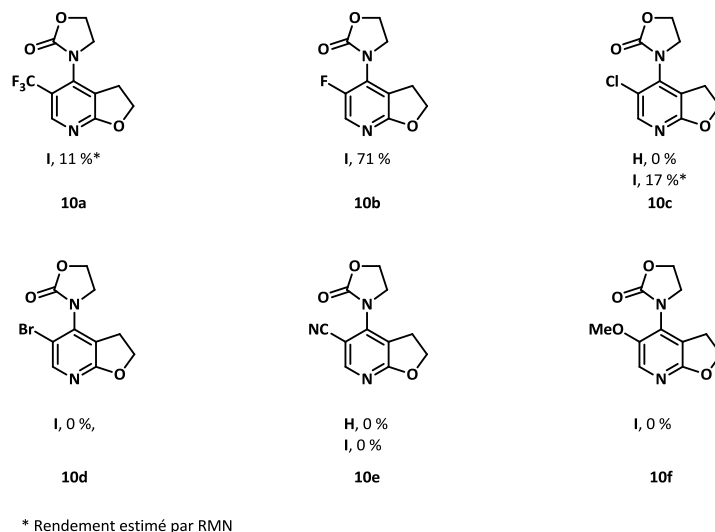


Figure 40

Le volume des 5-R-pyrimidines (R = H, F, Cl, CN, Br, OMe, CF<sub>3</sub>) a été également calculé pour déterminer l'encombrement apporté par chacun des substituants fonctionnalisant la position C5. Il apparaît que la différence de volume apporté par un atome de fluor comparé à celui apporté par un atome d'hydrogène est relativement faible. En revanche le volume apporté par un atome de chlore et d'autres groupements plus volumineux (CN, Br, OMe, CF<sub>3</sub>) est significatif et permet d'expliquer la gêne stérique entre le substituant de la position C5 de la pyrimidine et la fonction ynamide durant l'étape d'hétéro Diels-Alder (Figure 41). Dans le cas du composé **9a**, l'absence de réactivité est due à un effet électronique et non stérique.

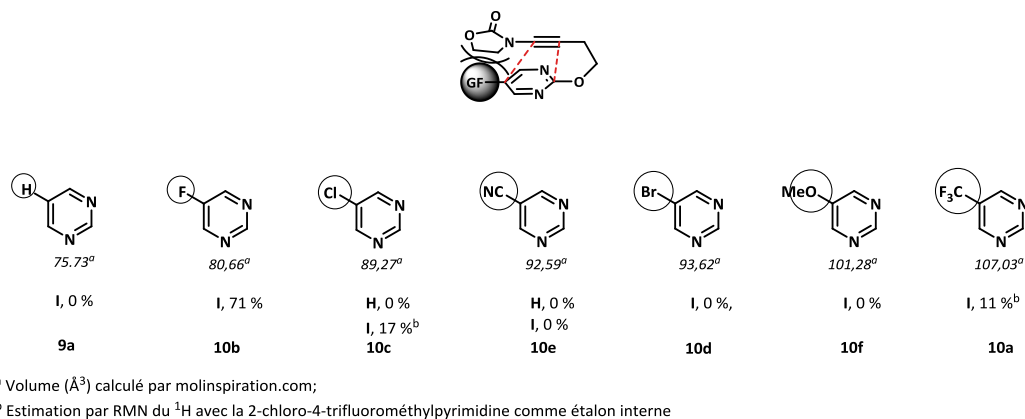


Figure 41

Afin de vérifier l'influence du paramètre stérique en position C5 de la pyrimidine, sur la séquence ihDA/rDA en tandem, nous avons effectué la réaction de cycloaddition sur les alcynes **3b** et **5c**. Si un biais est induit en faisant intervenir un alcyne plutôt qu'un ynamide, cela permet néanmoins d'évaluer la part de l'influence de l'électronique et de celle du stérique. Lorsque les conditions I sont appliquées au réactif **3b**, le produit de cycloaddition **3b'** est obtenu avec un rendement de 80 %. Ceci suggère que la présence du groupement aminé sur la triple liaison apporte un encombrement stérique important qui défavorise la cycloaddition. De plus si les conditions I sont appliquées au réactif **5c**, le rendement obtenu pour la pyridine **5c'** est de 95 %. La présence d'un groupement électroattracteur sur la position C<sub>5</sub> de la pyrimidine favorise donc grandement la réactivité (Schéma 93).

Ces deux éléments réunis tendent donc à montrer que le manque de réactivité observé pour la synthèse des pyridines **10a**, **10c**, **10d** et **10e** est probablement expliqué par une répulsion stérique entre le substituant de la position C<sub>5</sub> de la pyrimidine et l'ynamide.

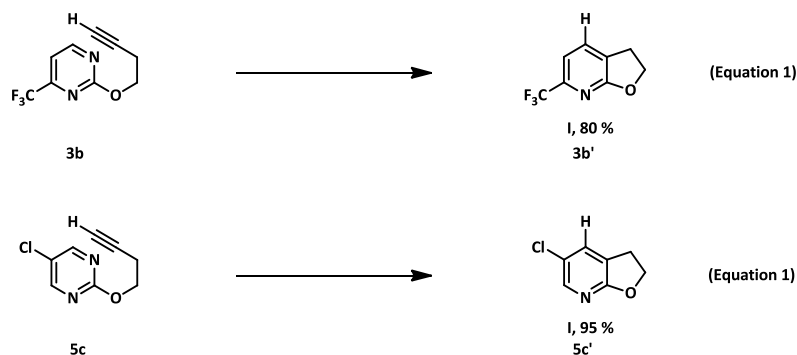


Schéma 93

Tout comme dans le cas de la synthèse du cycloadduit **9k** (Figure 36), celle de **10g** s'effectue de façon très efficace grâce à la présence du lien cyclique entre la pyrimidine et l'ynamide et un rendement de 95 % est obtenu dans les conditions H, une heure de chauffage étant néanmoins nécessaire (Figure

42). L'influence de ce lien cyclique sur la réactivité d'une pyrimidine possédant une position C<sub>5</sub> fortement encombrée n'a pas été testée par manque de temps.

De plus la variation de l'ynamide est également possible avec un motif 5-fluoropyrimidine en tant que second partenaire de cycloaddition. En effet de bons rendements sont obtenus pour les synthèses des pyridines **10h** (90 %) et **10i** (54 %). En revanche dans le cas du sultame **6t**, la cycloaddition conduit à un mélange complexe de produits. Ceci pourrait être dû au plus fort encombrement stérique apporté par l'isothiazolidine-1,1-dioxyde qui interagit alors avec l'atome de fluor en dépit de son faible rayon de van der Waals (Figure 42).

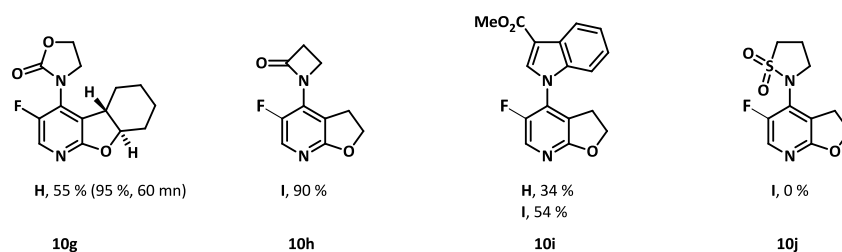


Figure 42

#### 4. Cycloaddition de pyrimidines substituées en position C4 et C5

Nous avons pu voir précédemment qu'il était possible de fonctionnaliser le lien entre la pyrimidine et l'ynamide afin d'apporter de la diversité moléculaire aux pyrimidines synthétisées. Nous avons établi que la séquence ihDA/rDA en tandem nécessitait une pyrimidine électroniquement pauvre, dont la position C<sub>5</sub> ne soit pas encombrée et dont la position C<sub>4</sub> ne soit pas fonctionnalisée par un bon groupement partant. Nous avons donc cherché à étudier quelle était la tolérance des conditions **H** ou **I** vis-à-vis de divers hétérocycles portés par la pyrimidine. La présence d'un cycle aromatique dans le cas des réactifs **8k** et **8l** améliore la réactivité, ceux-ci appauvrissant électroniquement un peu plus la pyrimidine. En effet de meilleurs rendements sont obtenus pour les synthèses de **10k** (72 %) et **10l** (82 %) par rapport à celui obtenu lors de la synthèse de **10b** à partir de **8b** (Schéma 94).

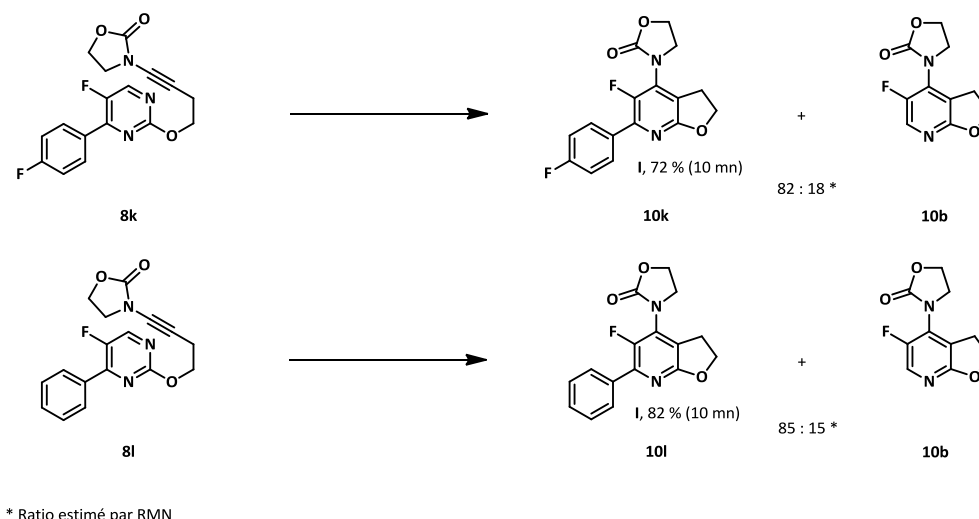


Schéma 94

Il est nécessaire de mentionner que lors des cycloadditions de **8k** et **8l** il se forme des traces de produit **10b**. Il y a donc compétition entre le départ d'une molécule de benzonitrile ou de *para*-fluorobenzonitrile et le départ d'une molécule d'acide cyanhydrique lors de l'étape de rétrocycloaddition de Diels-Alder (Schéma 95). L'élimination de l'acide cyanhydrique reste cependant très favorisée, cette compétition sera abordée dans le chapitre consacré à l'étude théorique de ce mécanisme par calcul DFT.

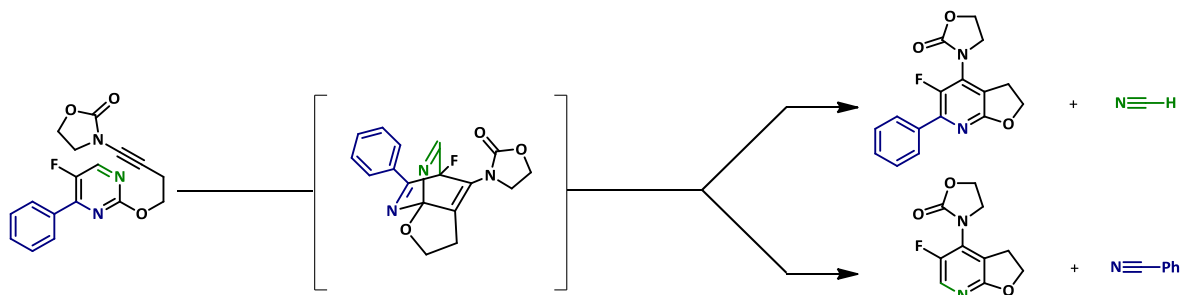


Schéma 95

Plusieurs hétérocycles fonctionnalisant la position C<sub>4</sub> ont également été testés. Cependant les fonctions furyle et méthylpyrazole ne sont pas tolérées dans les conditions I et un mélange complexe de produits est observé lors de l'exposition de **8n** et **8o** à ces conditions. En revanche, la fonction thiophène est, elle, bien tolérée et l'exposition de **8p** aux conditions I permet l'obtention de **10o** avec un rendement de 72%. Dans ce cas la formation de produit **10b** par élimination d'une molécule de 3-éthynylthiophène lors de l'étape de rétrocycloaddition de Diels-Alder n'est pas observée (Figure 43).

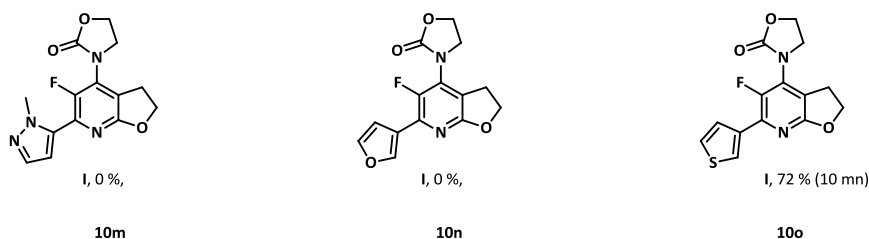


Figure 43

## 5. Cycloaddition de pyrimidines substituées en position C4 et C6

Pour terminer cette étude sur l'influence des substituants de la pyrimidine dans la séquence d'ihDA/rDA en tandem, non nous sommes penchés sur la réactivité des pyrimidines 4,6-disubstituées. Il est nécessaire que le motif pyrimidine soit symétrique afin d'éviter des phénomènes de compétition lors de l'élimination pendant l'étape de rDA. Sans surprise, l'exposition du réactif **8w** aux conditions **I** ne conduit pas à la formation de **10p**, la diméthoxypyrimidine étant trop riche électroniquement pour subir la réaction de cycloaddition et conduit à la formation d'un mélange complexe de produits (Schéma 96).

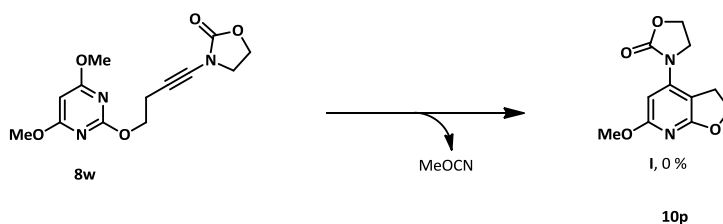


Schéma 96

En revanche, le cas de la cycloaddition de **8x** est plus pertinent. En effet comme nous avons pu le voir précédemment, la séquence d'ihDA/rDA fonctionne mieux sur les pyrimidines très pauvres électroniquement, le motif 4,6-dichloropyrimidine semblerait ainsi être un partenaire de choix pour la réaction de cycloaddition. Néanmoins le produit **10q** n'est obtenu qu'avec un rendement de 21 %. Cependant l'étape de rDA élimine une molécule de chloroacétonitrile plutôt qu'une molécule d'acide cyanhydrique, le départ de ce dernier étant largement favorisé par l'effet entropique associé à sa polymérisation. L'étape d'élimination du chloroacétonitrile ne s'effectuant pas de manière aussi efficace, l'étape de rDA s'effectue moins vite et l'intermédiaire tricyclique formé pendant l'étape d'ihDA se dégrade en raison de la forte température du milieu réactionnel. Il semble donc que l'élimination d'une molécule d'acide cyanhydrique soit nécessaire pour que la séquence ihDA/rDA en tandem s'effectue efficacement (Schéma 97).

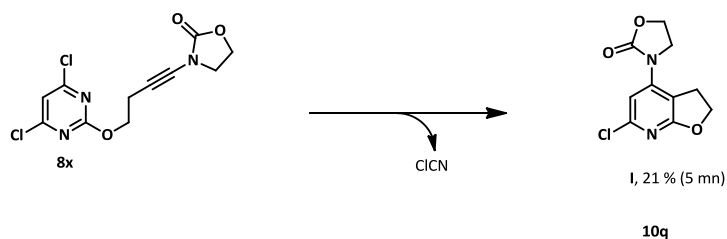


Schéma 97

## 6. Conclusion

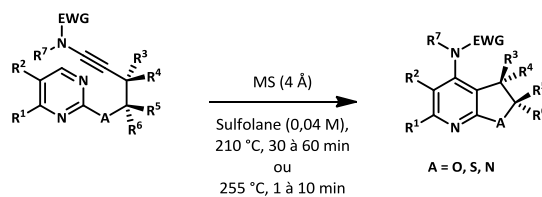
Forts de ces observations, nous avons pu déterminer que plusieurs facteurs influençaient la séquence ihDA/rDA en tandem impliquant une pyrimidine et un ynamide de manière intramoléculaire.

Tout d'abord, les effets électroniques jouent une part importante dans la réactivité de la séquence. La pyrimidine se doit d'être la plus pauvre possible électroniquement et l'ynamide le plus riche possible. Les substituants des deux partenaires influencent donc grandement la réactivité de cette séquence, en plus que de fournir de la diversité moléculaire aux pyrimidines fusionnées formées.

Mais, les effets stériques jouent également une part importante dans cette séquence et ce à différents niveaux. Les deux partenaires de la cycloaddition ne doivent pas être trop encombrés stériquement, ce qui limite la variation des substituants de la position C<sub>5</sub> de la pyrimidine. De plus la liberté conformationnelle du lien entre la pyrimidine et l'ynamide influence de manière importante la réactivité, empêchant la formation de cycles fusionnés de plus de cinq chaînons. Néanmoins la restriction conformationnelle de ce lien par l'ajout de cycles spiro ou par l'utilisation d'un lien cyclique permet une bonne amélioration de la réactivité de la séquence.

Enfin cette réaction nécessite que la position C<sub>6</sub> de la pyrimidine soit substituée par un atome d'hydrogène afin que l'étape de rDA puisse éliminer une molécule d'acide cyanhydrique dont le départ est fortement favorisé en comparaison de l'élimination de n'importe quel autre nitrile.

Nous avons ainsi pu mettre au point des conditions de cycloaddition efficaces en utilisant un solvant peu coûteux, peu toxique et facilement éliminable de par sa solubilité dans l'eau. L'emploi du micro-onde pour réaliser le chauffage s'est révélé être très efficace et les temps de réactions ont pu être diminués à une heure maximum. Cependant cette réaction est dépendante du chauffage par micro-ondes, il est difficile de l'adapter sur de larges quantités en une seule réaction. Néanmoins cette séquence requiert toujours des températures élevées même si des résultats encourageants tendent à montrer que l'énergie d'activation est moins élevée avec des systèmes dont la liberté conformationnelle est fortement réduite. (Schéma 98).



- 1- Forte influence de la densité électronique de la pyrimidine
  - Fonctionne avec des pyrimidines appauvries électroniquement
  - Ne fonctionne pas avec des pyrimidines électroniquement riches ou non-substituées
- 2- Influence importante de la densité électronique de l'ynamide
  - (les ynamides électroniquement riches sont plus réactifs que électroniquement pauvres)
- 3- Réaction plus efficace grâce à la diminution de la liberté conformationnelle du lien entre la pyrimidine et l'ynamide
- 4- Forte influence de l'encombrement de la position C5
- 5- Tolérance de divers groupements fonctionnels sur la position C4
- 6- Bonne régiosélectivité lors de l'étape de rDA, l'élimination de l'acide cyanhydrique est très favorisé
- 7- Mauvaise réactivité pour les substrats éliminant un autre nitrile que l'acide cyanhydrique

Schéma 98

Dans quelques cas les pyridines sont des solides cristallins et une analyse par diffraction des rayons X a permis de déterminer sans ambiguïtés la structure des produits **9p** et **10i** (Figure 44).

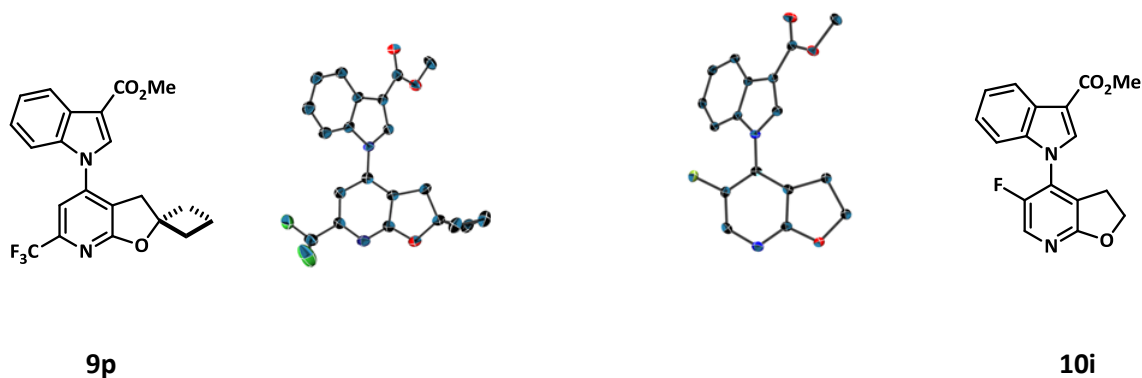


Figure 44

Au total trente aminopyridines fusionnées originales ont pu être synthétisées grâce à ces conditions. Rappelons que la polymérisation de l'acide cyanhydrique en milieu fermé (réacteur micro-ondes) rend son dégagement non-dangereux et son élimination facile lors de l'extraction liquide-liquide visant à éliminer le sulfolane. Une précipitation suivie d'une filtration pourrait également être envisagée (Figure 45).

Une limitation de cette méthode, en plus de la température élevée qu'elle implique et de la diversité limitée des substituants de la pyrimidine, est l'échelle sur laquelle cette réaction peut être conduite. En effet, les systèmes de chauffage par irradiations micro-onde, bien que de plus en plus performants, ne permettent des réactions qu'à l'échelle de la millimole et sont donc limités à un usage exploratoire en méthode de synthèse. Nous nous attachés à remédier à ce problème et les solutions apportées sont abordées au chapitre suivant.

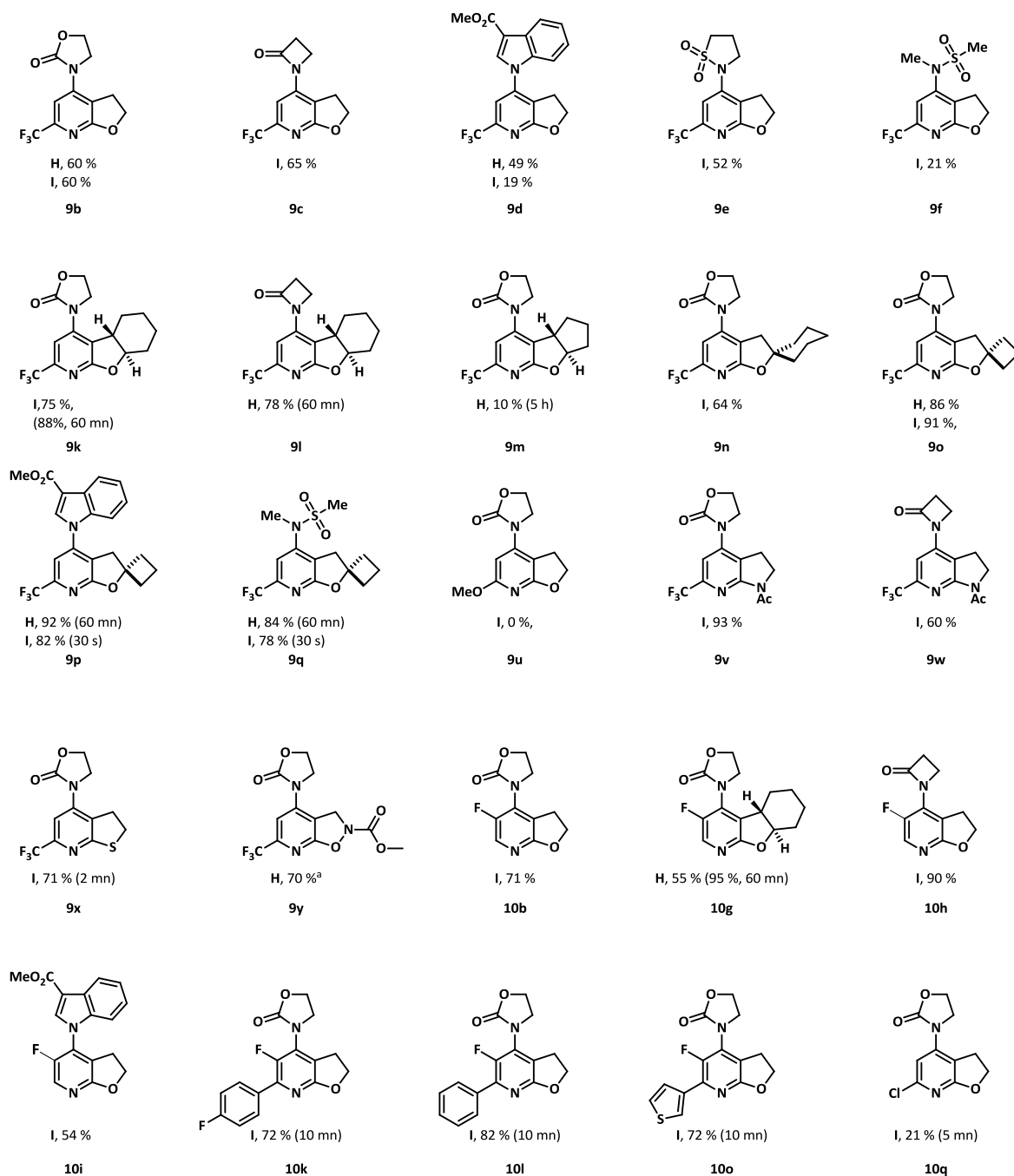


Figure 45

Une limitation de cette méthode, en plus de la température élevée qu'elle implique et de la diversité limitée des substituants de la pyrimidine, est l'échelle sur laquelle cette réaction peut être conduite. En effet, les systèmes de chauffage par irradiations micro-onde, bien que de plus en plus performants, ne permettent des réactions qu'à l'échelle de la millimole et sont donc limités à un usage exploratoire en méthode de synthèse. Nous nous attachés à remédier à ce problème et les solutions apportées sont abordées au chapitre suivant.



## Chapitre 5 : Séquence ihDA/rDA en flux continu

### 1. Mise en oeuvre du système de flux en continu

Afin de répondre au problème posé par l'échelle sur laquelle peut être effectuée cette séquence d'ihDA/rDA en tandem, nous avons porté notre attention sur la chimie de flux. En effet, celle-ci permet une montée en échelle facile car les principes d'une réaction de flux sont transférables d'une nanomole jusqu'à une kilomole, et même au-delà pour application en process.<sup>104</sup>

Les réactions en chimie de flux possèdent par ailleurs plusieurs avantages. Tout d'abord ces systèmes permettent l'utilisation de solvants chauffés plus haut que leur point d'ébullition et à pression élevée. Ils permettent également une accélération des vitesses de réaction. Martin a montré que ce système s'adaptait parfaitement aux séquences d'ihDA/rDA en tandem que ce soit pour la réaction de van der Plas<sup>87</sup> ou pour celle décrite par Kondrat'eva,<sup>105</sup> permettant toutes deux d'obtenir des pyridines fusionnées fonctionnalisées (Schéma 99). C'est donc pour ces nombreuses raisons que la chimie de flux nous est apparue comme une alternative de choix au chauffage par irradiation micro-ondes.

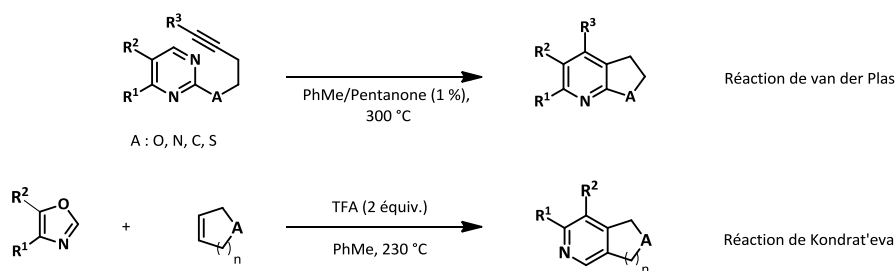


Schéma 99

Le système de flux utilisé se compose d'une pompe à chromatographie en phase liquide à haute performance qui injecte le réactif dans une boucle d'un volume donné à un débit constant, permettant ainsi de déterminer le temps de chauffage et donc de réaction. Cette boucle est chauffée par un four à chromatographie en phase gazeuse puis débouche sur une seconde boucle permettant de refroidir le solvant. Un régulateur de pression assorti d'un filtre est adapté au bout de cette boucle de refroidissement et le produit est collecté dans un récipient sous flux constant d'argon (Figure 44).

Dans ce système la formation d'acide cyanhydrique est un problème. En effet, sa polymérisation entraîne l'obstruction progressive des boucles jusqu'à rendre le système complètement inutilisable. Afin de résoudre ces problèmes, 1 % de pentan-3-one est ajouté au solvant de la réaction pour prévenir la formation du polymère en piégeant l'acide cyanhydrique sous forme d'une cyanhydrine. Enfin, afin d'éliminer les éventuelles traces de ce gaz qui n'auraient pas réagi, le système de récupération est placé sous flux constant d'argon et relié à une cuve remplie d'un mélange de soude et d'hypochlorite de sodium afin d'effectuer l'hydrolyse basique de l'acide cyanhydrique (Figure 46 et Figure 47).

6

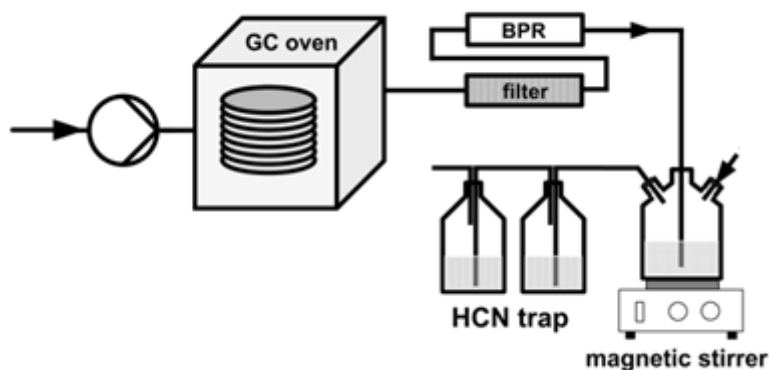


Figure 46

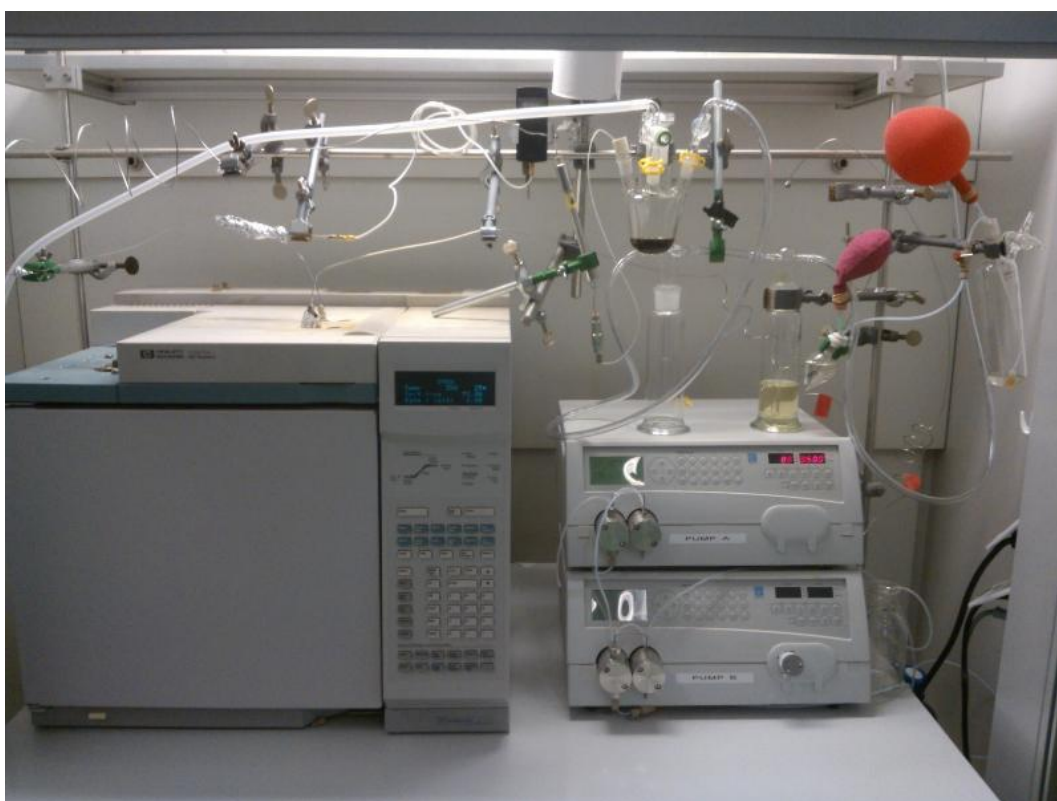


Figure 47

## 2. Optimisation de la séquence d'ihDA/rDA en flux continu

Afin de procéder à l'optimisation de la séquence ihDA/rDA en tandem, nous avons envisagé de tirer parti de la capacité du système de flux à utiliser des solvants chauffés au-dessus de leur point d'ébullition. En effet si dans les conditions de chauffage par irradiation micro-onde, le solvant a besoin d'être polaire afin d'être chauffé, ce n'est pas le cas dans la chimie de flux où les températures peuvent être très élevées. Ceci permet donc d'envisager l'utilisation de nouveaux

solvants plus faciles à éliminer que le sulfolane. Martin a rapporté l'adaptation de la réaction de van der Plas en chimie de flux et montré que cette réaction était possible dans le toluène à 310 °C, s'affranchissant ainsi de l'utilisation du couteux et fortement toxique nitrobenzène, classiquement utilisé dans cette réaction.

Nous avons donc également tenté de transposer nos propres conditions de cycloaddition en remplaçant le sulfolane par du toluène comme précédemment. L'ynamide **6b** a été sélectionné comme réactif de départ en raison du bon appariement entre le caractère appauvri et stériquement dégagé du motif 4-trifluorométhyl-pyrimidinyl et de l'ynamide dérivé de l'oxazolidinone, et du fait de sa facilité de synthèse.

Diverses températures ont été testées, nous nous sommes aperçus que si la réaction est conduite avec ce dispositif à 200 °C alors la réaction ne fonctionne pas (Tableau 2, entrée 1). Il est nécessaire que le milieu réactionnel soit chauffé au moins à 250 °C pour obtenir la conversion du produit de départ. De la même manière que pour le chauffage en micro-onde, si le temps de réaction est trop long, une dégradation est observée. Ainsi si le temps de rétention du mélange réactionnel est supérieur à vingt minutes alors la formation de divers produits de dégradation est observée par suivi par LC-MS, tandis que le rendement en produit **9b** stagne à 50 % (a dont 1% de pentan-3-one, <sup>b</sup> Estimation par LC-MS, <sup>c</sup> rendement isolé après cristallisation).

Tableau 2, entrées 2 à 5). Nous avons donc choisi d'augmenter la température à 300 °C. A cette température, avec un temps de rétention du milieu réactionnel de dix minutes on observe une conversion complète du réactif **6b** ainsi qu'un rendement isolé en produit **9b** de 78 % (Tableau 2, entrées 6 et 7). Ce rendement est donc meilleur que celui obtenu en utilisant les conditions micro-ondes, ce qui atteste bien de l'efficacité de la chimie de flux dans la séquence d'ihDA/rDA en tandem. Il est à noter que les temps de rétentions du produit indiqués dans ce tableau sont les temps de rétention non corrigés et ne tiennent pas compte de l'expansion du toluène à 300 °C. En effet le toluène occupe un volume plus important à 300 °C qu'à température ambiante de l'ordre de 35 %, ce qui a été mesuré expérimentalement par Martin.<sup>97a</sup> Ceci a donc une influence directe sur le temps de rétention du mélange réactionnel, le temps de rétention effectif de celui-ci étant alors de 7,4 minutes.

Nous avons également cherché à évaluer l'efficacité du sulfolane en conditions de flux, un mélange composé de toluène à 20 % et de sulfolane à 80 % a alors été utilisé. Les 20 % de toluène sont nécessaires pour empêcher le sulfolane de se solidifier, à température ambiante, ce qui rendrait inutilisable le système. De plus nous avons vérifié qu'avec un ratio de 20 % de toluène dans le sulfolane, la conversion de **6b** n'est pas affectée dans les conditions par chauffage micro-ondes. Après cinq minutes de rétention du mélange réactionnel, on observe une conversion du réactif de départ de 90 % et un rendement estimé par LC-MS de 60 % (Tableau 2, entrée 8). L'utilisation du sulfolane permet donc bien d'accélérer la séquence d'ihDA/rDA en tandem, le rendement est également meilleur, néanmoins une dégradation du produit de départ plus importante que lors de l'utilisation de toluène pur est constatée. De plus, le toluène est éliminé par simple concentration du mélange réactionnel sous pression réduite et donc présente un avantage pratique certain par rapport à l'utilisation du sulfolane dont l'élimination nécessite une extraction liquide-liquide.

n°	Solvant <sup>a</sup>	T (°C)	t (mn)	Conversion (%) <sup>b</sup>	Rendement (%) <sup>b</sup>
1	PhMe	200	5	--	--
2	PhMe	250	5	10	10
3	PhMe	250	10	20	20
4	PhMe	250	20	50	50
5	PhMe	250	40	70	50
6	PhMe	300	5	75	50
7	PhMe	300	10	100	78 <sup>c</sup>
8	PhMe/sulfolane (4 :1)	300	5	90	60

<sup>a</sup> dont 1% de pentan-3-one, <sup>b</sup> Estimation par LC-MS, <sup>c</sup> rendement isolé après cristallisation.

Tableau 2

Afin de démontrer l'applicabilité de ces conditions de flux pour augmenter l'échelle de la séquence d'ihDA/rDA, la réaction a été effectuée sur 3,4 grammes de réactif **6b**. Dans ce cas, 2,4 grammes de la pyridine **9b** ont pu être obtenus en une seule réaction. En tenant compte de l'expansion du toluène à 300 °C, la productivité de ce système est de 640 mg/h.

### 3. Conclusion

Nous avons pu ainsi montrer en premier lieu que la séquence ihDA/rDA en tandem impliquant une pyrimidine et un ynamide était parfaitement transférable en chimie de flux tout en donnant de meilleurs rendements. De plus celle-ci utilise des conditions réactionnelles plus simples (remplacement du sulfolane par du toluène) ce qui simplifie la purification de la pyridine obtenue. Enfin il est possible d'effectuer à l'échelle de plusieurs grammes (Schéma 100).

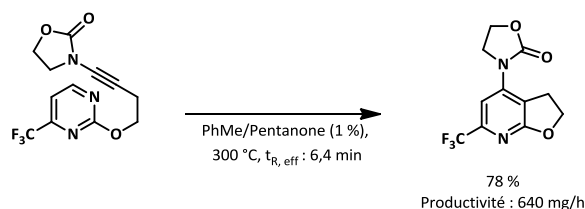


Schéma 100

Afin d'acquérir des informations plus approfondies sur ce mécanisme, nous avons cherché à établir un chemin réactionnel théorique pour plusieurs composés représentatifs de chacun des paramètres influençant la réactivité en collaboration avec le professeur Vincent Gandon de l'Université Paris-Sud.

## Chapitre 6 : Etude DFT du mécanisme de la séquence d'ihDA/rDA

### 1. Introduction

Afin d'élucider le mécanisme réactionnel de la séquence d'ihDA/rDA nous avons effectué des calculs DFT. Tous les calculs ont été effectués par le programme Gaussian 09.<sup>106</sup> Les structures ont été optimisées et caractérisées pour être des minima d'énergie ou des états de transition au niveau M06-2X.<sup>107</sup> La base 6-311+G(d,p) est utilisée pour tous les atomes. La correction pour le solvant (sulfolane) est obtenue par la méthode PCM. Les corrections thermiques de l'énergie libre de Gibbs ont été effectuées à 298,15, 483,15 et 528,15 K (1 atm.) en utilisant les fréquences harmoniques ( $\Delta G_{298}$ ,  $\Delta G_{483}$  et  $\Delta G_{528}$ ). Les charges naturelles ont été obtenues par l'utilisation du programme NBO 3.1 optimisé en Gaussian 09. Ces calculs ont été effectués par le professeur Vincent Gandon (Université Paris-Sud, Orsay et Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette) dans le cadre d'une collaboration académique.

Nous avons sélectionné les réactifs **3b**, **6b**, **6l**, **8b** et **7d** comme modèles, ceux-ci ayant chacun des propriétés réactionnelles intéressantes. En effet il peut être intéressant de comparer les niveaux d'énergie des différents états de transition dans les réactions impliquant **6b** et **3b** afin de définir la différence en termes de réactivité entre un ynamide et un alcyne vrai dans la séquence ihDA/rDA en tandem. La comparaison entre **6b** et **6l** est également intéressante afin de pouvoir déterminer la différence de rendements entre les deux produits de cycloaddition issus de ces deux réactifs. De même la comparaison des niveaux d'énergie dans les réactions impliquant **6b** et **8b** est particulièrement intéressante afin de déterminer l'effet de la substitution de des positions C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub> de la pyrimidine. De plus, afin de déterminer pourquoi l'élimination de l'acide cyanhydrique est très largement favorisée, le motif pyrimidine **6b** n'étant pas symétriquement substitué, celui-ci peut éliminer soit une molécule d'acide cyanhydrique, soit une molécule de trifluoroacétonitrile (non observé expérimentalement) au cours de l'étape de rDA (Figure 48).

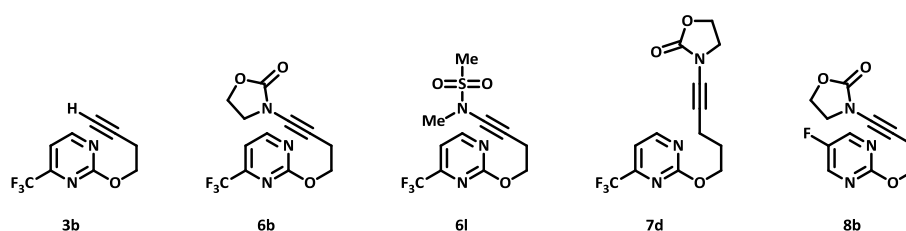
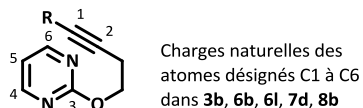


Figure 48

Afin d'effectuer ces calculs, nous avons considéré trois étapes : (1) l'étape de cycloaddition d'hétéro Diels-Alder à demande électronique inverse qui conduit à la formation de l'intermédiaire tricyclique A ; (2) l'étape de rétrocycloaddition de Diels-Alder et (3) l'étape de dissociation du produit final du nitrile éliminé, celui-ci pouvant toujours interagir avec la pyridine par des interactions non covalentes.

## 2. Conformations de plus basse énergie

Dans un premier temps, la conformation de plus basse énergie de l'alcyne **3b** et des ynamides **6b**, **6l**, **8b** et **7d** a été étudiée (Tableau 3).



Compound	C1	C2	C3	C4	C5	C6
<b>3b<sub>1</sub></b>	-0.230	-0.020	0.750	0.167	-0.317	0.121
<b>3b<sub>2</sub></b>	-0.228	-0.022	0.758	0.165	-0.318	0.123
<b>6b<sub>1</sub></b>	0.140	-0.027	0.751	0.167	-0.318	0.120
<b>6b<sub>2</sub></b>	0.249	-0.070	0.766	0.145	-0.327	0.137
<b>6l<sub>1</sub></b>	0.219	-0.086	0.750	0.168	-0.316	0.121
<b>6l<sub>2</sub></b>	0.219	-0.085	0.762	0.177	-0.300	0.138
<b>8b<sub>1</sub></b>	0.240	-0.069	0.730	0.045	0.302	0.042
<b>8b<sub>2</sub></b>	0.128	0.037	0.739	0.060	0.317	0.047
<b>7d<sub>1</sub></b>	0.145	-0.012	0.750	0.166	-0.318	0.121
<b>7d<sub>2</sub></b>	0.132	-0.035	0.761	0.152	-0.299	0.146

Tableau 3

Deux conformères peuvent être envisagés pour les précurseurs de cycloaddition, l'un étendu et l'autre replié. Dans le cas de l'alcyne **3b**, le conformère le plus stable est le conformère déplié **3b<sub>1</sub>** plutôt que le conformère replié **3b<sub>2</sub>** de 0.9 kcal/mol.

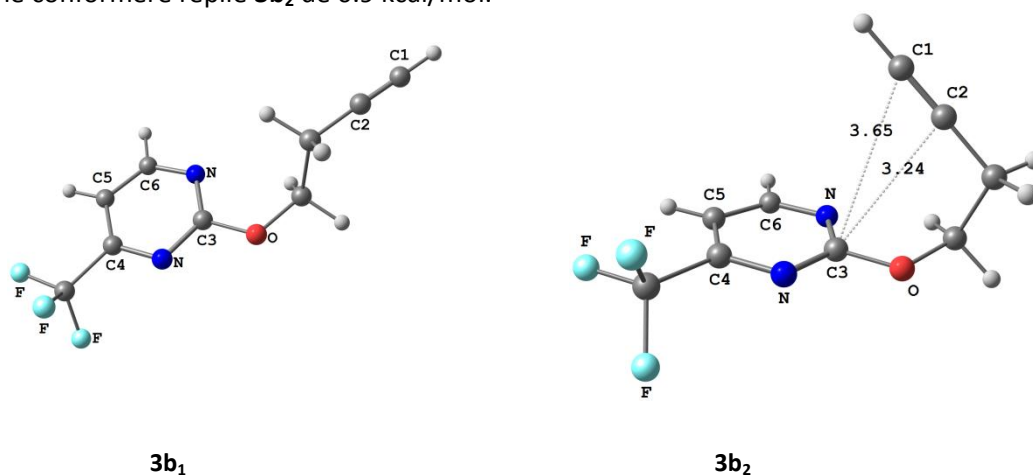


Figure 49

En revanche, dans le cas du réactif **6b**, le conformère **6b<sub>2</sub>** est plus stable que le conformère **6b<sub>1</sub>** de 3,0 kcal/mol à 298 K et de 3,8 kcal/mol à 528 K. En effet une analyse de la densité électronique maximum révèle une interaction faible entre le carbone C2 de la triple liaison et le carbone C3 de la pyrimidine ( $\rho_{\max} = 0.009 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$ ). Ceci peut être expliqué par la polarisation de l'ynamide rendant le

carbone C2 partiellement chargé négativement. Ceci nous permet de voir la forte polarisation de la triple liaison dans le cas de l'ynamide, le carbone C2 possédant une charge de -0,070 et de -0,022 dans le cas de l'alcyne.

De plus en raison de la présence des deux atomes d'azote le carbone C3 possède une charge partielle positive, permettant ainsi cette interaction. De plus ce repliement est stabilisé par deux interactions, à savoir, fluor-hydrogène de  $\rho_{\max} = 0.006 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$  (Figure 50).

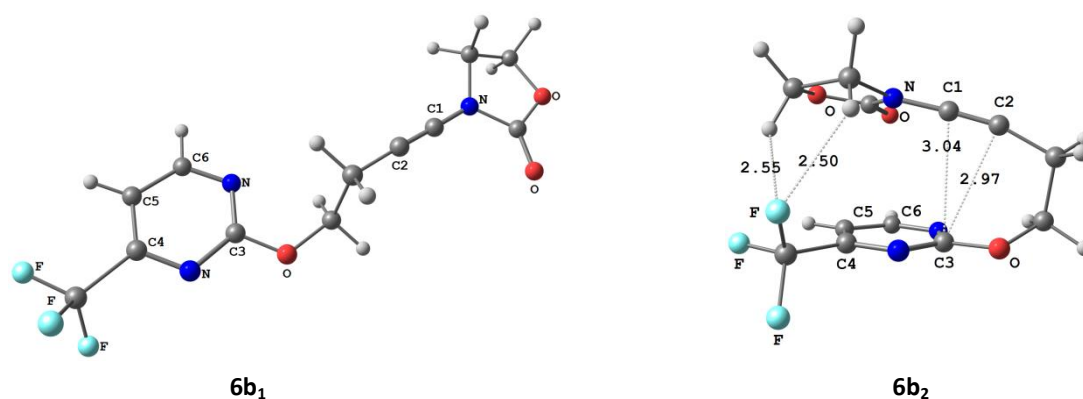


Figure 50

Le motif oxazolidinone n'est pas le seul à pouvoir effectuer cette interaction. Dans le cas de **6l**, les mêmes constatations quant au gain énergétique du conformère replié peuvent être tirées que dans le cas de **6b**. Le gain énergétique est cette fois de 5,7 kcal/mol à 298 K jusqu'à 7,9 kcal/mol à 528 K (Figure 51).

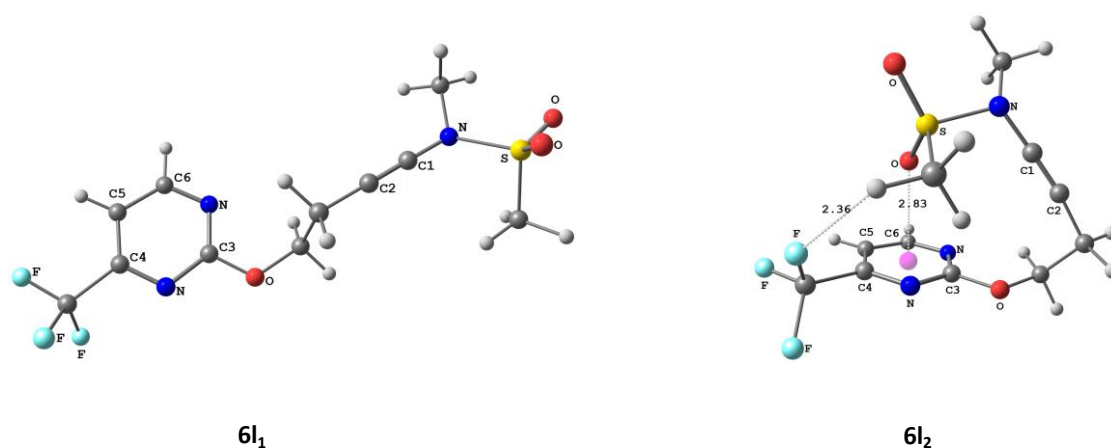


Figure 51

Dans le cas du réactif **8b** le conformère **8b2** est également plus stable que le conformère **8b1** de 0,9 kcal/mol à 298 K. Cette stabilisation, quoique minime dans ce cas, peut être expliquée, d'une part, par l'interaction oxygène- $\pi$ -arène entre C5 et l'oxygène de la fonction carbonyle du groupement

oxazolidinone ( $\rho_{\max} = 0.005 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$ ), et d'autre part, par une interaction plus faible entre C2 et C3 ( $\rho_{\max} = 0.003 \text{ e.}\text{\AA}^{-3}$ ).

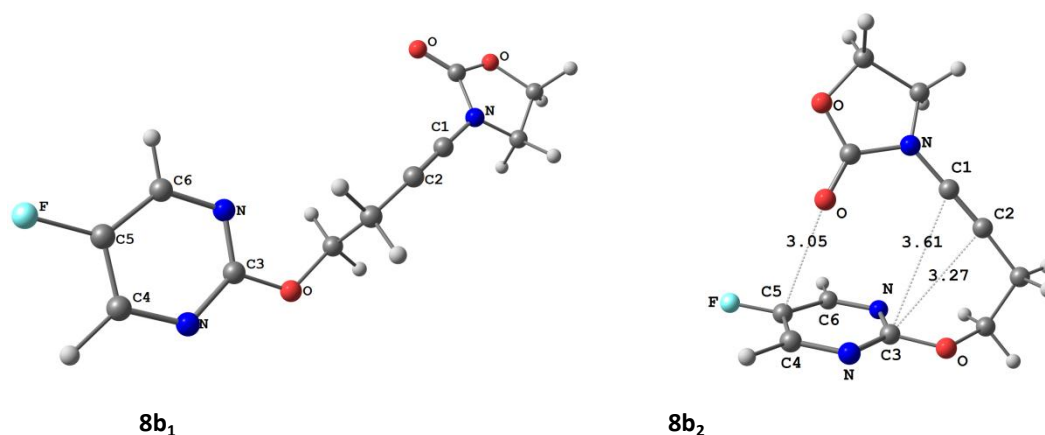


Figure 52

Dans le cas du réactif **7d**, le conformère **7d<sub>2</sub>** est également plus stable que le conformère **7d<sub>1</sub>** de 7,7 kcal/mol à 298 K en dépit de l'augmentation de la longueur du lien entre la pyrimidine et l'ynamide. Les interactions entre la pyrimidine et les atomes de fluor ainsi qu'entre les carbones de la triple liaison C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub> et le carbone C<sub>3</sub> de la pyrimidine, permettent ce repliement.

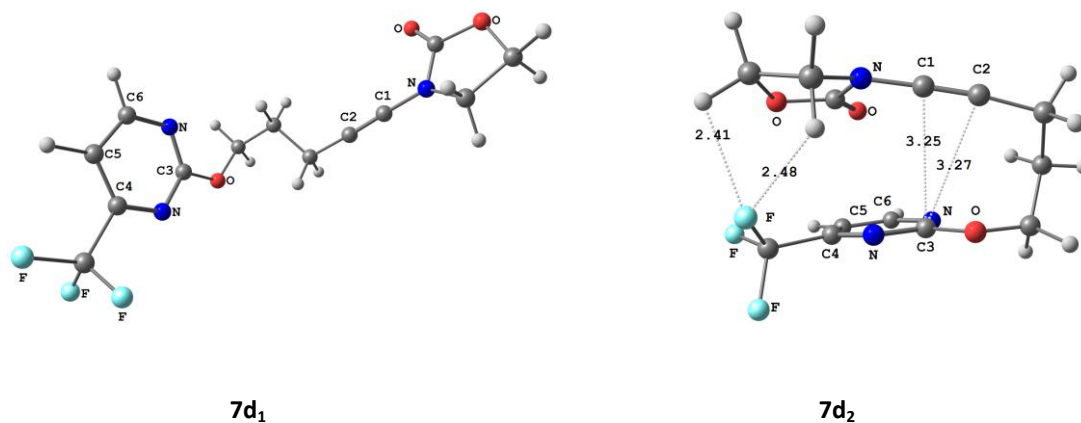


Figure 53

L'effet de stabilisation du conformère replié apporté par la polarisation de la triple liaison de la fonction ynamide interagissant avec la pyrimidine, bien que non négligeable, reste beaucoup plus faible que les autres interactions, les liaisons fluor-hydrogène dans le cas de **6b** et l'interaction oxygène- $\pi$ -arène dans le cas de **8b**. Il apparaît ainsi que le groupement trifluorométhyle jouerait un double rôle dans la réactivité de la séquence d'ihDA/rDA en tandem, appauvrissant électriquement, d'une part, la pyrimidine et permettant, d'autre part, une préorganisation de l'état de transition de la cycloaddition.



### 3. Séquence ihDA/rDA : Chemins Réactionnels

Les énergies nécessaires à chaque état de transition ont par la suite été calculées (Tableau 4). Il est tout d'abord intéressant de noter que les énergies des barrières d'activation changent peu avec l'élévation de la température de 298,15 K à 433,15 K puis à 528,15 K et ceci aussi bien pour l'alcyne **3b** (respectivement 29,6 kcal/mol, 27,1 kcal/mol et 26,5 kcal/mol), que pour l'ynamide **6b** (respectivement 33,5 kcal/mol, 32,6 kcal/mol et 32,4 kcal/mol) et l'ynamide **8b** (respectivement 27,3 kcal/mol, 24,5 kcal/mol et 23,8 kcal/mol) pour l'étape d'ihDA. Cette observation est également vraie pour les autres états de transition et indique un changement négatif d'entropie. Par exemple dans cette série  $\Delta S^\ddagger_{298} = -4.31 \text{ cal.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ ,  $\Delta S^\ddagger_{483} = -8.75 \text{ cal.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ , and  $\Delta S^\ddagger_{528} = -9.88 \text{ cal.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ .

Temp (K)	<b>TS(6b<sub>2</sub>→A6b)</b>	<b>A6b</b>	<b>TS(A6b→9b·HCN)</b>	<b>9b·H CN</b>	<b>TS(A6b→9f'·F<sub>3</sub>C-CN)</b>	<b>9b'·F<sub>3</sub>C-CN</b>	<b>9b+HCN</b>	<b>9b'+F<sub>3</sub>C-CN</b>
298,15	33.5	-8.4	12.7	-27.6	12.3	-15.5	-16.8	-0.1
483,15	32.6	-10.1	11.5	-25.8	10.6	-13.0	-10.4	7.2
528,15	32.4	-10.6	11.2	-25.3	12.1	-13.4	-8.9	9.0
Temp (K)	<b>TS(6l<sub>2</sub>→A6b)</b>	<b>A6l</b>	<b>TS(A6l→9f·HCN)</b>	<b>9f·HC N</b>	<b>TS(A6l→9f'·F<sub>3</sub>C-CN)</b>	<b>9f'·F<sub>3</sub>C-CN</b>	<b>9f+HCN</b>	<b>9f'+F<sub>3</sub>C-CN</b>
298,15	34.9	-5.4	14.5	-27.5	15.8	-14.0	-14.2	2.7
483,15	33.3	-7.3	12.6	-27.1	13.4	-13.2	-8.4	9.6
528,15	32.9	-7.8	12.2	-27.1	12.8	-12.9	-7.0	11.2
Temp (K)	<b>TS(8b<sub>2</sub>→A10 b)</b>	<b>A8b</b>	<b>TS1(A8b→10b·HCN)</b>	<b>TS2(A8b→10b·H CN)</b>	<b>[10b'·HCN]1</b>	<b>[10b·HCN]2</b>	<b>10b+HCN</b>	
298,15	27.3	-11.4	9.7	9.9	-32.1	-30.0	-17.4	
483,15	24.5	-14.2	7.3	7.3	-32.1	-30.0	-12.2	
528,15	23.8	-14.9	6.7	6.6	-32.1	-30.0	-10.9	
Temp (K)	<b>TS(3b→A8b)</b>	<b>A3b</b>	<b>TS(A3b→3b'·HC N)</b>	<b>3b'·H CN</b>	<b>TS(A3b→(3b')'·F<sub>3</sub>C-CN)</b>	<b>(3b')'·F<sub>3</sub>C-CN</b>	<b>3b+HCN</b>	<b>(3b')'+F<sub>3</sub>C-CN</b>
298,15	29.6	-8.6	13.1	-26.6	15.3	-12.3	-14.8	2.6
483,15	27.1	-11.5	10.6	-26.0	12.8	-11.7	-9.3	8.9
528,15	26.5	-12.2	10.0	-25.8	12.2	-11.5	-8.0	10.4
Temp (K)	<b>TS(7d<sub>2</sub>→A7d )</b>	<b>A7d</b>	<b>TS(A7d→9i·HCN)</b>	<b>9i·HC N</b>	<b>TS(A3a→9i'·F<sub>3</sub>C-CN)</b>	<b>9i'·F<sub>3</sub>C-CN</b>	<b>9i+HCN</b>	<b>9i'+F<sub>3</sub>C-CN</b>
298,15	37.8	-6.5	13.1	-27.2	13.9	-17.2	-15.7	-1.1
483,15	36.8	-7.9	11.9	-25.5	12.5	-16.1	-9.0	6.1
528,15	36.6	-8.2	10.0	-25.0	12.1	-15.8	-7.4	7.8

Tableau 4

Intéressons-nous tout d'abord au cas de l'alcyne **3b**. A 528,15 K la formation par réaction ihDA de l'intermédiaire tricyclique **11a** est légèrement exergonique (-12,2 kcal/mol) mais possède une barrière énergétique assez élevée (26,5 kcal/mol).

L'étape de rDA peut conduire soit à l'élimination d'une molécule d'acide cyanhydrique soit à l'élimination d'une molécule de trifluoroacétonitrile. La première est plus exergonique (-25,8 kcal/mol) que la seconde (-11,5 kcal/mol) et nécessite une énergie d'activation légèrement plus basse (10,0 kcal/mol pour l'élimination de l'acide cyanhydrique contre 12,2 kcal/mol pour l'élimination du trifluoroacétonitrile). La séparation de la pyridine fusionnée des deux produits d'élimination 17,8 kcal/mol pour l'acide cyanhydrique et 21,8 kcal/mol pour le trifluoroacétonitrile.

De manière globale cette séquence d'ihDA/rDA en tandem est exergonique dans le cas de l'élimination de l'acide cyanhydrique lors de l'étape de rDA (-8 kcal/mol) mais elle est endergonique dans le cas de l'élimination du trifluoroacétonitrile (10,4 kcal/mol) (Figure 54).

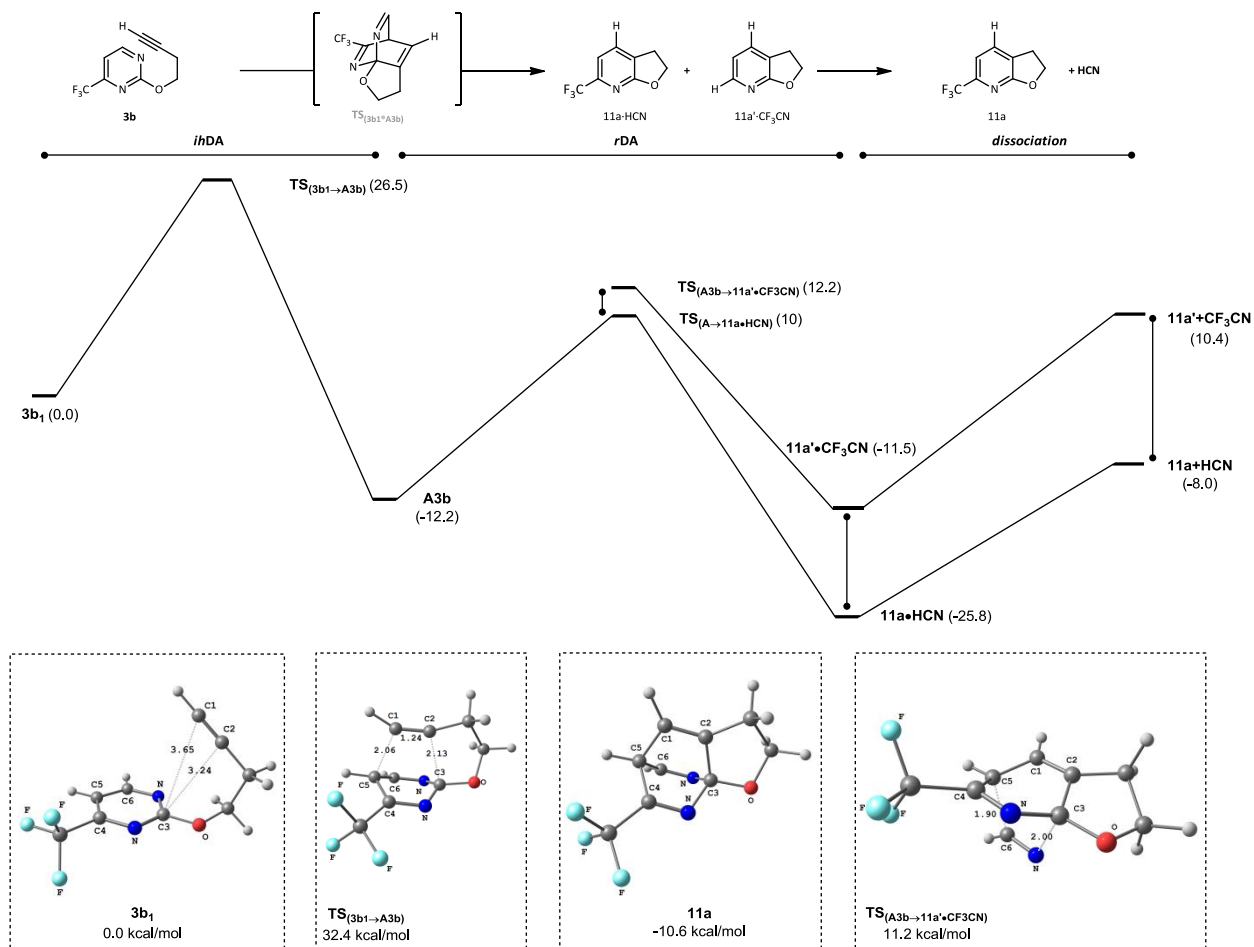


Figure 54

Dans le cas d'une cycloaddition impliquant une fonction ynamide, comme dans le cas de **6b**, les mêmes observations peuvent que pour la cycloaddition peuvent être faites. En effet à 528,15 K la formation par réaction d'*ihDA* de l'intermédiaire tricyclique **11a** est là aussi exergonique (-10,6 kcal/mol) et possède une barrière énergétique assez élevée (32,4 kcal/mol). La formation de l'intermédiaire tricyclique est donc légèrement moins exergonique dans le cas de la cycloaddition de la fonction ynamide que pour la fonction alcyne et nécessite une énergie d'activation plus élevée.

L'étape de *rDA* peut, là encore, conduire soit à l'élimination d'une molécule d'acide cyanhydrique, soit à l'élimination d'une molécule de trifluoroacétonitrile. La première est plus exergonique (-25,3 kcal/mol) que la seconde (-13,4 kcal/mol) et nécessite une énergie d'activation légèrement plus basse (11,2 kcal/mol pour l'élimination de l'acide cyanhydrique contre 12,1 kcal/mol pour l'élimination du trifluoroacétonitrile). Il est ainsi intéressant de noter que les niveaux d'énergie pour l'étape de *rDA* de la séquence réactionnelle à partir de **6b** sont similaires à ceux pour l'étape de *rDA* de la séquence réactionnelle issue de **3b**. Ceci permet donc de conclure que la nature de du groupement fonctionnel de la triple liaison n'a d'influence que sur la première étape de la réaction, l'étape d'*ihDA*.

La séparation de la pyridine fusionnée des deux produits d'élimination demande 15,4 kcal/mol pour l'acide cyanhydrique et 22,4 kcal/mol pour le trifluoroacétonitrile, montrant à nouveau que l'élimination de l'acide cyanhydrique est favorisée thermodynamiquement (Figure 55).

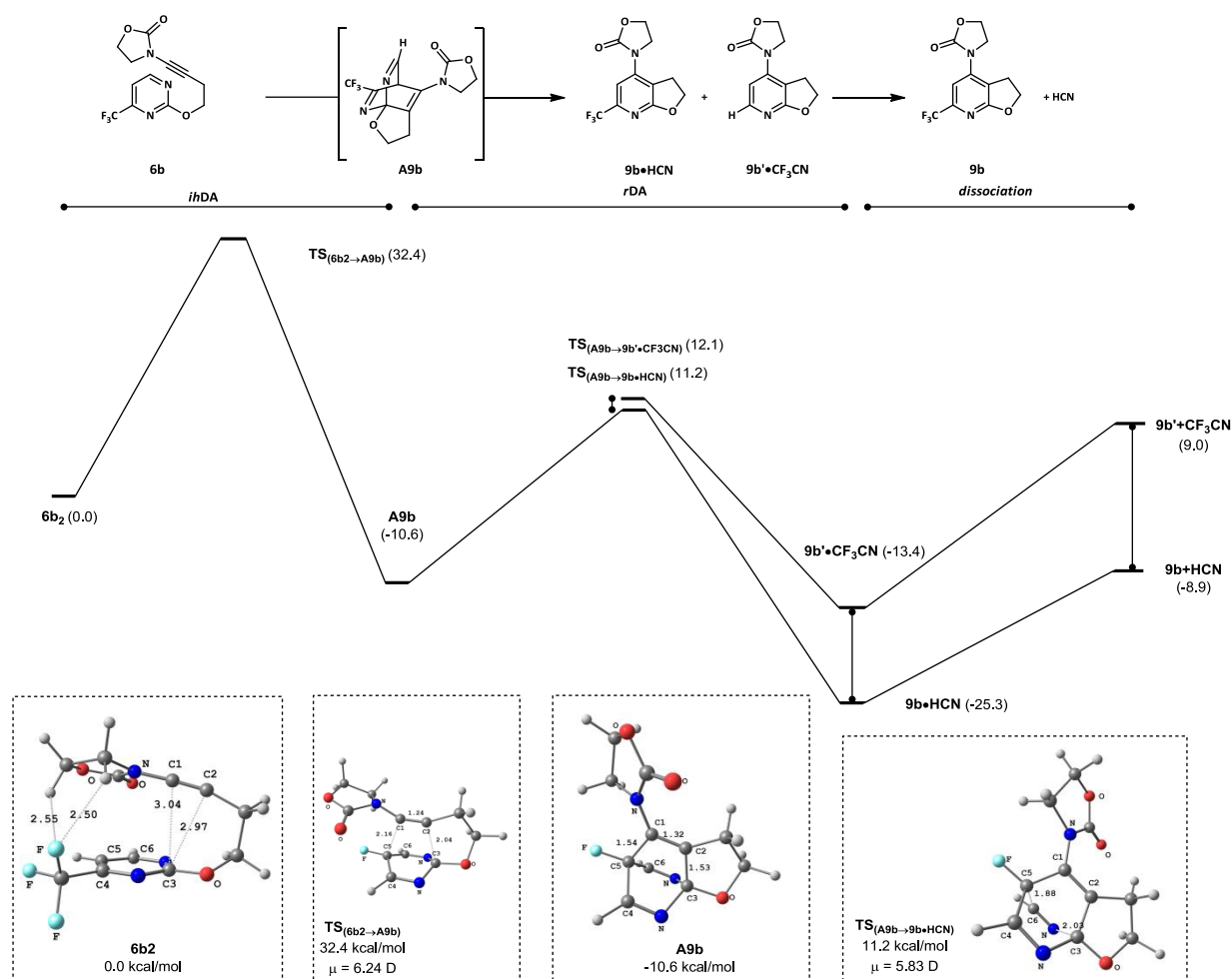


Figure 55

Dans le cas où l'ynamide est substitué par une fonction (mésyl)méthylamine, les observations quant au mécanisme changent peu. En effet, à 528,15 K la formation de l'intermédiaire tricyclique est exergonique (- 7,8 kcal/mol), bien que moins que dans le cas de l'ynamide substitué par une fonction oxazolidinone. L'énergie nécessaire est, quant à elle, en revanche comparable (32,9 kcal/mol pour **6l** et 32,4 kcal/mol pour **6b**) ce qui est en contradiction avec les observations expérimentales. L'énergie nécessaire pour atteindre le second état de transition est également comparable mais la différence d'énergie d'élimination des deux nitriles est beaucoup plus faible dans le cas d'A9b ( $\Delta = 0,9$  kcal/mol) que dans le cas d'A3b ( $\Delta = 2,2$  kcal/mol). Ceci suggère que la disponibilité du doublet de l'azote joue un rôle dans l'élimination du second nitrile. De manière globale cette séquence *ihDA/rDA* en tandem est exergonique dans le cas de l'élimination de l'acide cyanhydrique lors de l'étape de *rDA* (-7 kcal/mol) mais elle est endergonique dans le cas de l'élimination du trifluoroacétonitrile (11,2 kcal/mol). Ces énergies sont comparables à celles calculées pour la cycloaddition de **6b**, ce qui va à l'encontre des observations expérimentales où **9b** est obtenu avec un rendement de 60 % et **9f** avec

un rendement de seulement 21 %. Une si faible différence dans les énergies des différents états de transition ne permet pas d'expliquer une perte d'environ 40 % du rendement. De plus la faible différence d'énergie dans les états de transition conduisant aux deux différents nitriles n'est pas rationalisée et mériterait une investigation mécanistique plus poussée (Figure 56).

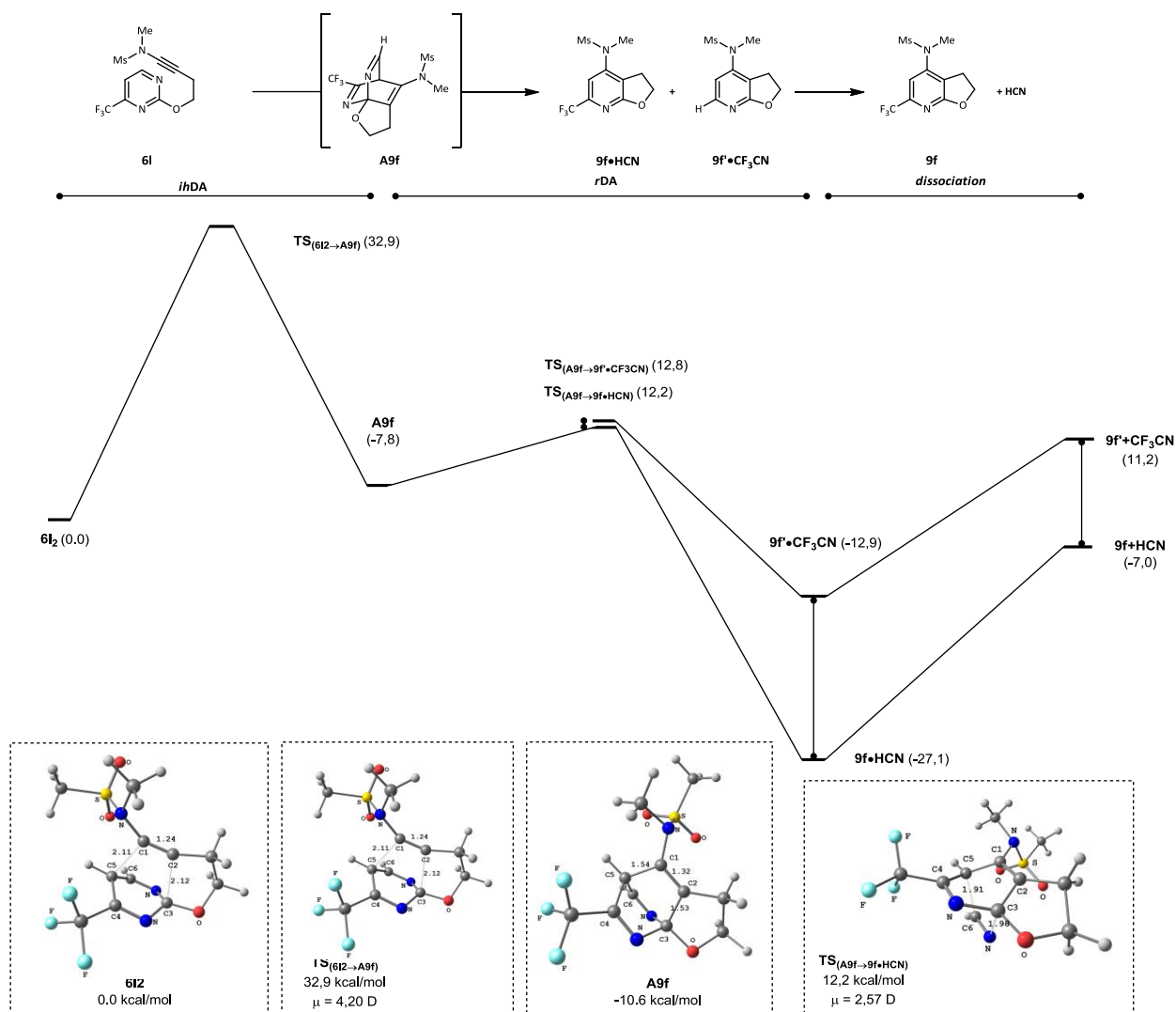


Figure 56

Dans le cas de la séquence d'ihDA/rDA en tandem appliquée au réactif **8b**, la première étape est exergonique (-14,9 kcal/mol) et demande moins d'énergie d'activation que dans le cas de la cycloaddition de **6b** (23, 8 kcal/mol contre 32,4 kcal/mol).

Bien que le réactif **8b** soit symétrique, deux molécules d'acide cyanhydrique peuvent être éliminées mais avec des énergies d'activation très similaires (-32,1 kcal/mol et -30,0 kcal/mol) et restent donc possibles toutes les deux. L'adduit **10b•HCN** est formé de manière exergonique (-30,0 kcal/mol) et la séparation de l'acide cyanhydrique du produit **10b** requiert 19,9 kcal/mol. De manière globale cette transformation est fortement exergonique (-10,9 kcal/mol) (Figure 57).

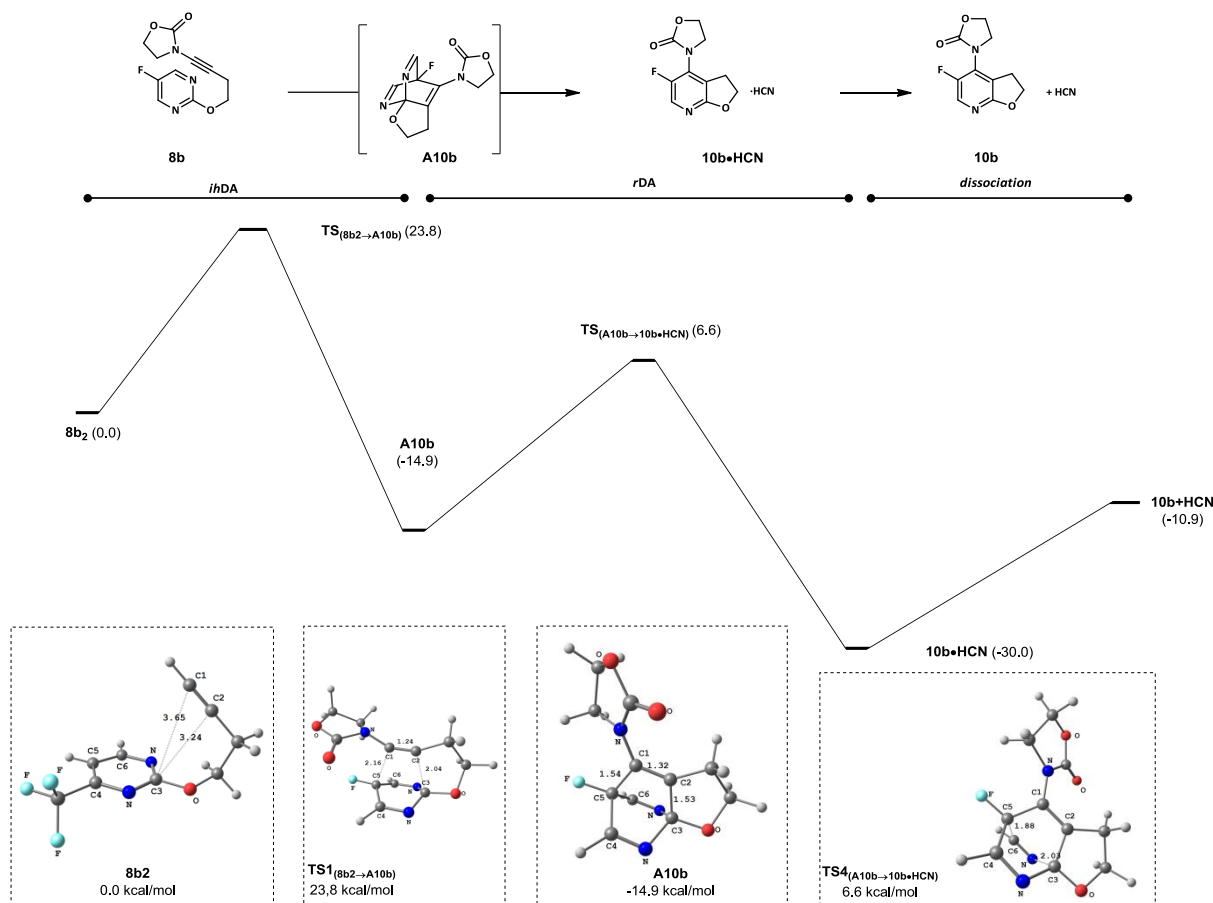


Figure 57

Afin d'expliquer le manque de réactivité de **7d** nous également étudié son chemin réactionnel par calcul théorique. D'un point de vue mécanistique, l'étape cinétiquement déterminante de la réaction étant l'étape d'hétéro Diels-Alder, celle-ci devrait nécessiter une forte énergie d'activation. En revanche les niveaux d'énergie de l'étape de rétro Diels-Alder devraient, eux, être comparable à ceux des composés précédemment étudiés.

La première étape de la réaction est également exergonique (-14,9 kcal/mol) dans le cas de **7d** et requiert une forte énergie d'activation (36,6 kcal/mol) à 528,15 K. Néanmoins cette différence d'énergie avec celle mise en jeu dans la première étape de cycloaddition de **6b** n'est que de 4,2 kcal/mol, ce qui semble assez peu au regard de l'absence totale de réactivité. En effet aucun produit de cycloaddition n'est observé expérimentalement, y compris jusqu'à une température de 285 °C (température à laquelle l'ynamide se dégrade). Ceci suggérerait donc que le manque de réactivité de **7d** ne soit dû qu'en partie à une barrière énergétique élevée et qu'une autre barrière, encore à déterminer, en soit responsable.

Concernant la seconde étape de cette séquence elle est également endergonique dans le cas de l'élimination de chacun des deux nitriles et requiert une énergie comparable à celles mises en jeu dans les cas des autres composés étudiés (11,6 kcal/mol pour l'élimination de l'acide cyanhydrique et 12,2 kcal/mol pour l'élimination du trifluoroacétonitrile). Globalement la séquence est exergonique

dans le cas de l'élimination de l'acide cyanhydrique (-7,4 kcal/mol) et endergonique dans le cas de l'élimination du trifluoroacétonitrile (7,8 kcal/mol) (Figure 58).

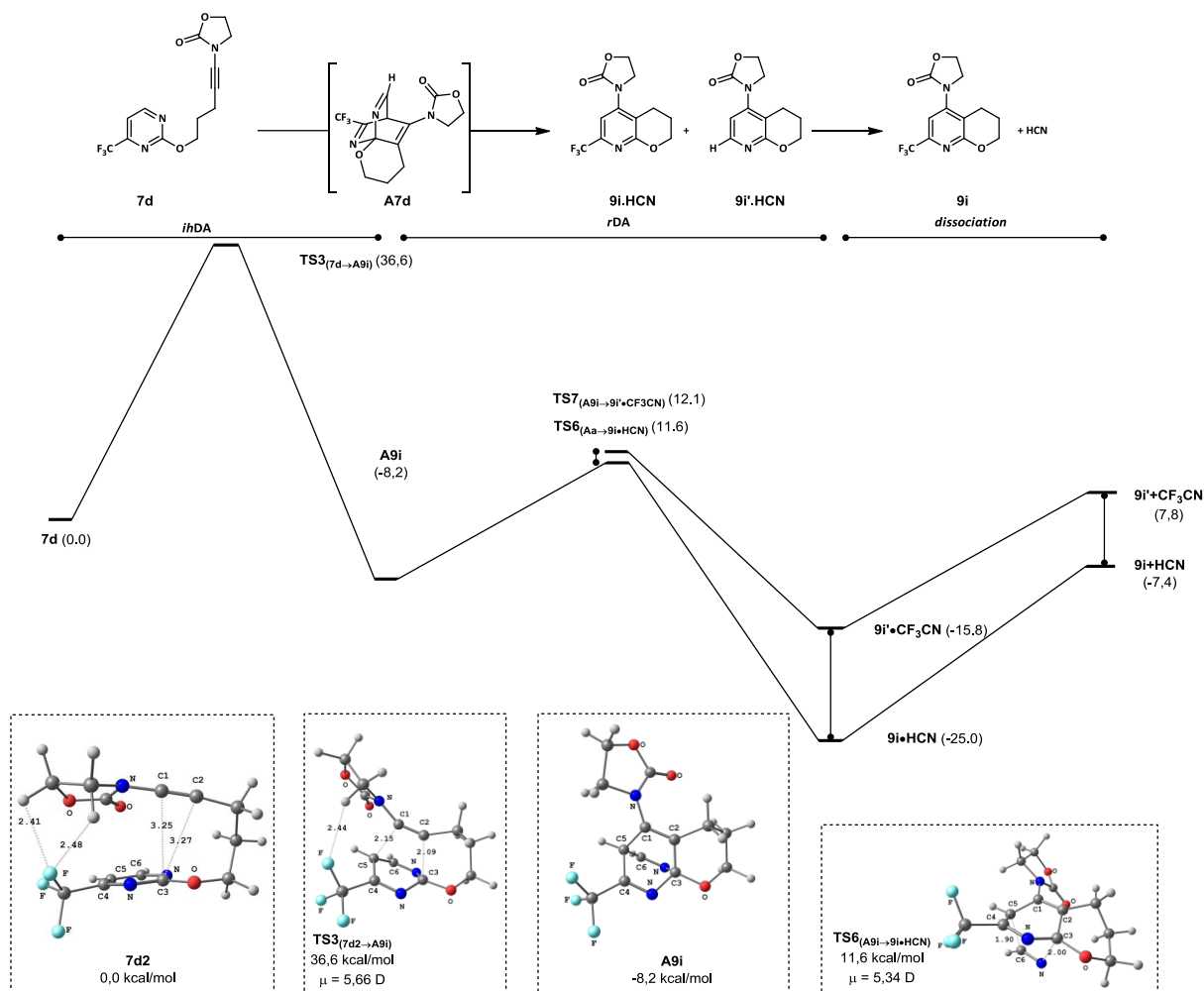


Figure 58

Grâce à ces calculs, il est possible de déterminer plusieurs caractéristiques de la réaction.

Tout d'abord, l'étape cinétiquement déterminante de la séquence d' $ihDA/rDA$  en tandem est l'étape d' $ihDA$ , celle-ci ayant dans tous les cas une énergie d'activation plus importante que l'étape de  $rDA$ . Ceci est confirmé expérimentalement, l'intermédiaire tricyclique n'ayant jamais pu être observé.

De plus, l'élimination de l'acide cyanhydrique semble être dans tous les cas plus favorable que l'élimination du trifluoroacétonitrile. En effet, si l'élimination de ce dernier possède une barrière énergétique similaire à celle de l'élimination de l'acide cyanhydrique, elle conduit à une transformation globalement endergonique tandis que l'élimination en compétition conduit à une transformation globalement exergonique. Ces deux voies restent possibles cinétiquement mais l'une est largement favorisée thermodynamiquement ce qui suggère que la séquence est gouvernée thermodynamiquement.

## Chapitre 7 : Extension de la séquence ihDA/rDA : Résultats préliminaires

Nous avons par la suite cherché à étendre cette d'ihDA/rDA d'ynamides méthode selon deux axes, le premier étant l'adaptation de ces conditions en réaction intermoléculaire, et le second la variation de la nature de l'ynamide afin d'accéder à des squelettes de type 4-azaindolines.

### 1. Séquence ihDA/rDA en tandem intermoléculaire

Une extension logique de nos travaux précédents est l'étude de la séquence ihDA/rDA entre un ynamide et une pyrimidine en version intermoléculaire. Une telle réaction étendrait le champ d'application de la méthode et permettrait d'accéder à des pyridines polysubstituées en une seule étape (Schéma 101).

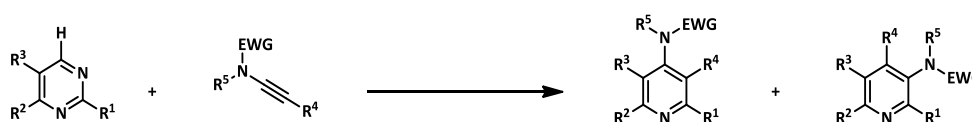


Schéma 101

Comme nous avons pu le voir, les meilleurs résultats sont obtenus lorsque la pyrimidine est électriquement pauvre et l'ynamide électriquement riche. Nous avons donc sélectionné les pyrimidines **11a** et **11b** en tant que diènes et les ynamides **12a** et **12b** en tant que diénophiles (Figure 59).

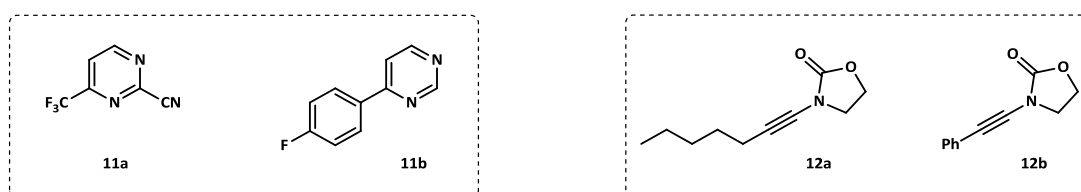


Figure 59

La synthèse de **11a** et **11b** s'effectue en une étape à partir de produits commerciaux. La pyrimidine **11a** est obtenue aisément par réaction de substitution nucléophile aromatique à partir de la pyrimidine **1b** et du cyanure de sodium. Après quinze heures de réaction à température ambiante, le produit **11a** est obtenu avec un rendement de 89 % (Schéma 103).

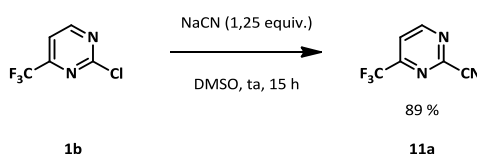


Schéma 102

Le produit **11b** est obtenu par la stratégie décrite par Wang mettant en jeu une acétophénone et la 1,3,5-triazine en présence de morpholine et de triéthylamine à 90 °C pendant 72 h.<sup>108</sup> Néanmoins nous avons été dans l'impossibilité de reproduire les résultats avancés par ce dernier. Nous avons alors procédé à une rapide réoptimisation de ces conditions et la pyrimidine **11b** est finalement obtenu avec un faible rendement de 25 % à partir de la 1,3,5-triazine et de la 4-fluoroacétophénone dans le méthanol à 90 °C pendant 5 heures sous irradiation micro-ondes, loin des 87 % de rendement rapportés par Wang avec l'emploi de ces conditions (Schéma 103).

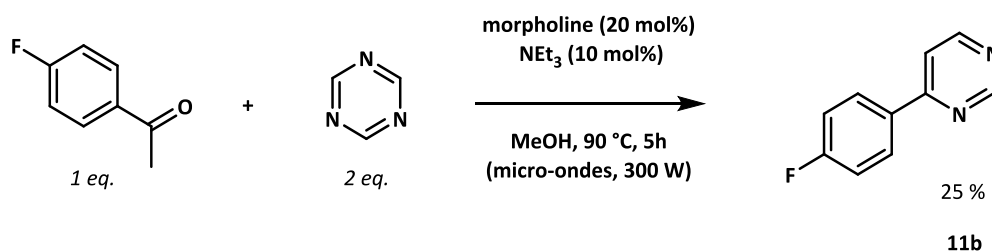


Schéma 103

Les ynamides **12a** et **12b** sont envisagés en raison de leur facilité de synthèse et de leur différence de richesse électronique, **12b** étant moins riche électroniquement que **12a** en raison de la conjugaison de l'ynamide avec le cycle aromatique. Ils sont synthétisés en utilisant les conditions **C** décrites par Stahl, et sont obtenus avec des rendements comparables à ceux de la littérature (**12a**, 38% et **12b**, 96%) (Schéma 104).

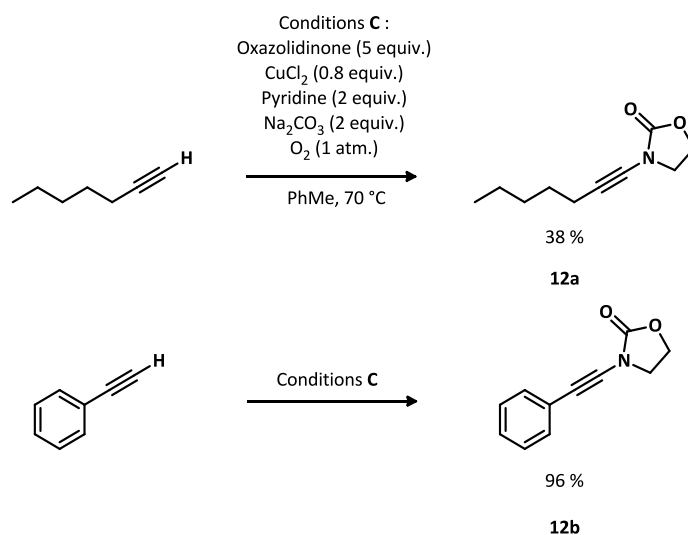
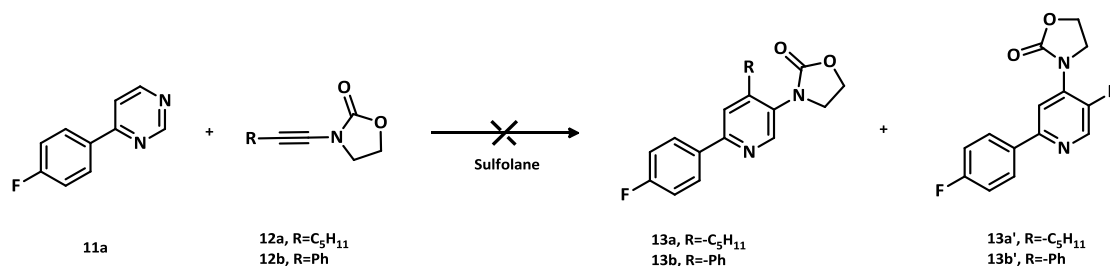


Schéma 104

Dans un premier temps la réaction de cycloaddition intermoléculaire entre la pyrimidine **11a** et les ynamides **12a** et **12b** est étudiée selon les conditions optimisées pour la cycloaddition



intramoléculaire. Cette réaction peut conduire à la formation de deux régioisomères en fonction de l'orientation du diénophile par rapport à celle du diène.



	Substrat	T (°C)	t (min)	Observation
1	<b>12a</b>	255	5	Aucune conversion de <b>12a</b>
2	<b>12a</b>	285	5	Dégradation de <b>12a</b>
3	<b>12b</b>	210	30	Aucune conversion de <b>12b</b>
4	<b>12b</b>	255	5	Dégradation majoritaire de <b>12a</b>

Tableau 5

Après 5 minutes de chauffage à 255 °C la cycloaddition de **11a** avec **12a** ne conduit à aucune conversion des deux produits de départ (suivie par RMN du  $^{19}\text{F}$ ) (Tableau 5, entrée 1). La température est alors augmentée jusqu'à 285 °C dans le but d'apporter plus d'énergie afin d'atteindre l'état de transition, mais aucun produit de cycloaddition n'est encore une fois observée. En revanche à cette température l'ynamide **12a** est entièrement dégradé tandis que la pyrimidine est intégralement récupérée (Tableau 5, entrée 2).

Dans le cas de la cycloaddition faisant intervenir l'ynamide **12b**, les conditions **H** (210°C, 30 min) et **I** (255 °C, 1 min) sont étudiées. Dans les conditions **H** aucune conversion d'aucun des deux produits de départ n'est observé (Tableau 5, entrée 3) tandis que dans les conditions **I**, on assiste à la dégradation quasi complète de l'ynamide, sans que des traces des produits **13** ou **13'** ne soient encore une fois observée (Tableau 5, entrée 4).

Il semble donc que de hautes températures ne suffisent pas à atteindre l'état de transition, les ynamides étant dégradés avant que celui-ci ne soit atteint.

La 2-cyano-4-trifluorométhylpyrimidine **11b** a par la suite était également testée. Les essais de cycloadditions intermoléculaires entre les ynamides **12a** et **12b** et la pyrimidine **11b** ont été réalisés d'abord dans le tétrahydrofurane (THF) du fait de sa simplicité d'élimination, puis dans le sulfolane afin de pouvoir augmenter la température de réaction. Il est apparu que **11b** est moins stable dans le THF que dans le sulfolane d'après les conversions déterminées en RMN  $^1\text{H}$ . Aucun produit de cycloaddition n'a été détecté, que ce soit à 130 °C dans le THF ou entre 210 et 255 °C dans le sulfolane (Schéma 107, Tableau 6).

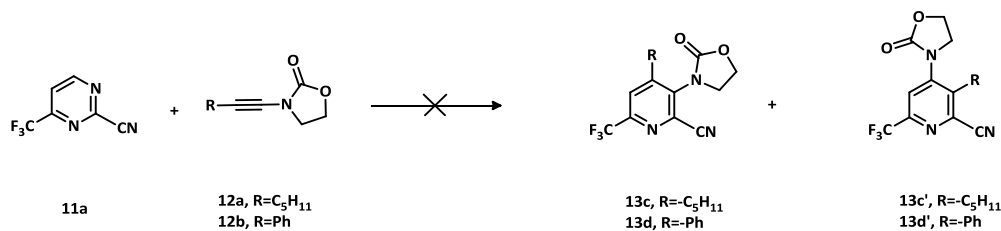


Schéma 106

	Substrat	T (°C)	t (min)	Concentration (M)	Conversion de la pyrimidine (%)
1	<b>12b</b>	255	5	0.5	33
2	<b>12b</b>	285	5	1	0
3	<b>12b</b>	210	30	2	15
4	<b>12a/12b</b>	210 à 255	5	0,4	0

Tableau 6

L'alternative à une augmentation de la température serait l'augmentation de la réactivité des deux partenaires de la cycloaddition, c'est-à-dire un enrichissement électronique de l'ynamide ou un appauvrissement électronique de l'azadiène. Par commodité, la deuxième option a été préférée et la pyrimidine remplacée par une triazine. L'ynamide **12a** est sélectionné comme diénophile car plus riche électroniquement que **12b** (Schéma 107).

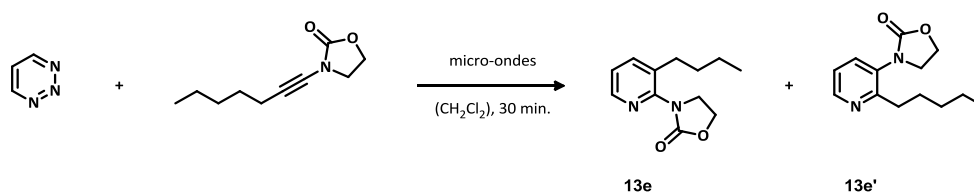


Schéma 107

La réactivité des triazines étant largement supérieure à celle des pyrimidines en séquence hétéro/rétro Diels-Alder en tandem, différentes conditions ont été testées. La réaction est effectuée dans le dichloroéthane à différentes températures mais, comme dans le cas de la réaction impliquant les réactifs **11a** et **12a**, à température moyenne (70 et 100 °C) aucune conversion n'est observée (Tableau 7, entrée 1 et 2). De même, dans le cas d'une température plus élevée (130 à 170 °C) la triazine se dégrade et aucun des produits **13e** ou **13e'** ne sont détectés (Tableau 7, entrées 3 et 4).

Entrée	Température (°C)	Conversion de la triazine (%) <sup>a</sup>
1	70	0
2	100	0
3	130	23
4	170	50

<sup>a</sup> Estimation par RMN <sup>1</sup>H

Tableau 7

Toujours dans l'idée d'appauvrir électroniquement le diène la 1,2,3-triazine est remplacée par la 6-carboxyméthyle-1,2,3-triazine (Schéma 108).

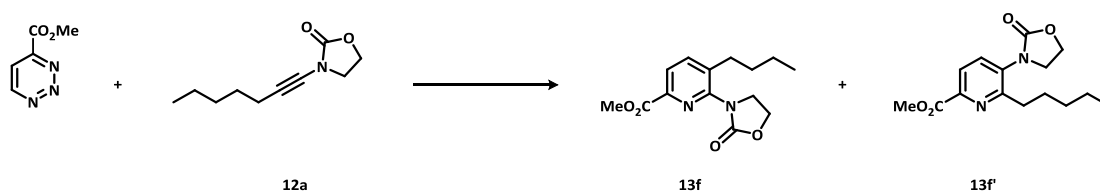


Schéma 108

Lorsque la réaction est conduite dans le dichloroéthane de 50 à 140 °C par incréments de 30 °C aucune conversion d'aucun des deux produits de départ n'est observée (Tableau 8, entrée 1). Afin de chauffer à une température supérieure à 140 °C, le dichloroéthane est remplacé par le benzonitrile. Jusqu'à 170 °C, toujours aucune conversion n'est observée (Tableau 8, entrée 2). En revanche à partir de 180 °C, la dégradation de la triazine est constatée (Tableau 8, entrée 3). Une augmentation de la température conduit à la dégradation complète de la triazine, même pendant des temps réactionnels plus courts (Tableau 8, entrées 3 et 4). Si la réaction est conduite dans le sulfolane à haute température, la dégradation de la triazine est moins rapide ce qui suggère une plus grande stabilité de la triazine dans ce solvant. Néanmoins aucun produit de cycloaddition n'est observé (Tableau 8, entrée 6).

Entrée	Solvant	Température (°C)	t (min)	Conversion de la triazine <sup>a</sup>
1	(CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	40 à 140	30	0
2	PhCN	140 à 170	30	0
3	PhCN	185	30	30
4	PhCN	200	10 à 30	100
5	PhCN	230	30	100
6	Sulfolane	230	30	60

<sup>a</sup> Estimation par RMN <sup>1</sup>H

Tableau 8

Ces résultats suggèrent donc que dépourvu du gain entropique apporté par le lien entre l'ynamide et la pyrimidine, la cycloaddition intermoléculaire requiert des partenaires hautement réactifs ou le développement d'une version catalysée de la séquence qui sera évoquée dans le chapitre 6 : Conclusions et perspectives.

En parallèle, nous nous sommes intéressés à la synthèse de squelette de type 4-azaindoline en utilisant la séquence ihDA/rDA.

## 2. Synthèse de 4-azaindoline par séquence ihDA/rDA en tandem

Une synthèse de 4-azaindoline pourrait être envisagée en utilisant un substrat portant une fonction ynamide « inversée » comparée à celle utilisée jusqu'à maintenant. En effet si l'atome d'azote de la fonction ynamide est porté par le lien, la nature du cycle fusionné change tout comme les propriétés réactionnelles de l'ynamide (Schéma 110).



Schéma 109

Afin d'étudier la réactivité de ce type d'ynamides « inversés », la synthèse des produits **14a** et **14b** a été envisagée en utilisant une méthode décrite dans la littérature.<sup>109</sup> Globalement les rendements obtenus sont assez pauvres, la difficulté synthétique se situant au niveau de l'étape de réduction/protection de la fonction cyano. Il est à noter que si la fonction cyclopropyle n'est pas introduite sur le carbone en  $\alpha$  de la pyrimidine, cette étape conduit à un rendement extrêmement faible (5%). Si la fonction cyclopropyle est introduite, alors les produits de l'étape de réduction/protection sont obtenus avec un rendement plus élevé mais le rendement global est tout de même très faible (Schéma 110).

Un carbamate et un sulfonamide ont été envisagés pour la synthèse de l'ynamide en raison de leur influence différente sur la densité électronique de l'ynamide et donc sur sa réactivité, le groupement carbamate étant électroniquement plus riche que le groupement sulfonamide. Les méthodes décrites par Stahl, Hsung et Danheiser ont été évaluées pour la synthèse des produits **14a** et **14b**.

Dans le cas de la synthèse de **14a**, les méthodes décrites par Stahl et Hsung ne donnent aucun résultat, l'ynamide n'est pas formé et l'on assiste à la dimérisation du phénylacétylène. Il est à noter que le carbamate est entièrement consommé par la réaction, suggérant une réactivité non productive pour la synthèse de l'ynamide **14a**.

Dans le cas de la synthèse de **14b**, les méthodes décrites par Stahl, Hsung et Danheiser ont été évaluées, et les mêmes constatations que pour la synthèse de **14a** peuvent être faites. Néanmoins, le produit **14b** est tout de même obtenu, avec un très faible rendement de 7% (Schéma 110).

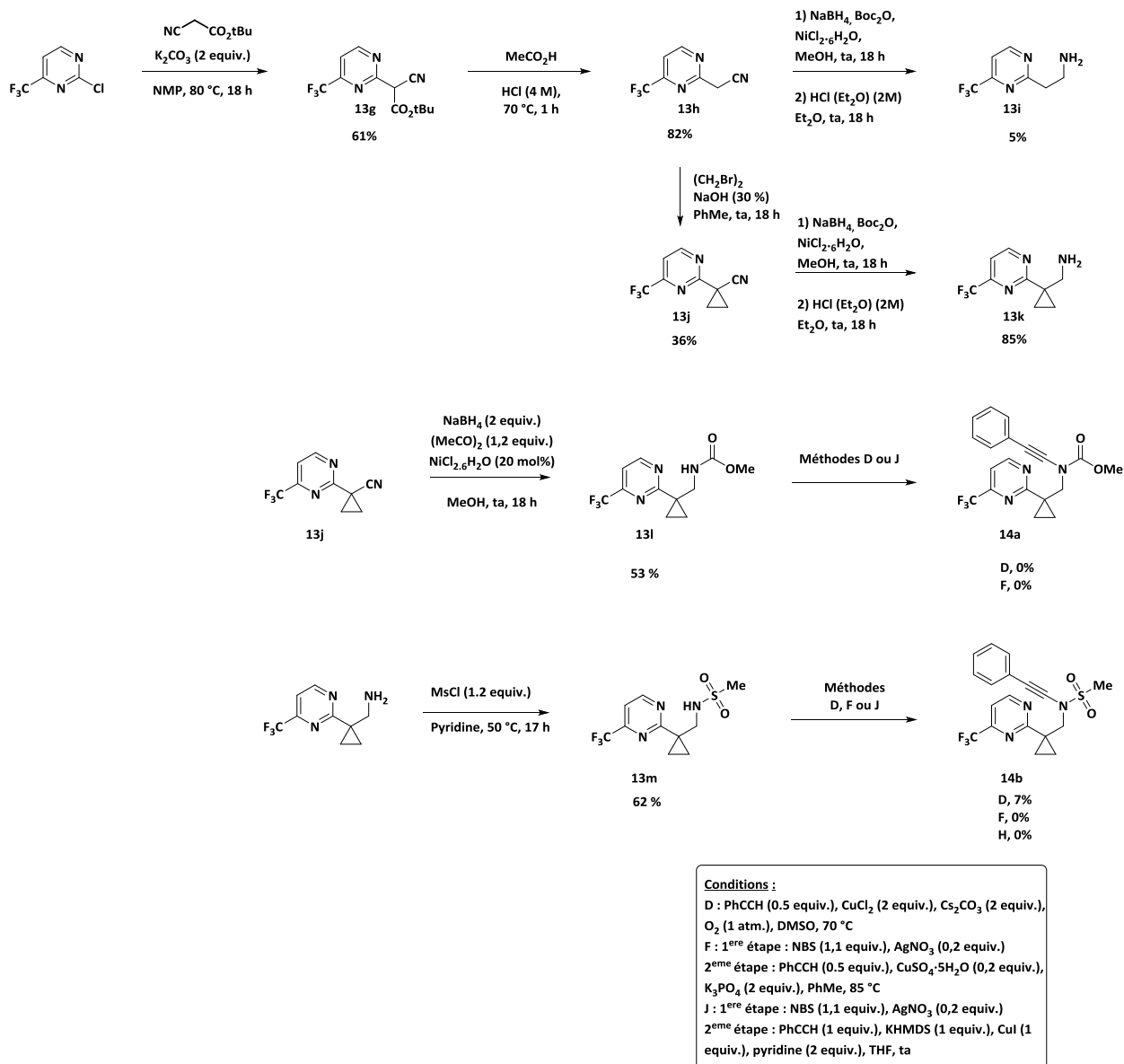


Schéma 110

En dépit de ce faible rendement, suffisamment de produit est obtenu pour que la réactivité de **14b** soit évaluée en cycloaddition. A 255 °C comme à 210 °C une forte dégradation du produit de départ est constatée. Cependant si la réaction est conduite à 180 °C pendant 30 minutes alors la conversion est totale et le produit **15b** est obtenu avec un rendement de 77% (Schéma 111). Il est à noter que ce rendement pourrait encore être optimisé mais faute de temps nous n'avons pas pousser plus loin les investigations.

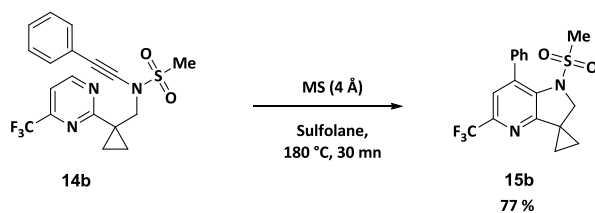


Schéma 111

Nous pouvons ainsi noter que l'utilisation d'un ynamide inversé permettrait de diminuer la température de la réaction, celui-ci semblerait donc plus réactif. Néanmoins il n'est pas possible d'évaluer la part de réactivité apportée par la présence de la fonction cyclopropyle. En effet comme nous l'avons vu précédemment, l'ajout de fonctionnalités restreignant le nombre de conformères du précurseur de cycloaddition permet d'augmenter fortement la réactivité de la séquence ihDA/rDA. Ce résultat préliminaire ne permet donc en aucun cas de tirer des conclusions sur la réactivité des ynamides inversés mais fourni un résultat encourageant. La synthèse de 4-azaindolines polysubstituées mérite d'être étudiée plus avant à condition de trouver une méthode de synthèse plus simple des produits de départ. Ce travail est en cours au sein de l'équipe.

## Chapitre 8 : Conclusion générale et perspectives

Une méthode de synthèse d'hétérocycles polyfonctionnels originaux faisant intervenir une séquence entre un ynamide et une pyrimidine au travers d'une séquence de cycloaddition intramoléculaire d'hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder en tandem a pu être décrite (Schéma 112).

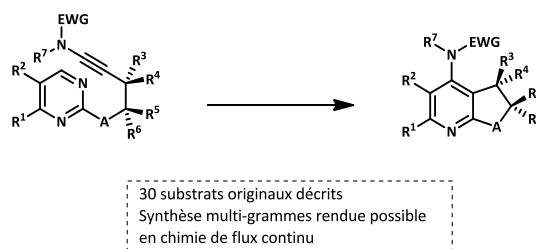


Schéma 112

A notre connaissance, cette méthode est le premier rapport d'une cycloaddition à demande électronique inverse utilisant un ynamide comme partenaire électroniquement riche et un azadiène de type pyrimidine comme partenaire électroniquement pauvre. Ceci entraîne plusieurs défis synthétiques à relever, à savoir une énergie d'activation élevée, ce qui se traduit par une température réactionnelle forte, et l'utilisation d'un solvant stable dans ces conditions de températures. Il a été trouvé que l'utilisation d'un chauffage par irradiation micro-ondes permet de fortement accélérer la réaction et que les temps réactionnels varient de 30 secondes à 90 minutes selon les substrats.

Nous avons pu identifier le sulfolane comme un solvant de choix, celui-ci étant peu toxique, peu coûteux, possédant un très haut point d'ébullition (285 °C) tout en étant éliminable par extraction liquide-liquide.

Cette séquence tolère une grande diversité fonctionnelle tant sur la nature des hétérocycles introduits en position *para* de l'azote de la pyridine que dans la nature du cycle fusionné à cette dernière, les seules restrictions se trouvant être portées sur la nature et la position des groupements fonctionnels de la pyrimidine.

Il a également pu être constaté que la restriction conformationnelle du lien entre l'ynamide et la pyrimidine permettait de gagner fortement en réactivité en pré-organisant l'état de transition de l'étape de cycloaddition d'hétéro Diels-Alder.

Par la suite, nous avons pu montrer sur un substrat modèle que cette réaction était adaptable à grande échelle en utilisant un système de chimie de flux dans le toluène comme solvant. Plusieurs grammes de la pyridine fusionnée souhaitée ont alors été synthétisés en une seule réaction en continu.

L'étude mécanistique de cette réaction par calcul théorique effectuée par le professeur Vincent Gandon (Université Paris-Sud, Orsay et Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette) nous a appris que les conformères de plus basse énergie étaient les conformères repliés. De plus l'étape cinétiquement déterminante de cette séquence était l'étape de cycloaddition d'hétéro Diels-Alder (entre 27 et 37 kcal/mol) et que l'élimination de l'acide cyanhydrique était favorisée

thermodynamiquement par rapport à l'élimination compétitive du second nitrile dans le cas des pyrimidines dissymétriques.

Afin de poursuivre ce projet, plusieurs axes ont été envisagés. Le changement de la nature de l'ynamide visant la synthèse de 4-azaindoles conduit à des résultats encourageants mais nécessite une synthèse des produits de départ plus efficaces. La rétrosynthèse envisagée ferait intervenir une étape de couplage croisé pallado-catalysé afin d'introduire le lien sur la pyrimidine plutôt qu'une réaction de substitution nucléophile aromatique. Les partenaires de cette réaction de couplage croisé seraient d'une part une halopyrimidine et d'autre une 2-(dialkylboryl)éthylamine (Schéma 113). Une telle approche est actuellement à l'étude au laboratoire et montre en effet qu'il est possible de préparer des pyrimidines possédant une chaîne aminoéthyle en position C2 avec de bons rendements.

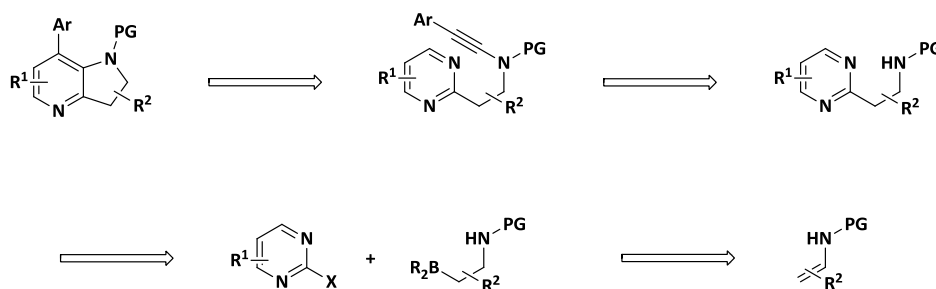


Schéma 113

Cependant une limitation demeure encore, en effet ces conditions nécessitent une haute température et en conséquence un solvant adapté. Afin de contourner ce problème plusieurs solutions peuvent être envisagées.

Tout d'abord il est possible d'appauvrir davantage électroniquement l'azadiène. Si la quaternarisation de l'azote de la pyrimidine par alkylation ou protonation est difficile en raison de la présence de l'ynamide, une élégante façon de contourner ce problème a été proposée très récemment par Boger. Celui-ci rapporte l'emploi d'hexafluoroisopropanol comme co-solvant de la réaction, permettant de créer une liaison hydrogène avec l'azadiène, afin de l'appauvrir électroniquement.<sup>110</sup> Si ce système fonctionne bien avec des triazines, son application reste très limitée dans le cas des diazines et ne conduit qu'à de faibles rendements. Néanmoins l'utilisation de HFIP en conjonction du sulfolane et de son chauffage par irradiation micro-ondes pourrait constituer une alternative à un chauffage à haute température.

Une autre alternative serait d'enrichir l'ynamide de manière transitoire en tirant profit de sa polarisation. En effet si l'on imagine l'emploi d'un nucléophile électroniquement donneur une fois additionné à l'ynamide, avec l'assistance éventuelle d'un acide de Lewis, il serait possible d'obtenir un partenaire hautement réactif en séquence d'ihDA/rDA. La contrainte de ce système serait alors l'élimination de ce nucléophile consécutivement à la séquence d'ihDA/rDA.

Il pourrait être intéressant de s'inspirer des travaux de Boger, qui emploie des énamines substituées par une fonction pyrrolidine en tant que diénophile électroniquement riche dans des séquences d'ihDA/rDA, la pyrrolidine étant éliminée après l'étape de rDA lors d'une étape de réaromatisation.



Ainsi nous pourrions imaginer un système où une pyrrolidine vient s'additionner sur l'ynamide en conjonction de l'emploi d'un acide de Lewis (Schéma 114).

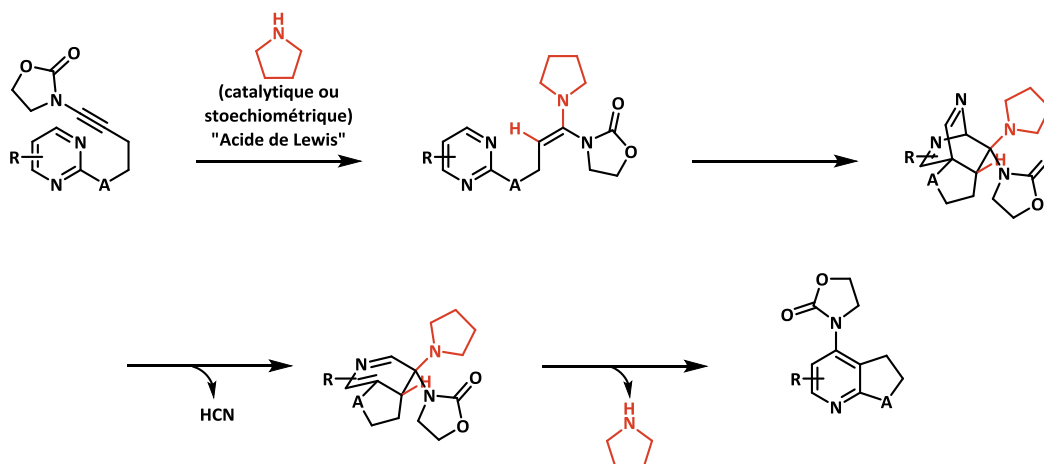


Schéma 114

Il pourrait enfin être intéressant de tirer profit de la haute température de la réaction de cycloaddition afin de promouvoir une seconde réaction dans une séquence domino. Si le lien entre la pyrimidine et l'ynamide porte une fonction sulfone, à haute température une molécule de dioxyde de soufre est libéré par une réaction chélotropique générant un intermédiaire de type *ortho*-quinodiméthane hautement réactif.<sup>68</sup> Cet intermédiaire pourrait alors servir de diène pour une seconde réaction de cycloaddition intermoléculaire, permettant ainsi la synthèse d'une large gamme d'hétérocycles fusionnés, après une ultime étape d'oxydation post-cycloaddition (Schéma 115).

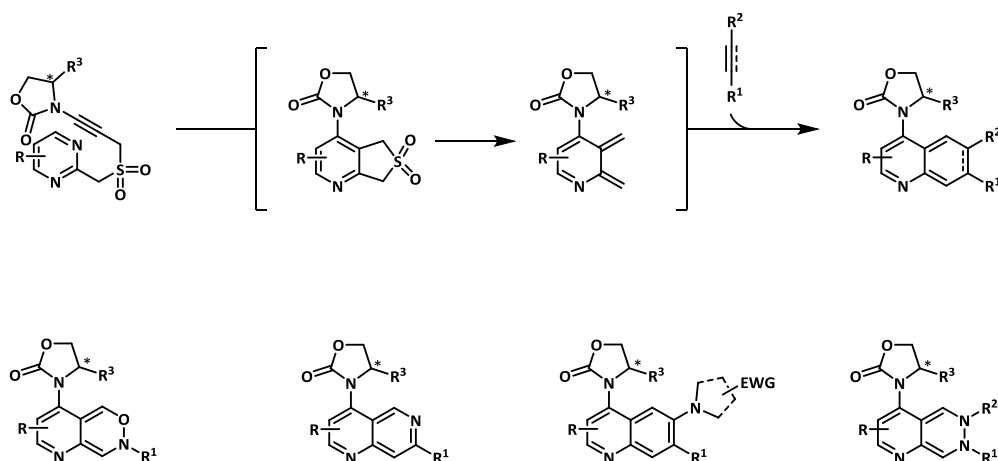


Schéma 115

La variété moléculaire et la réactivité des ynamides en font un outil particulièrement versatile pouvant s'adapter à différents types de chimie tout en permettant d'obtenir des hétérocycles polyfonctionnels variés.

## Chapitre 9 : Partie expérimentale

### 1. Matériels et méthodes

NMR spectra were recorded on Bruker AV 300 or AV 400 spectrometer at 300 MHz or 400 MHz for  $^1\text{H}$  NMR, at 75 or 100 MHz for  $^{13}\text{C}$  NMR and at 376 MHz or 282 MHz for  $^{19}\text{F}$  NMR. The spectra were calibrated using undeuterated solvent as internal reference, unless otherwise indicated. The following abbreviations were used to explain multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, and b = broad. Coupling constant ( $J$ ) were reported in Hertz. High resolution mass spectra (HRMS) in positive mode were recorded using a 6520 series quadrupole time-of-flight (Q-TOF) mass spectrometer (Agilent) fitted with a multimode ion source (in mixed mode that enables both electrospray ionization, ESI, and atmospheric pressure chemical ionization, APCI). Samples were directly infused into the source using 50/50-methanol/formic acid 0.2 % in water. Melting points were recorded on a Büchi 510 melting point apparatus. Tetrahydrofuran (THF) was distilled under nitrogen from sodium-benzophenone. Reagents were purchased from Aldrich, Apollo Scientific or Alfa Aesar and used without further purification, unless otherwise noted. Microwave reactions were performed in a CEM Intelligent Explorer (Model 541416) microwave. Yields refer to chromatographically and spectroscopically ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{19}\text{F}$  NMR) homogeneous materials, unless otherwise noted. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) carried out on Merck TLC silica gel 60 F254 aluminum plates, using UV light or potassium permanganate as visualizing agents. All separations were performed by chromatography on Merck silica gel 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ), on a Combiflash Companion from Teledyne Isco or by preparative TLC chromatography (layer thickness of 500  $\mu\text{m}$ ).

### 2. Procédures générales

**General procedure A:** Sodium hydride (1.4 eq.) was suspended in THF (0.3 M) at 0 °C under nitrogen in a round bottom flask equipped with a magnetic stirring bar. Homopropargylic alcohol (1.4 eq.) was then added and the solution left stirring for 30 minutes. Pyrimidine (1 eq.) was added dropwise and a colour change from yellow to deep red was observed. Once the addition was complete, the solution was left stirring at room temperature for 17 hours until complete consumption of the starting materials as indicated by TLC. The reaction mixture was concentrated in vacuo and quenched with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo. The resulting crude product was purified using flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc).

**General procedure B:** Sodium hydride (1 eq.) was suspended in THF (0.3 M) at 0 °C under nitrogen in a microwaveable tube equipped with a magnetic stirring bar, homopropargylic alcohol (1 eq.) was then added and the solution left stirring for 30 minutes. 2-Chloro-4-trifluoromethylpyrimidine **1a** (1 eq.) was added dropwise and a colour change from yellow to deep red was observed. Once the addition was complete, the solution was heated at 130 °C for three hours. The reaction mixture was concentrated in vacuo and quenched with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo. The resulting crude product was purified using flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc).

**General procedure C:**

In a round bottomed flask flushed with oxygen and equipped with a magnetic stirring bar were placed nucleophile (5 eq.),  $\text{CuCl}_2$  (0.8 eq.), pyridine (0.8 eq.), and  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 eq.). Toluene (0.2 M) was then added via syringe and the suspension was heated at 70 °C, under an atmosphere of oxygen (balloon). A solution of alkyne (1 eq.) in toluene (0.2 M) was then slowly added to the reaction mixture via syringe pump addition over 4 hours and then stirring was continued at 70 °C until TLC showed complete consumption of alkyne **2f**. The reaction

mixture was allowed to cool to room temperature and pyridine (50 eq.) was added and the solution was stirred for ten more minutes. The reaction mixture was quenched with water and the aqueous layer was extracted using AcOEt. The combined organic phases were washed with water and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated in vacuo. The resulting crude product was purified using flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc).

**General procedure D:**

In a round bottomed flask flushed with oxygen and equipped with a magnetic stirrer bar were placed nucleophile (5 eq.),  $\text{CuCl}_2$  (2 eq.), and  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2 eq.). DMSO (0.2 M) was then added via syringe and the suspension was heated at 70 °C, under an atmosphere of oxygen (balloon). A solution of alkyne (1 eq.) in DMSO (0.2 M) was then slowly added to the reaction mixture via syringe pump addition over 4 hours and then stirring was continued at 70 °C until TLC showed complete consumption of alkyne **2f**. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and pyridine (50 eq.) was added and the solution was stirred for ten more minutes. The reaction mixture was quenched with water and the aqueous layer was extracted using AcOEt. The combined organic phases were washed with water and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated in vacuo. The resulting crude product was purified using flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc).

**General procedure E:**

In a round bottom flask equipped with a magnetic stirrer were placed alkyne (1 eq.,) dissolved in a mixture of ethanol (0.125 M) and a 32% hydroxyammonium solution (0.1 M). The mixture was stirred for few minutes and then was added  $\text{CuI}$  (2 eq.) and stirring was allowed to continue until complete consumption of starting material. The crude green mixture was filtered over Büchner and washed with an aqueous solution of hydroxyammonium solution (32%),  $\text{H}_2\text{O}$ , ethanol and finally  $\text{Et}_2\text{O}$ . In a 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer was placed the alkynylcopper (1 eq.) and 2-oxazolidinone (5 eq.). MeCN (0.4 M) was added and the reaction mixture was allowed to stir under an oxygen atmosphere for few minutes. TMEDA (1 eq.) was finally added and the mixture was stirred overnight at room temperature under an atmosphere of oxygen. The deep blue crude mixture was concentrated in vacuo and quenched with water. The aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo. The resulting crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc).

**General procedure H and I:**

In a microwaveable tube equipped with a magnetic stirring bar, ynamide (1 eq) was dissolved in sulfolane (0.04 M) that had been dried over molecular sieves (4 Å). The tube was sealed, placed in the microwave and heated at either 210 °C for 30 minutes (**F**) or 255 °C for 1 minute (**G**), both with a maximal power of 300 W. After completion of the reaction, the mixture was then quenched with warm aqueous saturated solution of  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (50 °C). The aqueous phase was extracted with methyl *t*-butyl ether. The combined organic phases were washed with warm water (50 °C), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated in vacuo. The resulting crude product was purified using flash chromatography on silica gel (Petroleum Ether/EtOAc).

### 3. Descriptions analytiques

#### 2-(But-3-ynyloxy)pyrimidine (3a)

Compound **3a** was obtained from the corresponding 2-chloropyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **3a** was isolated as colorless oil (184 mg, 82 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.5 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H); 6.94 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H); 4.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H); 2.73 (dt, *J* = 2.7 Hz, 7.2 Hz, 2H); 1.95 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H)

#### 2-(But-3-ynyloxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine (3b)

Compound **3b** was obtained from the corresponding 2-chloro-4-trifluoromethylpyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **3b** was isolated as colorless oil (3.33 g, 78 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.78 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); 7.29 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); 4.6 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H); 2.76 (dt, *J* = 2.6 Hz, 7.1 Hz, 2H); 2.04 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm) δ: 165.2; 162.3; 157.6 (q, *J* = 36.8 Hz, CH); 120.2 (q, *J* = 275.0 Hz, CF<sub>3</sub>); 110.9; 79.9; 70.3, 66.1; 19.0

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: -65.8

HRMS-ESI *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 217.0583, found 217.0578

#### 2-(Prop-3-ynyloxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine (3c)

Compound **3c** was obtained from the corresponding 2-chloro-4-trifluoromethylpyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **3c** was isolated as colorless oil (3.33 g, 78 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.78 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); 7.29 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); 4.5 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H); 2.04 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm) δ: 165.4; 162.3; 157.6 (q, *J* = 36.8 Hz, CH); 120.3 (q, *J* = 275.0 Hz, CF<sub>3</sub>); 111.1; 80.1; 70.2, 65.2

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: -65.8

#### 2-(Pent-4-ynyloxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine (3d)

Compound **3d** was obtained from the corresponding 2-chloro-4-trifluoromethylpyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **3d** was isolated as colorless oil (1.01 g, 80 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.78 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); 7.30 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); 4.57 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H); 2.76 (dt, *J* = 3.1, 6.9 Hz, 2H); 2.04 (m, 2H), 1.9 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 165.7; 162.2; 157.8 (q, *J* = 39.0 Hz, CH); 120.3 (q, *J* = 275.0 Hz, CF<sub>3</sub>); 110.6 (d, *J* = 2.2 Hz, CH); 83.2; 69.2; 67.1; 27.8; 15.3

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: -71.4

HRMS-EIC *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 231.0740, found 231.0727

#### 2-(Hex-5-ynyloxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine (3e)

Compound **2o** was obtained from the corresponding 2-chloro-4-trifluoromethylpyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **2o** was isolated as colorless oil (256 mg, 96 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.77 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.29 (td, *J* = 2.6 Hz, 6.9 Hz, 2H), 1.97 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.80-1.72 (m, 4H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 165.7; 162.2; 157.8 (q,  $J$  = 35.2 Hz, CH); 120.3 (q,  $J$  = 275.6 Hz, CF<sub>3</sub>); 110.4 (d,  $J$  = 3.3 Hz, CH); 83.9; 68.9; 68.1; 27.8; 25.0; 18.2

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -71.5

HRMS-EIC  $m/z$  calcd for [M+H]<sup>+</sup> 245.0812, found 258.0886

2-(2-Ethynylcyclohexyloxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine (3f)

Compound **3f** was obtained from the corresponding 2-chloro-4-trifluoromethylpyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **3f** was isolated as colorless oil (554 mg, 79 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.75 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.24 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 5.19 (td,  $J$  = 3.6 Hz, 8.1 Hz, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 2H), 2.03 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.43-1.36 (m, 4H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 165.3; 162.2; 157.9 (q,  $J$  = 35.2 Hz, CH); 140.8 (q,  $J$  = 275.1 Hz, CF<sub>3</sub>); 110.5; 85.1; 77.9; 70.3; 34.1; 30.1; 29.4; 23.7; 23.0

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -71.4

HRMS-ESI  $m/z$  calcd for [M+H]<sup>+</sup> 271.1140, found 271.1140

2-(2-Ethynylcyclopentyloxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine (3g):

Compound **3g** was obtained from the corresponding 2-chloro-4-trifluoromethylpyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **3g** was isolated as colorless oil (210 mg, 75%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.78 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 5.49-5.45 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 2H); 2.14 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H); 1.94-1.77 (m, 4H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 165.0; 161.9; 151.8 (q,  $J$  = 275.0 Hz); 120.1 (q,  $J$  = 37.4 Hz); 110.4 (q,  $J$  = 3.6 Hz); 85.3; 84.8; 70.0; 36.7; 31.5; 31.4; 22.8

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -70.2

2-(1-(Prop-2-ynyl)cyclohexyloxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine (3i)

Compound **3i** was obtained from the corresponding 2-chloro-4-trifluoromethylpyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **3i** was isolated as colorless oil (309 mg, 50 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.74 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H); 7.23 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H); 3.11 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 2H); 2.49 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 2H); 1.94 (t,  $J$  = 2.8 Hz, 1H); 1.76-1.26 (m, 8H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 165.0; 162.1; 167.5 (q, 32.3 Hz, CH); 120.4 (q, 273.6 Hz, CF<sub>3</sub>), 110.4; 84.2; 80.1; 71.1; 34.3; 28.0; 25.6; 22.0

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -71.4

HRMS-ESI  $m/z$  calcd for [M]<sup>+</sup> 284.1136, found 284.1145

2-(2-ethynylphenoxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine (3j)

Compound **3j** was obtained from the corresponding 2-chloro-4-trifluoromethylpyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **3j** was isolated as colorless oil (102 mg, 68 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.66 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J$  = 1.7 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.36 (td,  $J$  = 1.7 Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H); 7.17 (td,  $J$  = 1.2 Hz, 7.6 Hz, 1H); 7.15 (dd,  $J$  = 1.2 Hz, 5.3 Hz, 1H); 2.96 (s, 1H)

2-(1-(Prop-2-ynyl)cyclobutoxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine (3k)

Compound **3k** was obtained from the corresponding 2-chloro-4-trifluoromethylpyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 85:15), **3k** was isolated as colorless oil (900 mg, 90 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 9.1 Hz, 4H), 1.93 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 163.9, 162.0, 157.3 (q, *J* = 36.7 Hz, CH), 121.4 (q, *J* = 275.1 Hz, CF<sub>3</sub>), 110.2 (q, *J* = 2.9 Hz, CH), 82.0, 79.6, 69.8, 33.3, 25.4, 13.3

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -71.6

HRMS-ESI *m/z* calcd for [M]<sup>+</sup> 256.0823, found 256.0829

2-(3-(prop-2-ynyl)oxetan-3-yloxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine (3l)

Compound **3l** was obtained from the corresponding 2-chloro-4-trifluoromethylpyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 85:15), **3l** was isolated as colorless oil (96 mg, 33 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.78 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); 7.33 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H); 4.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H); 4.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H); 3.17 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H); 2.07 (t, *J* = 2.6 Hz)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 163.6; 162.7; 158.2 (q, *J* = 34.5 Hz); 120.2 (q, *J* = 272.2 Hz); 111.5; 79.8; 79.7; 78.2; 71.4; 24.7

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -71.45

Tert-butyl 3-(prop-2-ynyl)-3-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)azetidine-1-carboxylate (3m)

Compound **3m** was obtained from the corresponding 2-chloro-4-trifluoromethylpyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 70:30), **3m** was isolated as colorless oil (82 mg, 32 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.76 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.20, (dd, *J* = 7.2 Hz, 10.2 Hz, 4H), 3.06 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.02 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 163.4, 162.3, 158.0 (q, *J* = 36.7 Hz), 156.1, 121.2 (q, *J* = 275.8 Hz), 111.2 (q, *J* = 2.9 Hz), 79.9, 77.7, 76.1, 71.1, 58.9, 28.3, 25.1

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -71.3

N-(But-3-ynyl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)acetamide (3n)

Sodium hydride (1 eq., 116 mg, and 2.9 mmol) was suspended in THF (9.6 mL, 0.3 M) at 0 °C under nitrogen in a round bottom flask equipped with a magnetic stirring bar. 4-Aminobut-3-yne (1 eq., 200 mg, 2.9 mmol) was then added and the solution left stirring for 30 minutes. 2-Chloro-4-trifluoromethylpyrimidine (1 eq., 0.35 mL, 2.9 mmol) was added dropwise. Once the addition was complete, the solution was left stirring at 50 °C for 17 hours until complete consumption of the starting materials as indicated by TLC. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and quenched with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude was then dissolved in acetic anhydride (18 mL, 0.2 M) in a 25 mL dried sealed tube equipped with a magnetic stirring bar. A drop of sulfuric acid was added and the mixture was allowed to stir overnight at 80 °C. When complete consumption of the starting materials as indicated by TLC was observed the reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude product was purified using flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc: 6:4). **2w** was isolated as colourless oil (513 mg, 55 % over two steps).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.87 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H); 7.34 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); 4.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H); 2.59 (dt, 2.8, 7.2 Hz, 2H); 2.54 (s, 3H); 1.9 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 172.6; 161.4; 160.7; 156.5, (t, *J* = 35.7 Hz); 120.3 (q, *J* = 273.9 Hz); 111.8 (d, *J* = 2.2 Hz); 81.5; 70.1; 44.8; 26.8; 18.4

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -71.3

HRMS-EIC *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 258.0849, found 258.0856

2-(But-3-ynyloxy)-4-methoxypyrimidine (3n)

Compound **3n** was obtained from the corresponding 2-chloro-4-methoxypyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 70:30), **3n** was isolated as colorless oil (254 mg, 32 % yield).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.18 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H); 6.39 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H); 4.48 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H); 3.97 (s, 3H); 2.74 (dt,  $J = 2.7$  Hz, 2H); 2.03 (t, 2.7 Hz, 1 H)

2-(But-3-ynoxy)-4-methoxypyrimidine (**3p**)

Compound **3p** was obtained from the corresponding 2-chloro-4-methoxypyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 70:30), **3p** was isolated as colorless oil (52 mg, 47 % yield).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.21 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H); 7.06 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H); 4.52 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H); 3.28 (m, 1H); 2.74 (t,  $J = 2.7$  Hz, 2H); 2.03 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1 H); 1.92 (m, 4 H)

N-(But-3-ynyl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)acetamide (**3r**)

Sodium hydride (1 eq., 116 mg, and 2.9 mmol) was suspended in THF (9.6 mL, 0.3 M) at 0 °C under nitrogen in a round bottom flask equipped with a magnetic stirring bar. 4-Aminobut-3-yne (1 eq., 200 mg, 2.9 mmol) was then added and the solution left stirring for 30 minutes. 2-Chloro-4-trifluoromethylpyrimidine **1a** (1 eq., 0.35 mL, 2.9 mmol) was added dropwise. Once the addition was complete, the solution was left stirring at 50 °C for 17 hours until complete consumption of the starting materials as indicated by TLC. The reaction mixture was concentrated in vacuo and quenched with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo. The resulting crude was then dissolved in acetic anhydride (18 mL, 0.2 M) in a 25 mL dried sealed tube equipped with a magnetic stirring bar. A drop of sulfuric acid was added and the mixture was allowed to stir overnight at 80 °C. When complete consumption of the starting materials as indicated by TLC was observed the reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo. The resulting crude product was purified using flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc: 6:4). **2w** was isolated as colourless oil (513 mg, 55 % over two steps).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.87 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H); 7.34 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H); 4.32 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H); 2.59 (dt,  $J = 2.8, 7.2$  Hz, 2H); 2.54 (s, 3H); 1.9 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 172.6; 161.4; 160.7; 156.5 (t,  $J = 35.7$  Hz); 120.3 (q,  $J = 273.9$  Hz); 111.8 (d,  $J = 2.2$  Hz); 81.5; 70.1; 44.8; 26.8; 18.4

$^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -71.3

HRMS-EIC  $m/z$  calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$  258.0849, found 258.0856

2-(But-3-ynylthio)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine (**3s**)

In a 25 mL dried sealed tube equipped with a magnetic stirring bar were placed 4-(trifluoromethyl)-2-pyrimidinethiol (1 eq., 400 mg, 2.22 mmol) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 eq., 614 mg, 4.44 mmol) dissolved in THF (4.4 mL). Then 4-bromobut-1-yne (1 eq., 295 mg, 2.22 mmol) was added to the stirring mixture which was allowed to react at 80 °C for 17 hours until complete consumption of the starting materials as indicated by TLC. The reaction mixture was concentrated in vacuo and quenched with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo. The resulting crude product was purified using flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc: 6:4). **2v** was isolated as colourless oil.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.75 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H); 7.28 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H); 3.32 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H); 2.6 (dt,  $J = 2.6, 7.2$  Hz); 2.04 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 173.7; 159.8; 156.0 (q,  $J = 36.2$  Hz); 120.4 (q,  $J = 274.4$  Hz); 112.2 (d,  $J = 2.7$  Hz); 82.3; 70.1; 30.3; 19.2

$^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -71.4

HRMS-EIC  $m/z$  calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$  233.0355, found 233.0357

2-(But-3-ynylthio)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine (**3t**)

In a 25 mL dried sealed tube equipped with a magnetic stirring bar were placed 2-(but-3-ynylthio)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine (1 eq., 200 mg, 0.87 mmol) dissolved in DCM (2.15 mL). mCPBA (2.5 eq., 371 mg, 2.2 mmol) was added to the stirring mixture which was allowed to react at room temperature overnight until complete consumption of

the starting materials as indicated by TLC. The reaction mixture was quenched with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo. The resulting crude product was purified using flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc: 6:4). **3t** was isolated as white solid.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.75 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H); 7.28 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H); 3.32 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H); 2.6 (dt,  $J=2.6, 7.2$  Hz); 2.04 (t,  $J=2.6$  Hz, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 165.9; 1.61.8; 157.0 (q,  $J=36.2$  Hz); 120.2 (q,  $J=274.4$  Hz); 119.9 (d,  $J=2.7$  Hz); 79.0; 70.9; 49.8; 13.2

$^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -70.9

#### N-{1-[4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]but-3-yn-1-yl}acetamide (**3u'**)

Compound **3u'** was obtained from N-((4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)methyl)acetamide (1 eq., 200 mg, 0.913 mmol) following the general procedure A. **3u'** was isolated as a bright yellow oil (202 mg, 86 % yield).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.99 (d,  $J=4.90$  Hz, 1 H); 7.56 (d,  $J=4.90$  Hz, 1 H); 6.98 (d,  $J=5.82$  Hz, 1 H); 5.45 (dt,  $J=7.71, 3.18$  Hz, 1 H); 2.98 (m, 2 H); 2.11 (s, 3 H); 1.5 (t,  $J=2.46$  Hz, 1 H)

$^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376MHz, ppm)  $\delta$ : -69.99

#### Methyl prop-2-yn-1-yl((4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)oxy)carbamate (**3w**)

To a round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer bar methyl((4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)oxy)carbamate (1 eq., 1.06 g, 4.49 mmol) was dissolved in DMF (9 mL) under nitrogen. LiHMDS (1 eq., 1 M, 4.49 mL, 4.49 mmol) was added at 0 °C and a color change from yellow to brown was observed. Propargyl bromide (1.2 eq., 0.581 mL, 5.39 mmol, 80% solution in toluene) was then added dropwise. Once the addition was complete, the solution was left stirring at room temperature until complete consumption of the starting materials as indicated by TLC. The reaction mixture was quenched with water and the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo. The resulting crude product was purified using flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc: 6:4). Methyl prop-2-yn-1-yl((4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)oxy)carbamate **3w** was isolated as yellow bright oil (1.04 g, 85 %)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.87 (d,  $J=4.9$  Hz, 1 H); 7.46 (d,  $J=4.9$  Hz, 1 H); 4.57 (br. s., 2 H); 3.82 (s, 3 H); 2.7 (t,  $J=2.4$  Hz, 1 H)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 166.0; 162.6; 157.8 (q,  $J=49.4$  Hz, CH); 156.1; 121.6 (q,  $J=365.1$  Hz, CH); 113.0; 76.3; 73.3; 54.0; 40.6

$^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -69.9

#### 2-(But-3-ynyloxy)-5-(trifluoromethyl)pyrimidine (**5a**)

Compound **5a** was obtained from the corresponding 2-chloro-5-trifluoromethylpyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **5a** was isolated as colorless oil (239 mg, 81 % yield).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.78 (s, 2H); 4.58 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H); 2.76 (dt,  $J=2.7$  Hz, 7.0 Hz, 2H); 2.04 (t,  $J=2.7$  Hz, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 166.8; 157.5 (q,  $J=3.3$  Hz, CH); 122.3 (q,  $J=270.6$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 119.7 (q,  $J=34.0$  Hz, CH); 79.9; 70.7; 66.5; 19.3

$^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -61.4

HRMS-ESI  $m/z$  calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$  217.0583, found 217.0576

#### 2-(But-3-ynyloxy)-5-fluoropyrimidine (**5b**)

Compound **2f** was obtained from 2-chloro-5-fluoropyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 8:2), **5b** was isolated as colorless oil (396 mg, 78 % yield).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.78 (s, 2H); 4.58 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H); 2.76 (dt,  $J=2.7$  Hz, 7.09 Hz, 2H); 2.04 (t,  $J=2.7$  Hz, 1H)

#### 2-(But-3-ynyloxy)-5-chloropyrimidine (**5c**)



Compound **5c** was obtained from 2,5-dichloropyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **5c** was isolated as colorless oil (787 mg, 92 % yield).  
 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.45 (s, 2H); 4.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H); 2.71 (dt,  $J = 2.7$  Hz, 7.1 Hz, 2H); 2.02 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H)

#### 5-bromo-2-(but-3-ynoxy)pyrimidine (5d)

Compound **5d** was obtained from 2-chloro-5-bromopyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **5c** was isolated as colorless oil (192 mg, 74 % yield).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.54 (s, 2H); 4.48 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H); 2.73 (dt,  $J = 1.7$  Hz, 6.7 Hz, 2H); 2.03 (t, 2.7 Hz, 1H)

#### 5-Nitro-2-(but-3-ynoxy)pyrimidine (5e)

Compound **5d** was obtained from 2-chloro-5-nitropyrimidine following the general procedure A but at 0 °C instead of room temperature. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **5e** was isolated as colorless oil (133 mg, 85 % yield).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 9.32 (s, 2H); 4.65 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H); 2.79 (dt,  $J = 1.7$  Hz, 6.7 Hz, 2H); 2.063 (t, 2.7 Hz, 1H)

#### 2-(But-3-ynoxy)-5-methoxypyrimidine (5h)

Compound **5h** was obtained from 2-chloro-5-methoxypyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **5h** was isolated as colorless oil (100 mg, 32%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.19 (s, 1H); 4.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H); 3.86 (s, 3H); 2.74 (dt,  $J = 2.7$  Hz, 7.2 Hz, 2H); 2.01 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 159.84; 149.88; 146.01; 145.72; 80.55; 70.18; 65.56; 56.84; 19.40

**HRMS-ESI**  $m/z$  calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$  179.0815, found 179.0817

#### 2-(But-3-ynoxy)pyrimidine-5-carbonitrile (5h)

Compound **5e** was obtained from 2,5-dichloropyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **5e** was isolated as colorless oil (124 mg, 79 % yield).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.80 (s, 2H); 4.57 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H); 2.75 (dt,  $J = 2.9$  Hz, 2H); 2.04 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H)

#### 2-(2-Ethynylcyclohexyloxy)-5-fluoropyrimidine (5i)

Compound **5i** was obtained from 2-chloro-5-fluoropyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **5i** was isolated as colorless oil (100 mg, 32%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.33 (s, 2H); 5.01 (td,  $J = 3.6$  Hz, 8.1 Hz, 1H); 2.76-2.68 (m, 1H); 2.15-2.05 (m, 2H); 1.99 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H); 1.76-1.69 (m, 2H); 1.60-1.45 (m, 2H); 1.41-1.30 (m, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 162.3; 110.7 (d,  $J = 2.6$  Hz); 85.6; 85.1; 70.3; 37.0; 31.9; 31.8; 23.1

$^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz, ppm)  $\delta$ : 150.3

#### (4bS,8aR)-3-Fluoro-4b,5,6,7,8,8a-hexahydrobenzofuro[2,3-b]pyridine (5i')

Compound **5i'** was obtained from 2-(2-ethynylcyclohexyloxy)-5-fluoropyrimidine following the general procedure B. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), **5i'** was isolated as a white solid (62 mg, 73%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 7.83-7.81 (m, 1H), 7.15 (dq,  $J = 7.1$ , 1.4 Hz, 1H), 3.99 (td,  $J = 11.4$ , 3.6, 1H), 2.86 (tq,  $J = 11.44$ , 1.43, 1H), 2.39-2.26 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.56-1.33 (m, 3H).

$^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -138.37 (dt,  $J = 7.2$ , 1.6 Hz).

#### 2-(2-Ethynylcyclopentyloxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine (5j)

Compound **5j** was obtained from 2-chloro-5-fluoropyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **5j** was isolated as colorless oil (210 mg, 75%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.78 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 5.49-5.45 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.14 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.94-1.77 (m, 4H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 165.0; 161.9; 151.8 (q, *J* = 275.0 Hz); 120.1(q, *J* = 37.4 Hz); 110.4 (q, *J* = 3.6 Hz); 85.3; 84.8; 70.0; 36.7; 31.5; 31.4; 22.8

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: - 70.2

5-Fluoro-2-(1-(prop-2-ynyl)cyclobutoxy)pyrimidine (5k)

Compound **5k** was obtained from 2-chloro-5-fluoroxypyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **5k** was isolated as colorless oil (52 mg, 37%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.31 (s, 2H), 3.04 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 9.1 Hz, 4H), 1.93 (td, *J* = 1.01 Hz, 2.8 Hz, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 159.9 (d, *J* = 1.5 Hz), 155.4-152.9 (d, *J* = 253.8 Hz), 146.4 (d, *J* = 22.0 Hz), 81.2, 79.9, 69.6, 33.3, 25.5, 13.4

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: - 69.8

2-(But-3-ynyloxy)-5-fluoro-4-(4-fluorophenyl)pyrimidine (5m)

Compound **2m** was obtained from 2-chloro-5-fluoro-4-(4-fluorophenyl)pyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 9:1), **5m** was isolated as colorless oil (274 mg, 48 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H); 8.12 (dd, *J* = 5.5, 8.5 Hz, 2H); 7.14 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H); 4.48 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H); 2.72 (d, *J* = 2.7, 7.4 Hz, 2H), 2.03 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H)

2-(But-3-ynyloxy)-5-fluoro-4-phenylpyrimidine (5n)

Compound **5n** was obtained from 2-chloro-5-fluoro-4-phenylpyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 9:1), **5n** was isolated as colorless oil (234 mg, 71 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.42 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H); 8.15-8.12 (m, 2H); 7.53-7.49 (m, 3H); 4.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H); 2.77 (dt, 3.2 Hz, 7.3 Hz, 2H); 2.05(t, *J* = 3.2 Hz, 1H)

3-(2-(But-3-yn-1-yloxy)-5-fluoropyrimidin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (5q)

Compound **5q** was obtained from 2-chloro-5-fluoro-4-phenylpyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 9:1), **5q** was isolated as white solid (82 mg, 59 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 10.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H); 8.58 (bs, 1H); 8.38 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H); 7.80 (m, 1H); 7.48 (p, *J* = 2.4 Hz, 1H); 4.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H); 2.77 (dt, 3.2 Hz, 7.3 Hz, 2H); 2.05(t, *J* = 3.2 Hz, 1H)

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: - 144.3

2-(But-3-ynyloxy)-5-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidine (5r)

Compound **5r** was obtained from 2-chloro-5-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 9:1), **5r** was isolated as white solid (52 mmg, 45%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.44 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H); 7.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); 6.97 (dd, 2.5 Hz, 4.3 Hz, 1H); 4.57 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H); 2.82 (dt, 2.0 Hz, 7.3 Hz, 2H); 2.11 (t, 2.5 Hz, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 160.43; 152.28, 149.71, 148.2 (d, *J* = 24.9 Hz); 145.71 (d, *J* = 11.0 Hz); 138.77; 111.71 (d, *J* = 12.5 Hz); 80.09; 70.60; 63.32; 41.30; 19.41

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: - 144.6

HRMS-ESI *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 247.0990, found 247.0996

2-(But-3-ynyloxy)-5-fluoro-4-(furan-3-yl)pyrimidine (5s)

Compound **5r** was obtained from 2-chloro-5-fluoro-4-fuopyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 9:1), **5r** was isolated as white solid (26 mmg, 22%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.36 (d, 2.5 Hz, 1H); 8.26 (m, 1H); 7.56 (t,  $J$  = 1.5 Hz, 1H); 7.12 (m, 1H); 4.52 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H); 2.76 (dt,  $J$  = 2.6 Hz, 7.4 Hz, 2H); 2.05 (t,  $J$  = 2.8 Hz, 1H)

2-(But-3-ynyloxy)-5-fluoro-4-(thiophen-3-yl)pyrimidine (5t)

Compound **5t** was obtained from 2-chloro-5-fluoro-4-(thiophen-3-yl)pyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 9:1), **5t** was isolated as colorless oil (185 mg, 84 % yield).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.37 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H); 8.27 (m, 1H); 7.86 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H); 7.40 (dd,  $J$  = 3.0 Hz, 5.3 Hz, 1 H); 4.51 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H); 2.75 (dt,  $J$  = 2.6 Hz, 7.3 Hz, 2H); 2.04 (t, 2.6 Hz, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 160.8; 151.6 (d,  $J$  = 259 Hz,  $\text{CF}_3$ ); 149.3; 147.7; 135.1; 130.59 (d,  $J$  = 11.0 Hz, CH); 127.7 (d,  $J$  = 5.1 Hz, CH); 126.3; 80.4; 70.4; 66.0; 19.4

$^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -148.1 ppm

HRMS-EIC  $m/z$  calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$  249.0472, found 249.0485

Methyl 2-(but-3-yn-1-yloxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine-5-carboxylate (5u)

Compound **5u** was obtained from the corresponding 2-Chloro-4-trifluoromethyl-5-methylcarboxylatepyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **3c** was isolated as colorless oil (3.33 g, 78 % yield).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.78 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H); 7.29 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H); 4.5 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H); 3.90 (s, 3H); 2.04 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H)

$^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -66.8

2-(But-3-ynyloxy)-4,6-dichloropyrimidine (5v)

Compound **5t** was obtained following the general procedure A at -10 °C instead of room temperature. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 9:1), **5t** was isolated as colorless oil (174 mg, 52 % yield).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm)  $\delta$ : 7.06 (s, 1H); 4.52 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 Hz); 2.73 (dt,  $J$  = 2.8 Hz, 6.9 Hz, 2H); 2.04 (t,  $J$  = 2.7 Hz, 1H)

2-(But-3-ynyloxy)-4,6-dimethoxypyrimidine (5w)

Compound **5w** was obtained from 2-chloro-4,6-dimethoxypyrimidine following the general procedure A. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 9:1), **5w** was isolated as colorless oil (570 mmg, 90%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm)  $\delta$ : 5.73 (s, 1H), 4.47 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 6H), 2.73 (td,  $J$  = 7.2, 2.6 Hz, 2H), 2.03 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 173.1; 164.3; 84.1; 80.5; 65.4; 54.4; 19.4

HRMS-ESI  $m/z$  calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$  209.0921, found 209.0925

3-(4-(Pyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one (6a)

Compound **6a** was obtained from 2-(but-3-ynyloxy)pyrimidine using general procedure E. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **6a** was isolated as (700 mg, 62%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.52 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 2H); 6.96 (t,  $J$  = 4.5 Hz, 1H); 4.49 (t, 2H,  $J$  = 7.0 Hz); 4.42 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 2H); 3.90 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 2H); 2.87 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 164.8; 159.3; 159.2; 115.2; 67.2; 65.3; 64.9; 62.9; 46.9; 19.0

HRMS-ESI  $m/z$  calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$  234.0873, found 234.08767

3-(4-(4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one (6b)

Compound **6b** was obtained from 2-(but-3-ynyloxy)pyrimidine using general procedure E After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 6:4), **3a** was isolated as a white solid (136 mg, 45 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.78, (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); 7.29 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); 4.55 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H); 4.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H); 3.89 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H); 2.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 165.4; 162.4; 158.1 (q, *J* = 34.6 Hz, CH); 156.8; 120.3 (q, *J* = 273.4, CF<sub>3</sub>); 111.0; 72.0; 67.1; 66.5; 63.3; 47.1; 19.3

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -70.2 ppm

**Mp:** 97 °C

**HRMS-ESI** *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 302.0747, found 302.0747

1-(4-(4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)azetidin-2-one (6d)

Compound **6d** was obtained from 2-(but-3-ynyloxy)pyrimidine and 2-azetidinone following the general procedure C. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 6:4), **6d** was isolated as a white solid (301 mg, 60 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H); 7.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H); 4.46 (t, 7.1 Hz, 2H); 3.53 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H); 2.95 (t, *J* = 3.0 Hz, 2H); 2.79 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm)  $\delta$ : 167.4; 165.2; 162.3; 157.8 (q, *J* = 36.4 Hz, CH); 122.0 (q, 275.9 Hz, CF<sub>3</sub>); 110.9 (d, *J* = 2.5 Hz, CH), 71.7; 63.34; 65.8; 43.0; 37.8; 19.1

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -71.2

**Mp:** 87 °C

**HRMS-ESI** *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 286.0798, found 286.0802

Methyl 1-(4-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)-1H-indole-3-carboxylate (6h)

Compound **6h** was obtained from 2-(but-3-ynyloxy)pyrimidine and 1H-indole-3-carboxylate following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **6h** was isolated as a white solid (451 mg, 50 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.18 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H); 7.54 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 6.79-6.65 (4H); 4.07 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H); 3.31 (s, 3H); 2.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm)  $\delta$ : 165.0; 164.2; 162.0; 157.6 (q, *J* = 35.9 Hz, CH); 138.0; 134.8; 125.0; 124.2; 123.4 (q, 273 Hz, CF<sub>3</sub>); 123.3; 121.6; 111.2; 110.9; 110.2; 71.9; 67.4; 65.9; 51.1; 18.9

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -71.2

**Mp:** 121 °C

**HRMS-ESI** *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 390.1060, found 390.1067

2-(4-([4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]oxy)but-1-yn-1-yl)-1,2-thiazolidine-1,1-dione (6k)

Compound **6k** was obtained from 2-(but-3-ynyloxy)pyrimidine and 1,2-thiazolidine-1,1-dione following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 1:1), **6k** was isolated as a yellow solid (240 mg, 77 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.75 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); 7.28 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); 4.51 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 3.65 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 2.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H); 2.84 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 2.42 (m, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 164.9; 161.9; 157.5 (q, *J* = 35.9 Hz, CH); 119.2 (q, *J* = 275.6 Hz, CF<sub>3</sub>); 110.4 (2.5 Hz, CH); 71.2; 66.6; 61.2; 49.4; 45.8; 19.0; 18.9

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -71.2

**Mp:** 124 °C

**HRMS-ESI** *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 336.0624, found 336.0627

*N*-Methyl-*N*-(4-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)methanesulfonamide (**6l**)

Compound **6l** was obtained from 2-(but-3-ynoxy)pyrimidine and *N*-methyl-*N*-mesylamine following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 1:1), **6l** was isolated as a yellow oil (136 mg, 45 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.74 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); 7.26 (d; *J* = 4.9 Hz, 1H); 4.49 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 3.11 (s, 3H); 3.01 (s, 3H); 2.81 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm) δ: 165.3; 162.4; 157.7 (q, *J* = 36.4 Hz, CH); 120.6 (q, *J* = 275,9 Hz, CF<sub>3</sub>); 110.9 (d, *J* = 2.8 Hz, CH); 70.0; 66.5; 65.0; 39.2; 36.4; 19.1

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: -70.2 ppm

HRMS-ESI *m/z* calcd for [M+Na]<sup>+</sup> 346.0453, found 346.0344

*N*,4-Dimethyl-*N*-(4-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)but-1ynyl)benzenesulfonamide (**6m**)

Compound **6m** was obtained from 2-(but-3-ynoxy)pyrimidine and *N*-methyl-*N*-mesylamine following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 1:1), **6m** was isolated as a white solid (270 mg, 30%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.80 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H); 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H); 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); 7.31 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H); 4.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H); 3.02 (s, 3H); 2.82 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm) δ: 165.4; 162.4; 157.9 (q, *J* = 36.4 Hz); 144.9; 133.2; 130.0; 128.0; 120.4 (q, *J* = 274.6 Hz); 110.9 (d, *J* = 1.8 Hz); 76.7; 66.7; 65.9; 64.5; 39.4; 21.8; 19.2

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: -71.2

HRMS-ESI *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 400.093, found 400.0945.

Mp: 123 °C

*N*-Methyl-4-nitro-*N*-(4-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)benzenesulfonamide (**6n**):

Compound **6n** was obtained from 2-(but-3-ynoxy)pyrimidine and *N*-methyl-*N*-mesylamine following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 1:1), **6n** was isolated as a white solid (85 mg, 45%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H); 8.45 (ddd, 2.3 Hz, 4.3 Hz, 9.2 Hz, 2H); 8.13 (ddd, 2.3 Hz, 4.4 Hz, 9.34 Hz, 2H); 7.32 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); 4.50 (t, 6.6 Hz, 2H); 3.09 (s, 3H); 2.82 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 165.5; 162.5; 158.1 (q, *J* = 35.9 Hz); 151.0; 141.7; 129.5; 124.8; 120.4 (q, *J* = 275.8 Hz); 111.2 (d, *J* = 2.0 Hz); 75.6; 66.6; 66.0; 39.7; 19.3;

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: -71.2

HRMS-ESI *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 431.0632, found 431.0638

Mp: 139 °C

3-(5-(4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)pent-1-ynyl)oxazolidin-2-one (**7d**)

Compound **7d** was obtained from 2-(pent-4-ynoxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 6:4), **7d** was isolated as a white solid (185 mg, 75 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.7 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H); 7.2 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H); 4.45 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H); 4.34 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H); 3.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H); 2.46 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H); 2.01-1.95 (2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 165.5; 162.2; 157.6 (q, *J* = 37.9 Hz, CH); 156.7; 120.3 (q, *J* = 275.5 Hz, CF<sub>3</sub>); 110.6 (d, *J* = 3.3 Hz, CH); 71.0; 69.8; 67.1; 63.1; 47.1; 28.0; 15.3

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: -71.3

**Mp:** 130 °C

**HRMS-ESI**  $m/z$  calcd for  $[M+H]^+$  316.0904, found 316.0895

3-(6-(4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)hex-1-ynyl)oxazolidin-2-one (7e)

Compound **7e** was obtained from 2-(Hex-4-ynyloxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 6:4), **7e** was isolated as a white solid (920 mg, 79 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.75 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 4.46 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 4.42 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 2.41 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.01-1.92 (2H), 1.79-1.69 (2H)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 165.5; 162.2; 157.5 (q,  $J$  = 36.8 Hz, CH); 156.7; 120.2 (q,  $J$  = 275.5 Hz, CF<sub>3</sub>); 110.4 (d,  $J$  = 3.2 Hz, CH); 70.8; 70.3; 68.0; 63.1; 47.1; 27.8; 25.2; 16.11

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -71.3

**Mp:** 142 °C

**HRMS-ESI**  $m/z$  calcd for  $[M+H]^+$  330.0605, found 330.0616

3-((2-(4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)cyclohexyl)ethynyl)oxazolidin-2-one (7f)

Compound **7f** was obtained from 2-(2-Ethynylcyclohexyloxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **7f** was isolated as a white solid (139 mg, 53 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.74 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 5.15 (td,  $J$  = 8.5 Hz, 3.8 Hz, 1H), 4.33 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 3.74 (td,  $J$  = 8.3 Hz, 1.8 Hz, 2H), 2.86 (td,  $J$  = 4.3 Hz, 8.5 Hz, 1H), 2.17-2.03 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 2H), 1.43-1.29 (m, 2H)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 170.9, 155.1, 146.0 (q,  $J$  = 35.8 Hz, CH), 142.7; 122.8, 121.5 (q,  $J$  = 275.2 Hz, CF<sub>3</sub>), 107.8 (d,  $J$  = 2.9 Hz, CH), 90.00, 63.0; 49.08, 46.2, 30.7, 30.05, 28.1, 25.9, 24.6

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -69.8

**Mp:** 133 °C

**HRMS-ESI**  $m/z$  calcd for  $[M+H]^+$  356.1217, found 356.1225

1-((2-(4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)cyclohexyl)ethynyl)azetidin-2-one (7g)

Compound **7g** was obtained from 2-(2-Ethynylcyclohexyloxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **7g** was isolated as a yellow solid (80 mg, 64 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.76 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 5.16 (td,  $J$  = 8.31 Hz, 3.8 Hz, 1H), 3.48 (td,  $J$  = 1.0 Hz, 5.0 Hz, 2H), 2.94 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.19-2.04 (2H), 1.86-1.68 (2H), 1.65-1.52 (2H), 1.48-1.34 (2H)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 166.8; 165.1; 161.9; 157.7; (q,  $J$  = 35.2 Hz, CH); 120.1 (q, 273.6 Hz, CF<sub>3</sub>); 110.2; 77.8; 71.8; 70.4; 42.8; 37.5; 34.0; 30.1; 29.4; 23.7; 22.9

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -71.2

**Mp:** 124 °C

**HRMS-ESI**  $m/z$  calcd for  $[M+H]^+$  340.1275, found 340.1267

3-((2-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)cyclopentyl)ethynyl)oxazolidin-2-one (7h):

Compound **7h** was obtained from 2-(2-Ethynylcyclopentyloxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **7h** was isolated as a yellow solid (47 mg, 43 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.78 (d, *J* = 4.8, 1H), 7.26 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 5.47-5.42 (m, 1H), 4.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.31-2.17 (m, 2H), 1.92-1.75 (m, 4H);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 165.38; 162.31, 156.08 (q, *J* = 35.2 Hz); 156.63; 120.46 (q, *J* = 275.0 Hz); 110.75; 85.17; 77.56; 72.19; 72.10; 63.13; 47.33; 37.10; 32.16; 31.80; 23.16;

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: -71.1

HRMS-ESI *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 342.106, found 342.1067.

Mp: 118 °C

3-(3-(1-(4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)cyclohexyl)prop-1-ynyl)oxazolidin-2-one (7i)

Compound **7i** was obtained from 2-(1-(Prop-2-ynyl)cyclohexyloxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **3s** was isolated as a yellow solid (87 mg, 44 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.71 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); 7.22 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H); 4.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H); 3.78 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H); 3.19 (s, 2H); 2.50-2.45 (m, 2H); 1.73-1.27 (m, 8H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 164.9; 162.0; 156.7; 157.4 (q, *J* = 36.7 Hz, CH); 120.4 (q, *J* = 275.0 Hz, CF<sub>3</sub>); 110.4 (d, *J* = 3.3 Hz, CH); 84.4; 82.6; 72.56; 67.00; 63.1; 47.1; 34.4; 27.9; 25.5; 22.0

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: -71.3

Mp: 119 °C

HRMS-ESI *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 370.1373, found 370.1376

3-(3-(1-(4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)cyclobutyl)prop-1-ynyl)oxazolidin-2-one (7j)

Compound **7j** was obtained from 2-(1-(Prop-2-ynyl)cyclobutoxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **7j** was isolated as a yellow solid (190 mg, 71 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.72 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 4H), 1.95-1.67 (m, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 164.1; 162.2; 157.6 (q, *J* = 36.0 Hz, CH); 156.8; 120.3 (q, *J* = 275.8 Hz, CF<sub>3</sub>); 110.6; 82.4; 71.6; 70.0; 64.0; 47.1; 33.7; 25.7; 13.6

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: -71.4

Mp: 125 °C

HRMS-ESI *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 342.1060, found 342.1071

Methyl-1-(3-(1-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)cyclobutyl)prop-1-ynyl)-1H-indole-3-carboxylate (7k)

Compound **7k** was obtained from 2-(1-(Prop-2-ynyl)cyclobutoxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine and 1H-indole-3-carboxylate following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **7k** was isolated as a yellow solid (152 mg, 44 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.77 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H); 8.15 (dd, *J* = 1.3 Hz, 6.8 Hz, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.54 (dd, *J* = 1.3 Hz, 7.1 Hz, 1H); 7.34 (dq, 1.3 Hz, 8.8 Hz, 2H); 7.28 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H); 3.92 (s, 3H); 3.38 (s, 2H); 2.61 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H); 2.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H); 2.04-1.79 (2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 164.7; 164.3; 162.3; 157.5 (q, *J* = 37.4 Hz, CH); 138.8; 135.3; 152.5; 124.7; 123.7; 122.1; 120.7 (q, *J* = 275 Hz, CF<sub>3</sub>); 111.8; 110.7; 110.5; 82.4; 72.0; 67.8; 51.6; 33.9; 25.9; 13.8;

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: -71.3 ppm

Mp: 87 °C

**HRMS-ESI**  $m/z$  calcd for  $[M+H]^+$  430.1373, found 430.1381

**N-Methyl-N-(3-(1-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)cyclobutyl)prop-1-ynyl)methanesulfonamide (7l)**

Compound **7l** was obtained from 2-(1-(prop-2-ynyl)cyclobutoxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine and *N*-methyl-*N*-mesylamine following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **7l** was isolated as a yellow solid (90 mg, 32 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.71 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H); 3.12 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.48-2.43 (m, 4H), 1.89 (m, 1H), 1.74 (m, 1H)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 164.5; 162.2; 157.8 (q,  $J$  = 36.7 Hz, CH); 120.4 (q,  $J$  = 275.1 Hz, CF<sub>3</sub>); 110.6 (d,  $J$  = 2.9 Hz, CH), 82.6; 75.9; 65.3; 39.3; 36.5; 33.8; 25.8; 13.7

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -71.4

**Mp**: 111 °C

**HRMS-ESI**  $m/z$  calcd for  $[M+H]^+$  364.0937, found 364.0947

**3-(3-(3-(4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)oxetan-3-yl)prop-1-ynyl)oxazolidin-2-one (7m)**

Compound **7m** was obtained from 2-(1-(prop-2-ynyl)oxetan)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine and 2-oxazolidinone following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **7m** was isolated as a yellow solid (90 mg, 32 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.76 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H); 7.32 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H); 4.76 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H); 4.79 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H); 4.41 (dd,  $J$  = 7.4, 9.4 Hz, 2H), 3.88 (dd,  $J$  = 6.8 Hz, 8.1 Hz, 2H); 3.29 (s, 2H)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 163.6; 162.6; 158.1 (q,  $J$  = 38.4 Hz); 156.7; 120.2 (q,  $J$  = 273.8 Hz); 111.5 (d,  $J$  = 1.1 Hz); 79.7; 72.6; 65.4; 63.3; 47.1; 24.7

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -71.3

**tert-Butyl-3-(3-(2-oxooxazolidin-3-yl)prop-2-ynyl)-3-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)azetidide-1-carboxylate (7n)**

Compound **7n** was obtained from 2-(1-(prop-2-ynyl)*N*-tertbutylcarboxyazetidide)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine and 2-oxazolidinone following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **7n** was isolated as a yellow solid (32 mg, 65 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.79 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 4.42 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 4.24 (dd,  $J$  = 7.6 Hz, 10.3, 4H), 3.90 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 1.45 (s, 9H)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 163.8; 162.6; 158.2 (q,  $J$  = 36.7 Hz, CH); 156.64; 156.50; 120.22 (q,  $J$  = 275.8 Hz, CF<sub>3</sub>), 111.6 (d,  $J$  = 2.9 Hz), 80.4; 76.6; 72.7; 65.40; 63.3; 47.1; 28.6, 25.6

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -71.3

**HRMS-ESI**  $m/z$  calcd for  $[M+H]^+$  443.1537, found 443.1544

**Acetyl-3-(3-(2-oxooxazolidin-3-yl)prop-2-ynyl)-3-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)azetidide-1-carboxylate (7o)**

Compound **7o** was obtained from 2-(1-(prop-2-ynyl)*N*-acetylazetidide)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine and 2-oxazolidinone following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **7o** was isolated as a yellow solid (32 mg, 65 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.91 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 4.42 (t,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 4.12 (dd,  $J$  = 7.5 Hz, 8.2, 4H), 3.90 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 1.64 (s, 3 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 168.8; 163.2; 158.2 (q,  $J$  = 36.7 Hz, CH); 156.6; 156.5; 120.2 (q,  $J$  = 275 Hz, CF<sub>3</sub>), 111.60 (d,  $J$  = 2.9 Hz), 80.40; 76.6; 71.9; 66.2; 63.8; 47.2; 26.4

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -71.3

**3-(4-(4-Methoxy)pyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one (7p):**



Compound **7p** was obtained from 2-(1-(Prop-2-ynyl))-4-(methoxypyrimidine) and 2-oxazolidinone following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **7p** was isolated as a yellow solid (46 mg, 34%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.16 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H); 6.38 (d, *J* = 5.7 Hz); 4.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H); 4.42 (dd, *J* = 7.3 Hz, 8.3 Hz, 2H); 3.96 (s, 3H); 3.88 (dd, *J* = 6.7 Hz, 8.1 Hz, 2H); 2.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm) δ: 117.9; 165.0; 158.7; 156.8; 102.68; 71.8; 67.5; 65.7; 65.2; 54.2; 41.2

N-(4-(2-Oxooxazolidin-3-yl)but-3-ynyl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)acetamide (7q)

Compound **7q** was obtained from but-3-ynyl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)acetamide following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 6:4), **7q** was isolated as a white solid (47 mg, 54 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.86 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); 7.33 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); 4.36 (t, *J* = 8.1 Hz); 4.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H); 3.78 (t, *J* = 8.1 Hz); 2.68 (t, *J* = 7.4 Hz, t), 2.50 (s, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 172.6; 161.2; 160.9; 156.6; 156.3 (q, *J* = 39.5 Hz); 120.4 (q, *J* = 273.9 Hz); 118.8 (d, *J* = 3.8 Hz); 71.8; 68.36; 47.1; 44.9; 26.7; 18.4

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: -71.3

HRMS-ESI $m/z$  calcd for [M+Na]<sup>+</sup> 365.0832, found 365.0831

N-(4-(2-Oxoazetid-1-yl)but-3-ynyl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)acetamide (7r)

Compound **7r** was obtained from **2w** (200 mg, 0.78 mmol) following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 6:4), **7r** was isolated as a white solid (145 mg, 75 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.7 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); 7.33 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); 4.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H); 3.48 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H); 2.94 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H); 2.67 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H); 2.5 (s, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 172.6; 167.2; 161.3; 160.8; 156.3 (q, *J* = 35.1 Hz); 120.4 (q, *J* = 274.4 Hz); 111.8 (d, *J* = 3.3 Hz); 71.7; 67.3; 45.0; 43.0; 37.8; 26.7; 18.4

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: -71.3

HRMS-ESI $m/z$  calcd for [M+Na]<sup>+</sup> 349.0883, found 349.0890

3-(4-(4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-ylthio)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one (7u)

Compound **7u** was obtained from 2-(but-3-ynylthio)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine following the general procedure D using 10 eq. (1.5 g, 17.22 mmol) of oxazolidinone and adding 2v over 12 hours. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 1:1), **7u** was isolated as a white solid (378 mg, 69 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.76 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H); 7.29 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H); 4.43 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H); 3.9 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H); 3.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 2.82 (t, 6.8 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 173.6; 159.9; 156.1 (q, *J* = 36.2 Hz); 154.6; 123.9; 120.4 (q, *J* = 273.3 Hz); 112.4 (d, *J* = 3.8 Hz); 112.3; 63.1; 44.4; 35.2; 28.2

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: -70.3

3-(4-(5-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one (8a)

Compound **8a** was obtained from 2-(But-3-ynyloxy)-5-(trifluoromethyl)pyrimidine following the general procedure B. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **8a** was isolated as a white solid (92 mg, 35 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.73 (s, 2H); 4.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); 4.40 (t, 8.3 Hz, 2H); 3.86 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H); 2.84 (t, 7.2 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 166.6; 157.4 (d *J* = 3.3 Hz, CH); 156.7; 128.7 (d, *J* = 184.4 Hz); 123.4 (q, 270.8 Hz, CF<sub>3</sub>); 119.5 (q, 34.4 Hz, CH); 72.0; 66.84; 66.6; 63.3; 47.1; 19.1

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -62.5

**Mp:** 97 °C

**HRMS-ESI** *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 302.0747, found 302.0756

3-(4-(5-Fluoropyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one (8b)

Compound **8b** was obtained from 2-(but-3-ynloxy)-5-fluoropyrimidine following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 6:4), **8b** was isolated as a white solid (116 mg, 77 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.30 (s, 2H); 4.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H); 3.83 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H); 2.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm)  $\delta$ : 161.1; 156.5 (d, *J* = 35.9 Hz, CH); 152.8; 146.7 (d, *J* = 19.5 Hz, CH); 71.7; 67.0; 66.2; 63.2; 47.0; 19.1

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -150.8

**HRMS-ESI** *m/z* calcd for [M+Cl]<sup>+</sup> 286.1167, found 286.1160

3-(4-(5-Chloropyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one (8c)

Compound **8c** was obtained from 2-(But-3-ynloxy)-5-fluoropyrimidine following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 6:4), **8c** was isolated as a white solid (225 mg, 84 %).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.44 (s, 2H); 4.47-4.39 (m, 4H); 3.87 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H); 2.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 163.4; 157.89; 156.8; 124.6; 71.9; 67.2; 66.33; 63.2; 47.1; 19.3

**Mp:** 117 °C

**HRMS-ESI** *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 268.0451, 268.0543

3-(4-(5-bromopyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one (8d)

Compound **8c** was obtained from 2-(but-3-ynloxy)-5-fluoropyrimidine following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 6:4), **8c** was isolated as a white solid (126 mg, 44 %).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.55 (s, 2H); 4.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 4.43 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H); 3.89 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H); 2.85 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 163.76; 159.98; 156.78; 71.91; 67.25; 66.36; 63.24; 47.19; 19.31

**Mp:** 123 °C

**HRMS-ESI** *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 311.9978, found 311.9985

2-(4-(2-oxooxazolidin-3-yl)but-3-ynloxy)pyrimidine-5-carbonitrile (8g)

Compound **8c** was obtained from 2-(but-3-ynloxy)-5-cyanopyrimidine following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 6:4), **8c** was isolated as a white solid (56 mg, 61 %).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.77 (s, 2H); 4.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); 4.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H); 3.86 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H); 2.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 165.5; 162.7; 156.7; 114.9; 103.3; 72.1; 66.9; 66.6; 63.3; 47.0; 19.1

**HRMS-ESI** *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 259.0826, found 259.0830

**Mp:** 121 °C

3-(4-(5-Methoxypyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one (8f)

Compound **8c** was obtained from 2-(But-3-ynloxy)-5-methoxypyrimidine following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 6:4), **8c** was isolated as a white solid (115 mg, 39%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 8.20 (s, 2H); 4.45-4.39 (m, 4H); 3.89 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H); 3.87 (s, 3H); 2.84 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 172.3; 165.4; 159.0; 103.1; 72.2; 68.0; 66.1; 63.6; 54.6; 47.6; 19.8

3-((2-(5-Fluoropyrimidin-2-yloxy)cyclohexyl)ethynyl)oxazolidin-2-one (8h):

Compound **8c** was obtained from 2-(2-ethynylcyclohexyloxy)-5-fluoropyrimidine following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 6:4), **8c** was isolated as a white solid (97 mg, 70%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 8.37 (s, 2H), 5.06 (td,  $J = 3.8, 8.3$  Hz, 1H), 4.37 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 3.79 (td,  $J = 1.5, 8.3$  Hz, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.20-2.03 (m, 2H), 1.88-1.66 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 2H), 1.49-1.32 (m, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 161.4, 156.5, 154.4 (d,  $J = 253.1$  Hz); 146.9 (d,  $J = 22$  Hz); 77.6; 72.2; 72.1; 63.0; 47.3; 34.2; 30.2; 29.8; 24.0; 23.2

3-(4-(5-Fluoro-4-(4-fluorophenyl)pyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one (8j)

Compound **8j** was obtained from 2-(but-3-ynloxy)-4-(*p*-fluoro)phenyl-5-fluoropyrimidine following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **8j** was isolated as a white solid (210 mg, 79 % yield).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.43 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H); 8.2 (dd,  $J = 2.8$  Hz, 5.7 Hz, 2H); 7.22 (t,  $J = 8.9$  Hz, 2H); 4.55 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H); 4.44 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H); 3.91 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H); 2.91 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 165.3; 165.9; 162.4; 154.8; 142.0 (d,  $J = 9.6$  Hz); 132.3; 131.0 (t,  $J = 8.8$  Hz); 116.6; 115.7 (d,  $J = 23.5$  Hz); 70.5; 63.6; 46.6 (d,  $J = 6.6$  Hz); 30.0; 28.7

$^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -108.91; -148.80

**Mp**: 120 °C

**HRMS-ESI**  $m/z$  calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$  346.1004, found 346.0998

3-(4-(5-Fluoro-4-phenylpyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one (8k)

Compound **8k** was obtained from 2-(but-3-ynloxy)-5-fluoro-4-phenyl-pyrimidine following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **8k** was isolated as a white solid (195 mg, 67 % yield).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.42 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H); 8.16-8.13 (m, 2H); 7.54-7.50 (m, 3H); 4.55 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H); 4.42 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H); 3.90 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H); 2.90 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 160.9; 156.8; 153.1; (d,  $J = 256.0$  Hz); 153.6 (d,  $J = 9.5$  Hz, CH); 148.5 (d,  $J = 27.9$  Hz, CH); 133.2 (d,  $J = 5.1$  Hz, CH); 131.7; 129.5; 129.1; 71.8; 67.5; 66.41; 63.2; 47.2; 19.5

$^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -148.7

**Mp**: 135 °C

**HRMS-ESI**  $m/z$  calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$  328.1098, found 328.1092

3-(4-(5-Fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one (8n)

Compound **8n** was obtained from 2-(but-3-ynloxy)-5-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-pyrimidine following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **8m** was isolated as a white solid (195 mg, 67 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 8.45 (s, 1H); 7.58 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H); 7.97 (dd, *J* = 2.1 and 4.3 Hz, 1H); 4.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); 4.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); 4.33 (s, 3H); 3.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 2.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$ : 160.5; 156.4; 150.7 (d, *J* = 259.0 Hz); 148.0 (d, *J* = 26.4 Hz); 145.5 (d, *J* = 12.5 Hz); 138.5; 132.8 (d, *J* = 6.6 Hz); 111.4 (d, *J* = 12.5 Hz); 71.7; 66.9; 66.2; 62.9; 46.8; 41.0; 19.1;

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz)  $\delta$ : -144.6

3-(4-(5-Fluoro-4-(furan-3-yl)pyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one (8o)

Compound **8n** was obtained from 2-(but-3-ynyloxy)-5-fluoro-4-(furan-3-yl)pyrimidine following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **8m** was isolated as a white solid (14 mg, 22 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.41 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H); 8.62 (ddd, *J* = 1.3 Hz, 2.6 Hz, 4.5 Hz, 1H); 7.87 (dt, *J* = 1.3 Hz, 5.3 Hz, 1H); 7.26 (dd, *J* = 3.0 Hz, 5.3 Hz, 1H); 4.36 (dd, *J* = 7.7 Hz, 9.4 Hz, 2H); 3.78 (dd, *J* = 6.6 Hz, 8.3 Hz, 2H); 2.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H)

3-(4-(5-Fluoro-4-(thiophen-3-yl)pyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one (3k)

Compound **3k** was obtained from 2-(but-3-ynyloxy)-5-fluoro-4-(thiophen-3-yl)pyrimidine following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **3k** was isolated as a white solid (170 mg, 63 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.37 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H); 8.29 (ddd, *J* = 1.1 Hz, 2.6 Hz, 4.1 Hz, 1H); 7.87 (dt, *J* = 1.3 Hz, 5.3 Hz, 1H); 7.42 (dd, *J* = 3.0 Hz, 5.3 Hz, 1H); 4.51 (dd, *J* = 7.5 Hz, 9.2 Hz, 2H); 4.41 (dd, *J* = 7.7 Hz, 9.4 Hz, 2H); 3.89 (dd, *J* = 6.6 Hz, 8.3 Hz, 2H); 2.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 160.9, 156.8; 151.7 (d, *J* = 256.0 Hz, CH); 149.4 (d, *J* = 12.5 Hz, CH); 135.1 (d, *J* = 5.1 Hz, CH); 135.9; 132.4; 130.6 (d, *J* = 10.3 Hz, CH); 127.8 (d, *J* = 4.4 Hz); 126.4; 71.8; 67.4; 66.3; 47.2; 19.4

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -148.1

**Mp**: 74 °C

**HRMS-ESI** *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 334.0656, found 334.0663

1-(4-(5-Fluoropyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)azetidin-2-one (8s)

Compound **8s** was obtained from 2-(but-3-ynyloxy)-5-fluoropyrimidine and azetidinone following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 6:4), **8s** was isolated as a white solid (40 mg, 57 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.36 (s, 2H); 4.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); 3.57 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H); 2.99 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H); 2.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 167.4, 161.3, 155.9; 153.4 (d, *J* = 19.8 Hz, CH); 71.6; 63.3; 66.1; 43.1; 37.0; 19.3

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -150.7

**Mp**: 78 °C

**HRMS-ESI** *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 236.0830, found 236.0860

2-(4-[[5-(Fluoro)pyrimidin-2-yl]oxy]but-1-yn-1-yl)-1,2-thiazolidine-1,1-dione (8t)

Compound **8t** was obtained from 2-(but-3-ynyloxy)-5-fluoropyrimidine and 1,2-thiazolidine-1,1-dione following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 6:4), **8t** was isolated as a white solid (42 mg, 29 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.34 (s, 2H); 4.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); 3.63 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H); 3.19 (t, 7.4 Hz, 2H); 2.79 (t, 7.2 Hz, 2H); 2.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm)  $\delta$ : 161.2; 156.2; 152.9; 146.8; 71.4; 67.2; 66.4; 48.8; 46.1; 19.4; 19.3

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -70.1

Methyl 1-(4-(5-fluoropyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)-1H-indole-3-carboxylate (**8u**)

Compound **8u** was obtained from **2h** 2-(but-3-ynloxy)-5-fluoropyrimidine and 1H-indole-3-carboxylate following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **3h** was isolated as a yellow solid (137 mg, 45 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 8.42 (s, 2H); 8.16 (m, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.57 (dd, *J* = 1.9 Hz, 6.6 Hz, 1H); 7.38-7.32 (m, 2H); 4.59 (t; *J* = 7.0 Hz, 2H); 3.93 (s, 3H), 3.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 164.8; 161.4; 156.1; 153.6; 147.1 (d, *J* = 22.0 Hz, CH); 138.8; 135.4; 125.5; 124.7; 123.9; 122.3; 111.8; 72.4; 68.1; 66.4; 51.7; 19.5

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -150.5

Mp: 87 °C

HRMS-ESI *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 340.1092, found 340.1099

3-(4-(4,6-Dimethoxypyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one (**8v**)

Compound **8v** was obtained from 2-(but-3-ynloxy)-4,6-Dimethoxypyrimidine and 2-oxazolidinone following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **8v** was isolated as a yellow solid (272 mg, 26%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 5.73 (s, 1H), 4.46 (t, *J* = 7.5, 2H), 4.42 (t, *J* = 6.7, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.89 (t, *J* = 7.5, 2H), 2.86 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$ : 173.1; 164.4; 156.8; 84.1; 71.8; 67.6; 65.7; 63.2; 54.5; 47.2; 30.0; 19.4;

HRMS-ESI *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 294.1090, found: 294.1092.

3-(4-(4,6-Dichloropyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one (**8w**)

Compound **8w** was obtained from 2-(but-3-ynloxy)-4,6-Dichloropyrimidine and 2-oxazolidinone following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 7:3), **8w** was isolated as a yellow solid (22 mg, 26%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 7.06 (s, 1H); 4.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H); 4.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); 3.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); 2.85 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$ : 164.3; 163.4; 156.8; 115.1; 72.1; 67.1; 66.9; 63.3; 47.2; 19.3;

HRMS-ESI *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 302.0099, found: 302.0098.

3-(6-(Trifluoromethyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)oxazolidin-2-one (**9b**)

Compound **9b** was obtained from 3-(4-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one following the general procedure H and I. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), **9b** was isolated as a white solid (16 mg, 60 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 7.19 (s, 1H); 4.68 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H); 4.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 9.6 Hz, 2H); 4.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); 3.43 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 171.0; 154.2; 146.83 (q, *J* = 35.2 Hz, CH); 143.7; 124.22 (q, *J* = 274.4 Hz, CF<sub>3</sub>); 115.3; 106.1 (d, *J* = 5.1 Hz, CH); 70.0; 62.7; 46.1; 29.2

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : -69.1

Mp: 127 °C

HRMS-ESI *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 275.0638, found 275.0644

1-(6-(Trifluoromethyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)azetid-2-one (9d)

Compound **9d** was obtained from 3-(4-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)azetid-2-one following the general procedure I. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), **9d** was isolated as a white powder (18 mg, 65 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 7.28 (s, 1H); 4.68 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H); 3.83 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H); 3.54 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H); 3.21 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 170.8; 164.9; 147.2 (q, *J* = 31.5 Hz, CH); 143.1; 121.6 (q, *J* = 274.4 Hz); 108.8; 103.7 (d, *J* = 4.4 Hz, CH); 69.9; 39.7; 37.3; 28.6

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: -69.2

**Mp:** 91 °C

**HRMS-ES** *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 259.0689, found 259.0679

Methyl 1-(6-(trifluoromethyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-indole-3-carboxylate (9d)

Compound **9d** was obtained from 3-(4-(4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)indole-3-carboxylate following the general procedure H. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), **9d** was isolated as a yellow solid (18 mg, 49 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.30 (m, 1H); 7.97 (s, 1H); 7.43-7.36 (4 H); 4.82 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H); 3.97 (s, 3H); 3.37 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 171.5; 165.0; 148.0 (q, *J* = 35.9 Hz, CH); 144.2; 136.0; 132.4; 127.2; 124.9; 123.4 (d, *J* = 102.0 Hz, CH); 121.3 (q, 273.6 Hz, CF<sub>3</sub>); 118.4; 111.9; 111.3; 110.8 (q, *J* = 2.2 Hz, CH); 70.4; 51.8; 30.0; 27.9

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: -69.0

**Mp:** 158 °C

**HRMS-APCI** *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 363.0951, found 363.0944

2-(4-{4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl}oxy)but-1-yn-1-yl)-2-thiazolidine-1,1-dione (9e)

Compound **9e** was obtained from 3-(4-(4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)thiazolidine-1,1-dione following the general procedure I. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 2:8), **9e** was isolated as a yellow solid (16 mg, 52 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 6.87 (s, 1H); 4.68 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H); 3.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); 3.57 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H); 3.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); 2.64 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 170.5; 146.7 (q, *J* = 34.5 Hz, CH); 143.9; 121.3 (q, *J* = 272.9 Hz, CF<sub>3</sub>); 112.4; 103.6 (d, *J* = 3.7 Hz, CH); 69.6; 48.6; 47.6; 29.4; 19.3

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: -69.1

**Mp:** 132 °C

**HRMS-ESI** *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 309.0515, found 309.0516

*N*-Methyl-*N*-(6-(Trifluoromethyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)methanesulfonamide (9f)

Compound **9f** was obtained from 3-(4-(4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)*N*-Methyl-*N*-methanesulfonamide following the general procedure I. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), **4b** was isolated as a yellow oil (7 mg, 21 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 7.08 (s, 1H); 4.73 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H); 3.50 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H); 3.31 (s, 3H); 2.99 (s, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 171.1; 147.5; 147.4 (q, *J* = 24.2 Hz, CH); 123.7; 121.4 (q, *J* = 274.4 Hz, CF<sub>3</sub>); 110.4 (d, *J* = 2.9 Hz, CH); 70.4; 37.9; 36.9; 28.3

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : - 67.9

HRMS-ESI *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 297.0515, found 297.0506

3-(2-(Trifluoromethyl)-4b,5,6,7,8,8a-hexahydrobenzofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)oxazolidin-2-one (9k)

Compound **9k** was obtained from 3-((2-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)cyclohexyl)ethynyl)oxazolidin-2-one following the general procedure H for 60 minutes. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), **9k** was isolated as a yellow solid (28 mg, 88 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 7.01 (s, 1H); 4.64-4.51 (2H); 4.31 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H); 4.06-3.87 (2H); 3.17 (1H); 2.40-2.24 (2H); 1.91-1.83 (2H); 1.66-1.52 (m, 2H); 1.46-1.39 (2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 170.8, 165.7, 146.0 (q, *J* = 34.5 Hz, CH), 142.2, 130.3 (q, *J* = 14.0 Hz, CH), 121.6 (q, *J* = 274.4 Hz, CF<sub>3</sub>), 117.2, 105.6 (q, *J* = 2.9 Hz, CH), 89.7, 48.7, 40.2, 37.2, 30.7, 21.1, 24.6

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : - 68.6

Mp: 142 °C

HRMS-ESI *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 329.1112, found 329.1108

1-(2-(Trifluoromethyl)-4b,5,6,7,8,8a-hexahydrobenzofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)azetididin-2-one (9l)

Compound **9l** was obtained from ((2-(5-fluoropyrimidin-2-yloxy)cyclohexyl)ethynyl)oxazolidin-2-one following the general procedure H for 60 minutes. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), **9l** was isolated as a yellow solid (18 mg, 78 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 7.87 (bs, 1H); 4.63-4.50 (2H); 4.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H); 4.00 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.76-3.72 (2H), 2.36-2.17 (4H), 1.87-1.83 (4H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 170.8; 155.1; 145.9 (q, *J* = 35.9 Hz, CH); 142.7; 122.5 (q, *J* = 283.9 Hz, CF<sub>3</sub>); 107.9 (d, *J* = 2.9 Hz, CH); 90.0; 63.0; 49.1; 45.8; 46.1; 30.6; 28.0; 25.9; 24.5

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : - 69.1

Mp: 136 °C

HRMS-ESI *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 313.1158, found 313.1163

3-(6'-(Trifluoromethyl)-3'H-spiro[cyclohexane-1,2'-furo[2,3-b]pyridine]-4'-yl)oxazolidin-2-one (9n)

Compound **9n** was obtained from 3-(3-(1-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)cyclohexyl)prop-1-ynyl)oxazolidin-2-one following the general procedure I. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), **9n** was isolated as a white solid (11 mg, 64 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 7.12 (s, 1H), 4.60 (brt, *J* = 8.9 Hz, 2H); 4.15 (d, 8.9 Hz, 2H); 3.16 (s, 2H); 2.96-1.56 (8H); 1.59-1.39 (2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 169.5; 162.0; 154.2; 146.9 (q, *J* = 32.0 Hz, CH); 143.7; 121.6; 115.6 (q, 275.3 Hz, CF<sub>3</sub>); 105.7 (d, *J* = 3.2 Hz, CH); 88.7; 62.7; 46.1; 41.0; 37.7; 34.5; 25.2; 22.8

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm)  $\delta$ : - 69.1

Mp: 164 °C

HRMS-ESI *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 343.1264, found 343.1268

3-(6'-(Trifluoromethyl)-3'H-spiro[cyclobutane-1,2'-furo[2,3-b]pyridine]-4'-yl)oxazolidin-2-one (9o)

Compound **9o** was obtained from 3-(3-(1-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)cyclobutyl)prop-1-ynyl)oxazolidin-2-one following the general procedure I. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 4:6), **9o** was isolated as a white solid (29 mg, 91 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 7.13 (s, 1H), 4.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.69-2.58 (2H), 2.27-2.18 (2H), 1.93 (m, 1H), 1.72 (m, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 169.1;153.9; 146.4 (q, *J* = 35.2 Hz, CH); 143.1;121.6(q, *J* = 275.8 Hz, CF<sub>3</sub>);114.8;105.7 (d, *J* = 2.9 Hz, CH); 87.2;62.4; 45.7; 40.9; 36.6;12.2

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: - 69.1

**Mp:** 129 °C

**HRMS-ESI** *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 315.0951, found 315.0948

Methyl 1-(6'-(trifluoromethyl)-3'H-spiro[cyclobutane-1,2'-furo[2,3-b]pyridine]-4'-yl)-1H-indole-3-carboxylate (**4u**)

Compound **4u** was obtained from methyl 1-(3-(1-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)cyclobutyl)prop-1-ynyl)-1H-indole-3-carboxylate following the general procedure H for 60 minutes. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), **4u** was isolated as a yellow solid (28 mg, 92 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.29 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.73-2.65 (2H), 2.29-2.21 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.72 (m, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 169.1, 165.1; 148.4 (q, *J* = 32.6 Hz, CH);147.7; 147.4; 143.9; 136.0; 132.4; 127.2; 124.9; 123.8; 122.9; 120.0; 121.2 (q, *J* = 276.0 Hz, CF<sub>3</sub>); 110.7 (d, *J* = 3.7 Hz, CH); 83.4; 51.8; 39.7; 36.9; 12.5

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: - 69.1

**Mp:** 169 °C

**HRMS-ESI** *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 403.1257, found 403.1264

N-Methyl-N-(6'-(trifluoromethyl)-3'H-spiro[cyclobutane-1,2'-furo[2,3-b]pyridine]-4'-yl)methanesulfonamide (**4t**)

Compound **4t** was obtained from N-methyl-N-(3-(1-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yloxy)cyclobutyl)prop-1-ynyl)methanesulfonamide following the general procedure H for 60 minutes. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), **4t** was isolated as a yellow solid (11 mg, 84 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 7.06 (s, 1H); 3.54 (s, 2H); 3.30 (s, 3H); 2.97 (s, 3H); 2.62 (2H); 2.26-2.20 (2H); 1.85 (m, 1H); 1.71 (m, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 169.6; 147.3 (q, *J* = 33.7 Hz, CH); 147.2; 123.7; 121.5 (q, *J* = 272.9 Hz, CF<sub>3</sub>); 110.2 (q, *J* = 2.9 Hz, CH), 88.1, 40.2; 40.0; 36.9; 36.8; 12.5

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: - 68.9

**Mp:** 164 °C

**HRMS-ESI** *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 337.0828, found 337.834

3-(1-acetyl-6-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxazolidin-2-one (**9v**)

Compound **9v** was obtained from N-(4-(2-Oxooxazolidin-3-yl)but-3-ynyl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)acetamide following the general procedure I. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 2:8), **9v** was isolated as a yellow solid (18mg, 93 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 7.21 (s, 1H); 4.58 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.19-4.13 (4H); 3.2 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 170.3; 158.3; 153.9; 146.2 (q, *J* = 36.2 Hz); 142.8; 121.7; 121.2 (q, *J* = 273.3 Hz); 107.2 (d, *J* = 5.5 Hz); 62.5; 45.8; 45.7; 25.2; 24.5

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: - 69.3

**HRMS-ESI** *m/z* calcd for [M+Na]<sup>+</sup> 338.0723, found 338.0727

3-(1-Acetyl-6-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)azetid-2-one (**9w**)



Compound **9w** was obtained from N-(4-(2-Oxoazetidin-1-yl)but-3-ynyl)-N-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)acetamide following the general procedure I. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 2:8), **9w** was isolated as a yellow oil (8.2 mg, 66 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 7.5 (s, 1H); 4.14 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); 3.88 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H); 3.33 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); 3.23 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H); 2.68 (s, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 170.7; 165.1; 158.3; 146.8 (q, *J* = 38.1 Hz); 147.8; 121.6 (q, *J* = 271.4 Hz); 114.4; 104.9 (d, *J* = 4.4 Hz); 46.0; 40.3; 37.7; 25.5; 24.2

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: - 68.4

HRMS-ESI *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 300.09837, found 300.09523

3-(6-(Trifluoromethyl)-2,3-dihydrothieno[2,3-b]pyridin-4-yl)oxazolidin-2-one (9x)

Compound **9x** was obtained from 3-(4-(4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-ylthio)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one following the general procedure C. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 4:6), **9x** was isolated as a yellow oil (20.5 mg, 71 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 7.15 (s, 1H); 4.56 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H); 4.11 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); 3.44 (br m, 4H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 171.0; 154.2; 147.8 (q, *J* = 36.7 Hz); 141.3; 131.2; 121.1 (q, *J* = 262.6 Hz); 109.2 (d, *J* = 3.8 Hz); 62.6; 46.1; 33.1; 30.1

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: - 67.91

HRMS-ESI *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 291.04096, found 291.04098

Methyl 4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-6-(trifluoromethyl)-2H,3H-[1,2]oxazolo[5,4b]pyridine-2-carboxylate (9y)

Compound **9y** was obtained from methyl (3-(2-oxooxazolidin-3-yl)prop-2-yn-1-yl)((4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)oxy)carbamate following the general procedure I at 180 °C instead of 210 °C. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), **17** was isolated as a yellow solid (5 mg, 70% pure).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 7.18 (s, 1 H); 5.33 (s, 2 H); 4.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H); 4.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H); 3.89 (s, 3 H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 166.6; 158.3; 153.7; 147.6 (q, *J* = 35.0 Hz); 142.9; 121.3 (q, *J* = 274.1 Hz); 109.5; 106.0 (d, *J* = 3.0 Hz); 62.4; 54.3; 53.7; 45.4

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: -68.04

HRMS-ESI *m/z* calcd for [C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>+H]<sup>+</sup> 334.06419, found 334.06543

3-(5-Fluoro-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)oxazolidin-2-one (10b)

Compound **10b** was obtained from 1-(4-(5-fluoropyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one following the general procedure C. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), **10b** was isolated as a white powder (8 mg, 71 % yield). Due to limited amount of this cycloadduct, only partial <sup>13</sup>C NMR data have been obtained.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 7.90 (bs, 1H); 4.70 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H); 4.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); 4.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); 3.35 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm (partial data)) δ: 165.8; 154.3; 131.1 (d, *J* = 12.5 Hz, CH); 70.2; 63.3; 46.1 (d, *J* = 7.4 Hz, CH); 28.5

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: - 149.1

Mp: 97 °C

HRMS-ESI *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 225.0670, found 225.0659

3-(3-Fluoro-4b,5,6,7,8,8a-hexahydrobenzofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)oxazolidin-2-one (10g):

Compound **10b** was obtained from 1-(4-(5-fluoropyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one following the general procedure H for 60 minutes. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), and recovered as white solid (23 mg, 95%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 7.90 (s, 1H), 4.57 (quint., *J* = 3.0 Hz, 2H), 4.3 (bs, 1H), 4.00 (dt, *J* = 3.0 and 11.9 Hz, 1H), 3.18-3.09 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.1 (bs, 1H); 2.39-2.21 (m, 2H), 2.0-1.84 (m, 2H), 1.45 (m, 2H); 1.14 (m, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 165.5; 155.3; 146.7; 133.9 (d, *J* = 41 Hz); 130.6; (d, *J* = 69.0 Hz); 129.8; 89.8; 63.0; 48.7; 46.4; 38.2; 30.35; 27.4; 25.5

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: -147.3

HRMS-ESI *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 279.1145, found: 279.1143.

1-(5-Fluoro-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)azetid-2-one (10h)

Compound **10h** was obtained from 1-(4-(5-fluoropyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)azetid-2-one following the general procedure I. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), **4g** was isolated as a yellow solid (9 mg, 90 % yield). Due to limited amount of this cycloadduct, only partial <sup>13</sup>C NMR data have been obtained.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 7.78 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H); 4.62 (t, 8.5 Hz, 2H); 3.94 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H); 3.50 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H); 3.19 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm (partial data)) δ: 165.8; 154.3; 131.1 (d, *J* = 12.5 Hz, CH); 70.2; 63.3; 46.1 (d, *J* = 7.4 Hz, CH); 28.5

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 162.4; 151.1; 134.4 (q, *J* = 27.9 Hz, CH); 70.5; 63.6; 46.4; 28.8

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: - 154.9 ppm

Mp: 91 °C

Methyl 1-(5-fluoro-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-indole-3-carboxylate (10i)

Compound **10i** was obtained from methyl 1-(4-(5-fluoropyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)-1H-indole-3-carboxylate following the general procedure I. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), **10i** was isolated as a yellow solid (17 mg, 54 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.28 (m, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H); 7.40 - 7.35 (2H); 7.18 (m, 1H); 4.75 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H); 3.96 (s, 3H); 3.22 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 164.8; 161.4; 156.1; 147.0 (d, *J* = 19.8 Hz, CH); 138.8; 135.4; 125.5; 124.7; 123.9; 122.2; 111.8; 110.7; 72.3; 68.1; 66.4; 51.7; 19.5

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: - 148.1

Mp: 147 °C

HRMS-ESI *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 313.0983, found 313.0979

3-(5-Fluoro-6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)oxazolidin-2-one (10k)

Compound **10k** was obtained from 3-(4-(5-fluoro-4-(4-fluorophenyl)pyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one following the general procedure I for 10 minutes. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), **10k** was isolated as a yellow solid (23 mg, 72 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 7.92 (dd, *J* = 7.0 Hz, 8.8 Hz, 2H); 7.14 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H); 4.72 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H); 4.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H); 4.18 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H); 3.36 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 165.3; 165.0; 162.0; 154.8; 148.3 (d, *J* = 244.8 Hz, CH); 141.9 (d, *J* = 1.4 Hz, CH); 132.2 (d, *J* = 13.7 Hz, CH); 131.0 (t, *J* = 6.6 Hz, CH); 116.6; 115.70 (d, *J* = 22.5 Hz, CH); 70.5; 63.6; 46.6 (d, *J* = 7.1 Hz, CH); 28.8

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: - 112.9; - 145.9

Mp: 139 °C

HRMS-ESI *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 319.0889, found 319.0878

3-(5-Fluoro-6-phenyl-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)oxazolidin-2-one (10l)

Compound **10l** was obtained from 3-(4-(5-fluoro-4-phenylpyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one following the general procedure I for 10 minutes. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), **10l** was isolated as a yellow solid (25 mg, 82 % yield).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 7.91 – 7.88 (2H); 7.49-7.41 (3H); 4.70 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 2H); 4.57 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H); 4.15 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H); 3.35 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 165.0; 154.8; 148.4 (d,  $J$  = 250.9 Hz, CH); 143.0 (d,  $J$  = 13.9 Hz, CH); 135.0 (d,  $J$  = 4.4 Hz, CH); 132.1 (d,  $J$  = 13.9 Hz, CH); 129.3 (d,  $J$  = 49.9 Hz); 129.0; 128.6; 116.5; 70.4; 63.6; 46.5 (d,  $J$  = 7.3 Hz, CH); 28.7

$^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz, ppm)  $\delta$ : - 148.7

**Mp**: 142 °C

**HRMS-ESI**  $m/z$  calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$  301.0983, found 301.0983

3-(5-Fluoro-6-(thiophen-3-yl)-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)oxazolidin-2-one (10o)

Compound **10o** was obtained from 3-(4-(5-fluoro-4-(thiophen-3-yl)pyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one following the general procedure I for 10 minutes. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), **10o** was isolated as a yellow solid (11 mg, 72 % yield).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 7.99 (t,  $J$  = 1.4 Hz, 1H); 7.76 (dt,  $J$  = 1.4 Hz, 5.1 Hz, 1H); 7.36 (dd,  $J$  = 3.0 Hz, 5.1 Hz, 1H); 4.71 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 2H); 4.59 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H); 4.18 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H); 3.34 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 164.8; 154.82; 147.8 (d,  $J$  = 246.5 Hz, CH); 138.9 (d,  $J$  = 11.7 Hz, CH); 136.6; 132.16; 127.94 (d,  $J$  = 1.9 Hz); 126.5 (d,  $J$  = 5.9 Hz, CH); 125.6; 115.9; 70.4; 63.6; 46.6 (d,  $J$  = 7.4 Hz, CH); 28.8

$^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz, ppm)  $\delta$ : - 144.2

**Mp**: 92 °C

**HRMS-ESI**  $m/z$  calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$  307.0544, found 307.0547

3-(6-Chloro-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridin-4-yl)oxazolidin-2-one (10q)

Compound **10q** was obtained from 3-(4-(4,6-dichloropyrimidin-2-yloxy)but-1-ynyl)oxazolidin-2-one following the general procedure I. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), **10q** was isolated as a white solid (5 mg, 21%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 6.81 (s, 1H); 4.67 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 2H); 4.54 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H); 4.11 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 2H); 3.37 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 170.2; 154.2; 149.6; 144.6; 110.1; 107.9; 70.2; 62.6; 46.1; 29.0

5-Chloro-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridine (11a)

Compound **11a** was obtained from 2-(but-3-ynyloxy)-5-chloropyrimidine following the general procedure I. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), **11a** was isolated as a white solid (30 mg, 96%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 7.84 (s, 1H); 7.34 (s, 1H); 4.57 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H); 3.20 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H)

5-Chloro-2,3-dihydrofuro[2,3-b]pyridine (11b)

Compound **11b** was obtained from 2-(but-3-ynyloxy)-4-trifluoromethylpyrimidine following the general procedure I. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), **11b** was isolated as a white solid (21 mg, 80%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 7.59 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1H); 6.18 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1H); 4.62 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 2H); 3.14 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 2H)

4-(Trifluoromethyl)pyrimidine-2-carbonitrile (11c)

2-Chloro-4-(trifluoromethyl)pyrimidine **10** (1 eq., 1.32 mL, 11 mmol) was dissolved in DMSO (10 mL) under nitrogen in a round bottom flask equipped with a magnetic stirring bar. NaCN (1.25 eq., 0.67 g, 13.7 mmol) was then added. The reaction was stirred at room temperature overnight, and poured into cold saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution. The mixture was transferred to a separatory funnel and extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with brine, dry over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was purified using flash chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc: 7:3). **9** was isolated as yellow bright oil (1.68 g, 89% yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H); 7.63 (d, *J* = 5.0 Hz, 2 H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 162.2, 161.0, 157.2 (q, *J* = 50.9 Hz, CH); 145.2; 121.3 (q, *J* = 365.1 Hz, CH); 119.5

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: -69.8

#### 4-(4-Fluorophenyl)pyrimidine (**11d**)

In methanol (7.2 mL) were added 4'-fluoroacetophenone (1 eq., 400 mg, 2.9 mmol), 1, 3, 5-triazine (2 eq., 469 mg, 5.79 mmol) and morpholine (20 %, 0.05 mL, 0.579 mmol). The reaction mixture was stirred at 90 °C for 5 hours under the microwave irradiation. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and was quenched with water and the aqueous layer was extracted using AcOEt. The combined organic phases were washed with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. The resulting crude product was purified using flash chromatography on silica gel (DCM/EtOAc: 7/3). **1** was isolated as yellow oil (125 mg, 25%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 9.27 (s, 1 H); 8.79 (br. s., 1 H), 8.13 (dd, *J*=8.8, 5.27 Hz, 2 H); 7.70 (d, *J*=5.09 Hz, 1 H); 7.22 (dd, ap. t *J*=8.8 Hz, 2 H)

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: -109.0

**Mp** : 85 °C

#### 3-(Hept-1-yn-1-yl)-1,3-oxazolidin-2-one (**12a**)

Compound **12a** was obtained following the procedure used for the synthesis of **2b**. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 6/4), **12a** was isolated as white solid (1.44 g, 38 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 4.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H); 3.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H); 2.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H); 1.48 - 1.58 (m, 3 H); 1.31 - 1.37 (m, 4 H); 0.88 - 0.92 (m, 3 H)

#### 3-(2-Phenylethynyl)-1,3-oxazolidin-2-one (**12b**)

Compound **12b** was obtained using general procedure C from phenyl acetylene. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 6/4), isolated as white solid (1.76 g, 96 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 7.41 - 7.49 (m, *J* = 2 H); 7.29 - 7.36 (m, *J* = 3 H); 4.46 - 4.55 (dd, *J* = 9.42, 7.71 Hz 2 H); 4.03 (dd, *J* = 8.85, 7.16 Hz, 2 H)

**Mp** : 82 °C

#### tert-Butyl 2-cyano-2-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)acetate (**13g**)

In a round bottomed flask flushed with oxygen and equipped with a magnetic stirring bar was placed 2-chloro-4-trifluoromethylpyrimidine (1 eq., 10 g, 6.61 mL, 54.8 mmol) and dissolved in NMP (39 mL). Then was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.9 eq., 22 g, 158 mmol) followed by the slow addition of tert-butyl 2-cyanoacetate (1.4 eq., 10.8 g, 11 mL, 76.7 mmol). The reaction mixture was then heated at 80 °C for 18 hours. The reaction mixture was quenched by addition of HCl (4N) until pH 5 was reached. A yellow precipitate is observed and filtrated over büchner to afford tert-butyl 2-[4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]but-3-ynoate with a yield of 61 % (9.5 g)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H); 6.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H); 4.75 (s, 1H); 1.55 (s, 9H)

#### 2-(4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)acetonitrile (**13h**)

In a round bottomed flask flushed with oxygen and equipped with a magnetic stirring bar was placed tert-butyl 2-cyano-2-[4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]acetate (1 eq., 9.5 g, 33.1 mmol) dissolved into HCl (4 M, 67.9 mL). Acetic acid (50.1 eq., 99.6 g, 95 mL, 1657 mmol) acid was added dropwise and the stirring mixture was heated at 70 °C for one hour. Then reaction is quenched with ice water and extracted with dichloromethane. The organic layer is washed with water and the aqueous layers are gathered and extracted with dichloromethane. The organic layers are finally combined dried over

MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. The crude is finally purified by flash chromatography using Petroleum ether/EtOAc gradient from (9:1) to (7:3) as solvent. 2-[4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]acetonitrile **13h** (5.06 g, 27 mmol, 82 %) was isolated as an orange oil with a yield of 82 % (5.06 g).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 9.06 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H); 6.71 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H); 4.23 (s, 2H)

1-(4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)cyclopropanecarbonitrile (**13j**)

In a round bottomed flask flushed with oxygen and equipped with a magnetic stirrer bar were placed 2-[4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]acetonitrile (1 eq., 1.5 g, 8.02 mmol), dibromoethane (3 eq., 4.52 g, 2.08 mL, 24 mmol) and BnNEt<sub>3</sub> (10 %, 0.183 g, 0.802 mmol) and were dissolved in PhMe (10.9 mL). Aqueous NaOH solution (30 %) (7.6 eq., 2.44 g, 5.41 mL, 60.9 mmol) was added dropwise at room temperature giving to the solution a deep red color. The mixture was stirred vigorously overnight and quenched with water and diluted with ethyl acetate after total completion of the starting material. The organic layer is washed with water and the aqueous layers were combined and extracted with ethyl acetate. The organic layers are finally combined dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. The crude is finally purified by flash chromatography using Petroleum ether/EtOAc gradient from (8:2) to (6:4). 1-[4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]cyclopropane-1-carbonitrile was obtained with a yield of 53 % (910 mg).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.95 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H); 7.52 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H); 5.56 (bs, 1H); 3.54

N-((1-(4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)cyclopropyl)methyl)methanesulfonamide (**13m**)

In a round bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar was introduced (1-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)cyclopropyl)methanamine (1 eq., 200 mg, 0.92 mmol) which was dissolved in pyridine (1 mL). Then was added mesyl chloride (1.2 eq., 126.5 mg, 86 μL, 1.1 mmol) and the reaction was stirred at 50 °C for two hours. Reaction was quenched with water and diluted with ethyl acetate after total completion of the starting material. The organic layer was washed with water and the aqueous layers were combined and extracted with ethyl acetate. The organic layers are finally combined dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. Compound **13m** was recovered clean without further purification (168 mg).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.85 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H); 7.52 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H); 3.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H); 3.01 (s, 3H); 1.56 (dd, *J* = 1.8; 4.5 Hz, 2H); 1.28 (dd, *J* = 1.8; 4.5 Hz, 2H)

N-(phenylethynyl)-N-((1-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)cyclopropyl)methyl)methanesulfonamide (**14b**)

Compound **14b** was obtained from N-((1-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)cyclopropyl)methyl)methanesulfonamide following the general procedure D. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), **14b** was isolated as a white solid (20 mg, 6%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 8.84 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H); 7.38 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H); 7.23 (m, 3H); 7.12 (m, 2H); 4.19 (s, 2H); 3.23 (s, 3H); 1.69 (dd, *J* = 4.1 Hz; 7.2 Hz, 2H); 1.42 (dd, *J* = 4.1 Hz; 7.2 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 172.4; 159.4; 155.6 (q, *J* = 34.5 Hz); 134.8; 131.2; 128.5; 127.9; 123.1; 120.8 (q, *J* = 273.6 Hz); 113.7 (d, *J* = 2.9 Hz); 82.3; 54.9; 38.2; 25.6; 18.7

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: - 69.9

HRMS-ESI *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 396.09881, found 396.09965

1'-(methylsulfonyl)-7'-phenyl-5'-(trifluoromethyl)-1',2'-dihydrospiro[cyclopropane-1,3'-pyrrolo[3,2-b]pyridine] (**15b**)

Compound **15b** was obtained from N-(phenylethynyl)-N-((1-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)cyclopropyl)methyl)methanesulfonamide following the general procedure H. After purification of the crude material by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc: 3:7), **15b** was isolated as a white solid (13 mg, 77%).

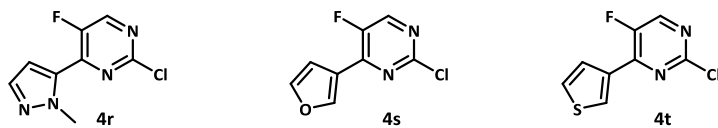
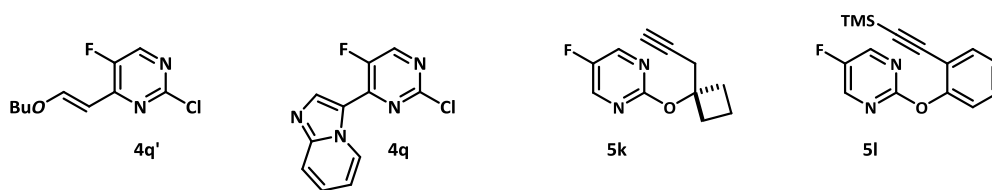
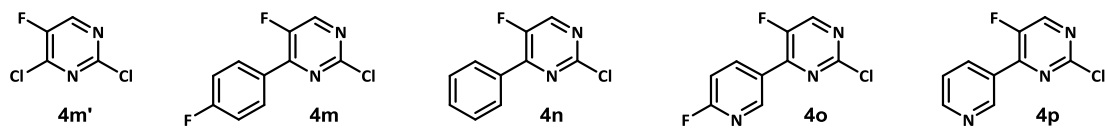
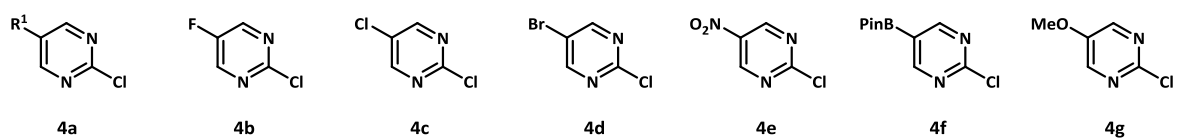
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 7.60(m, 2H); 7.59 (m, 4H); 4.26 (s, 2H); 2.63 (m, 3H); 1.52 (dd, *J* = 4.5 Hz, 7.2 Hz, 2H); 1.22 (dd, *J* = 4.5 Hz, 7.2 Hz, 2H)

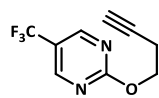
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 153.5 (q, *J* = 34.5 Hz); 150.2; 140.8; 135.1; 130.7; 128.5; 127.9; 123.1; 118.2 (q, *J* = 273.6 Hz); 113.7 (d, *J* = 2.9 Hz); 107.6; 61.2; 43.0; 23.8; 12.1

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ: - 67.3

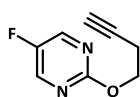
HRMS-ESI *m/z* calcd for [M+H]<sup>+</sup> 369.08791, found 369.08847



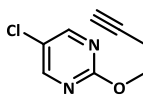




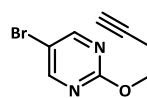
5a



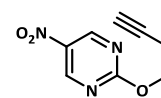
5b



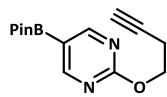
5c



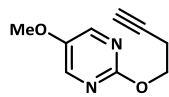
5d



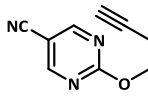
5e



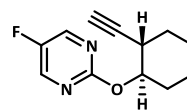
5f



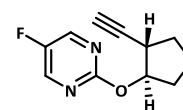
5g



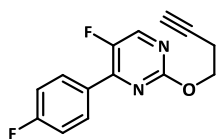
5h



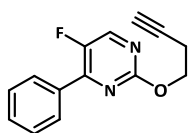
5i



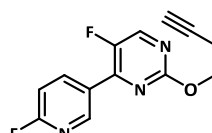
5j



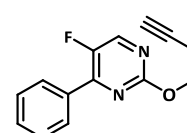
5m



5n



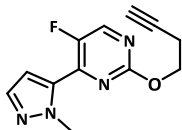
5o



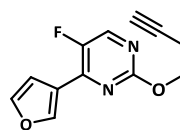
5p



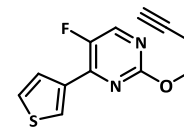
5q



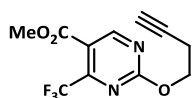
5r



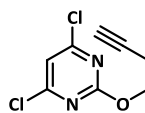
5s



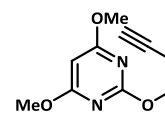
5t



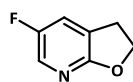
5u



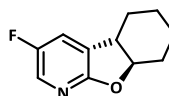
5v



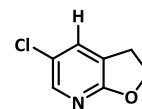
5w



5b'

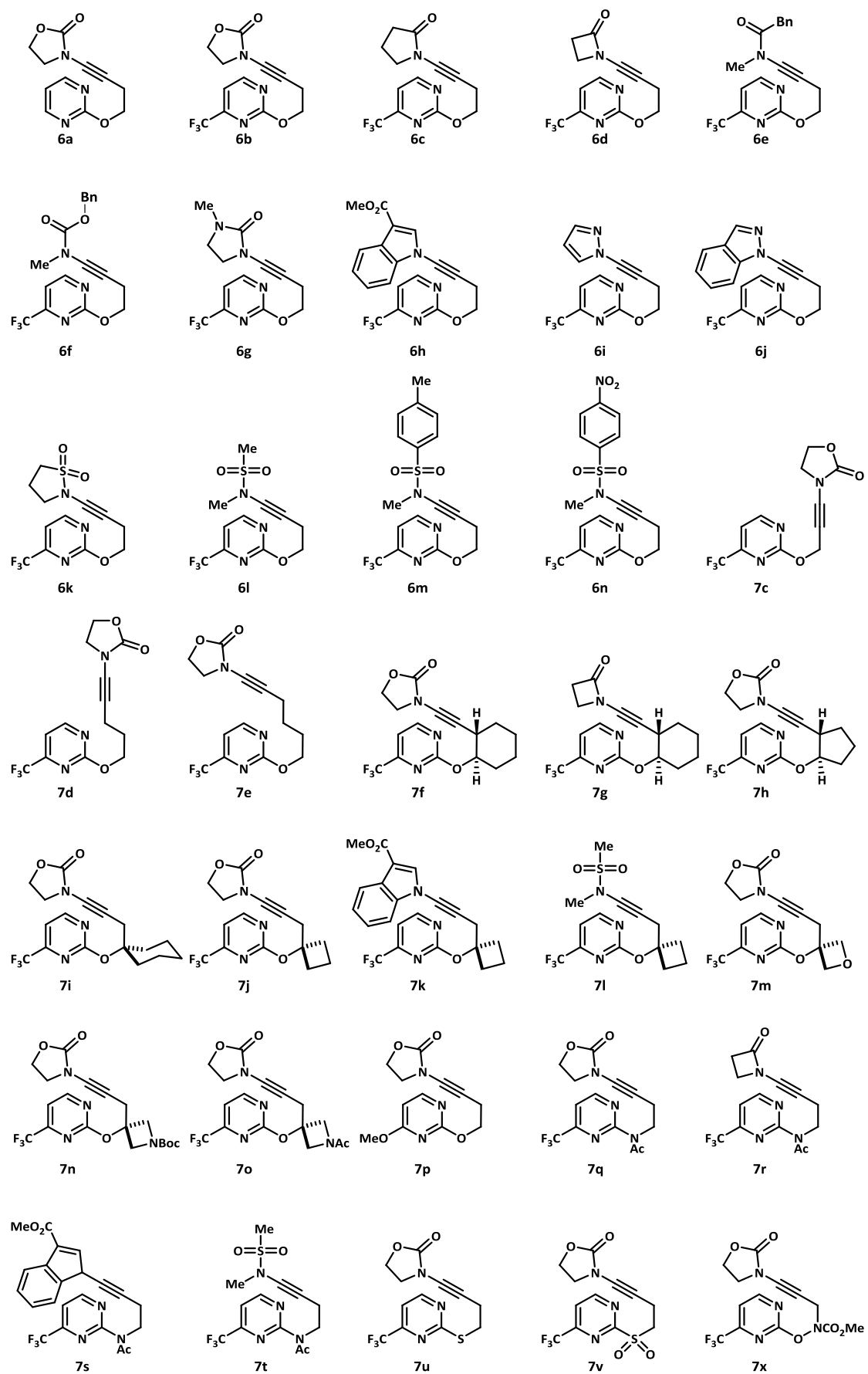


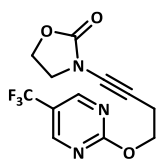
5i'



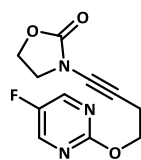
5c'



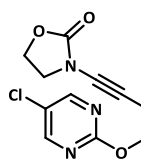




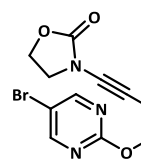
8a



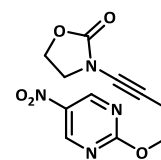
8b



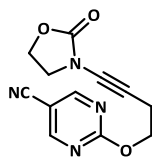
8c



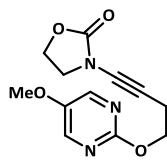
8d



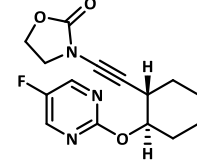
8e



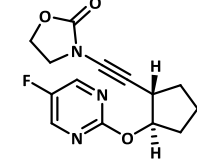
8g



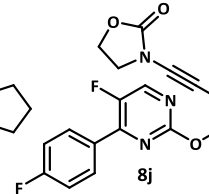
8f



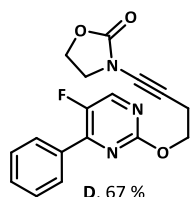
8h



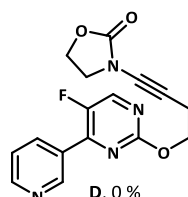
8i



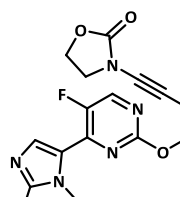
8j



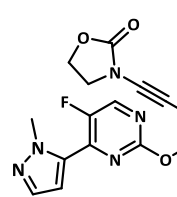
8k



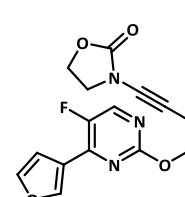
8l



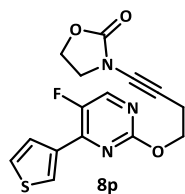
8m



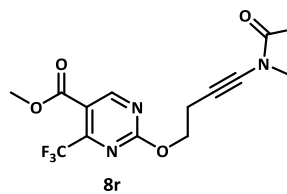
8n



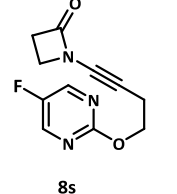
8o



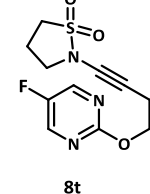
8p



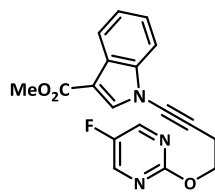
8r



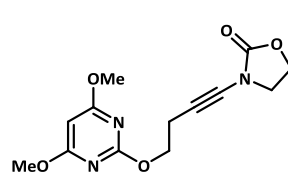
8s



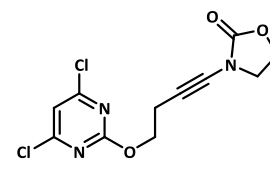
8t



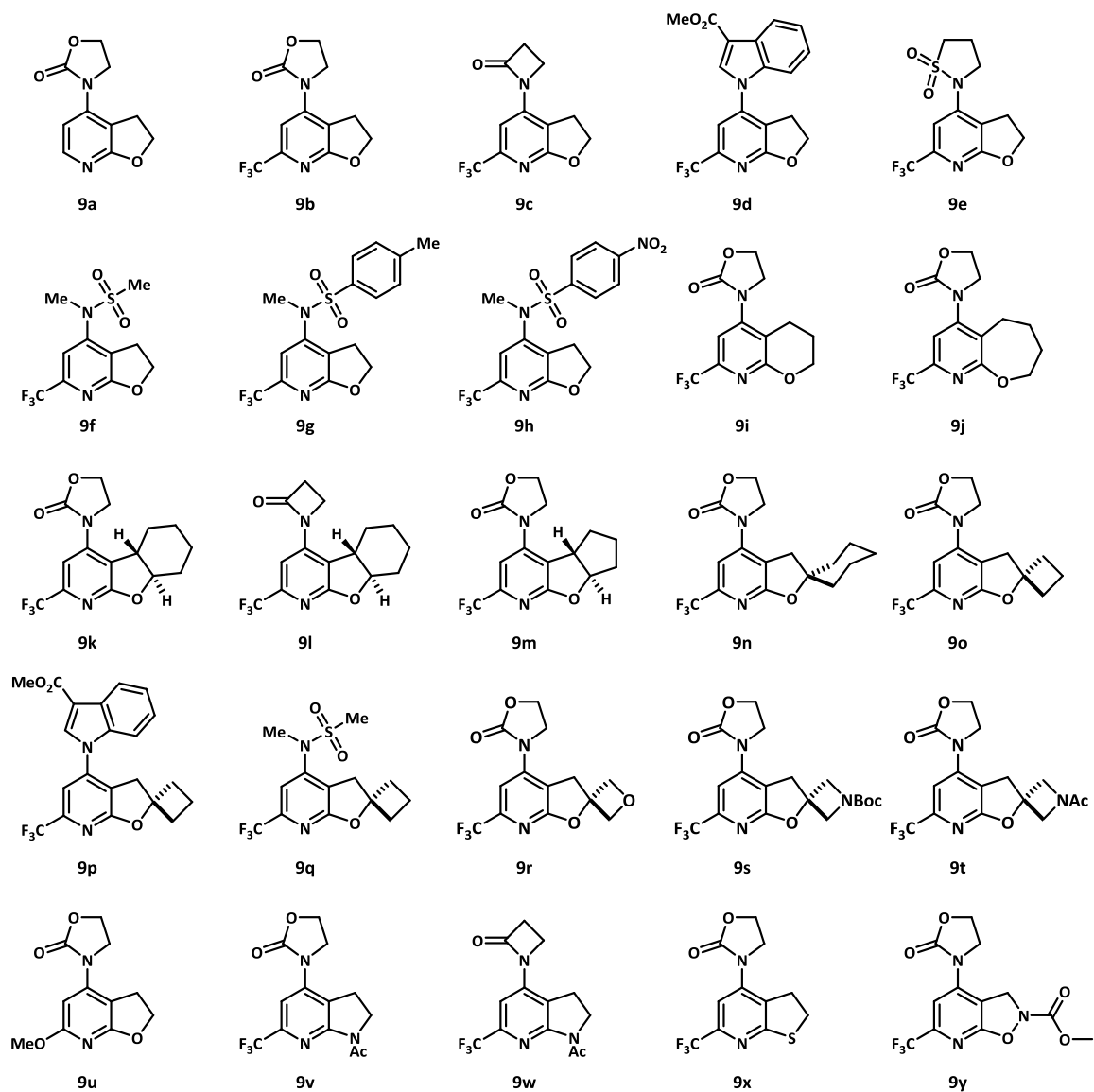
8u

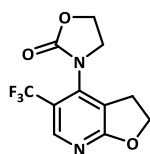


8v



8w

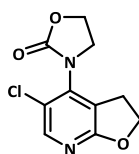




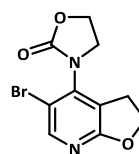
10a



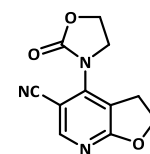
10b



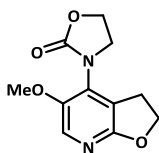
10c



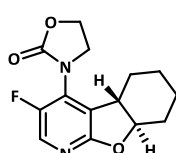
10d



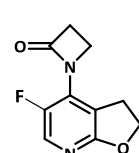
10e



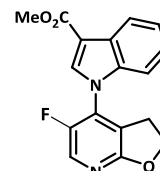
10f



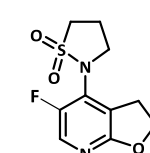
10g



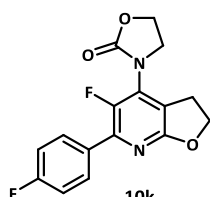
10h



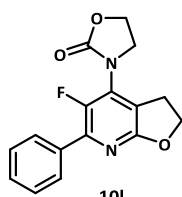
10i



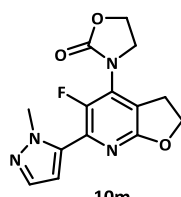
10j



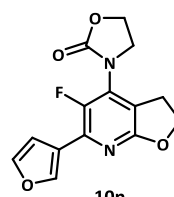
10k



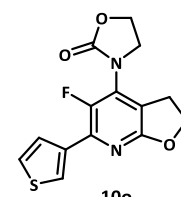
10l



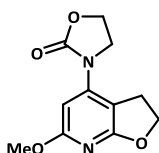
10m



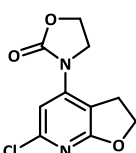
10n



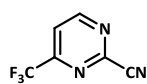
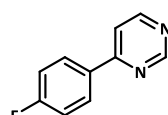
10o



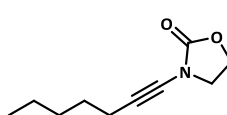
10p



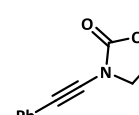
10q

11  
a

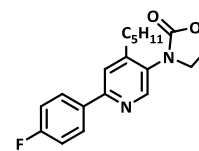
11b



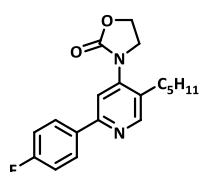
12a



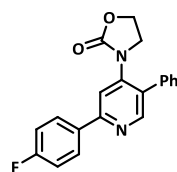
12b



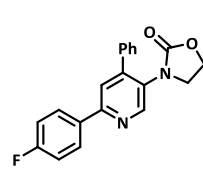
13a



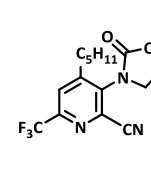
13a



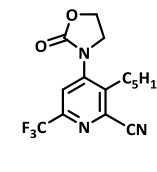
13b'



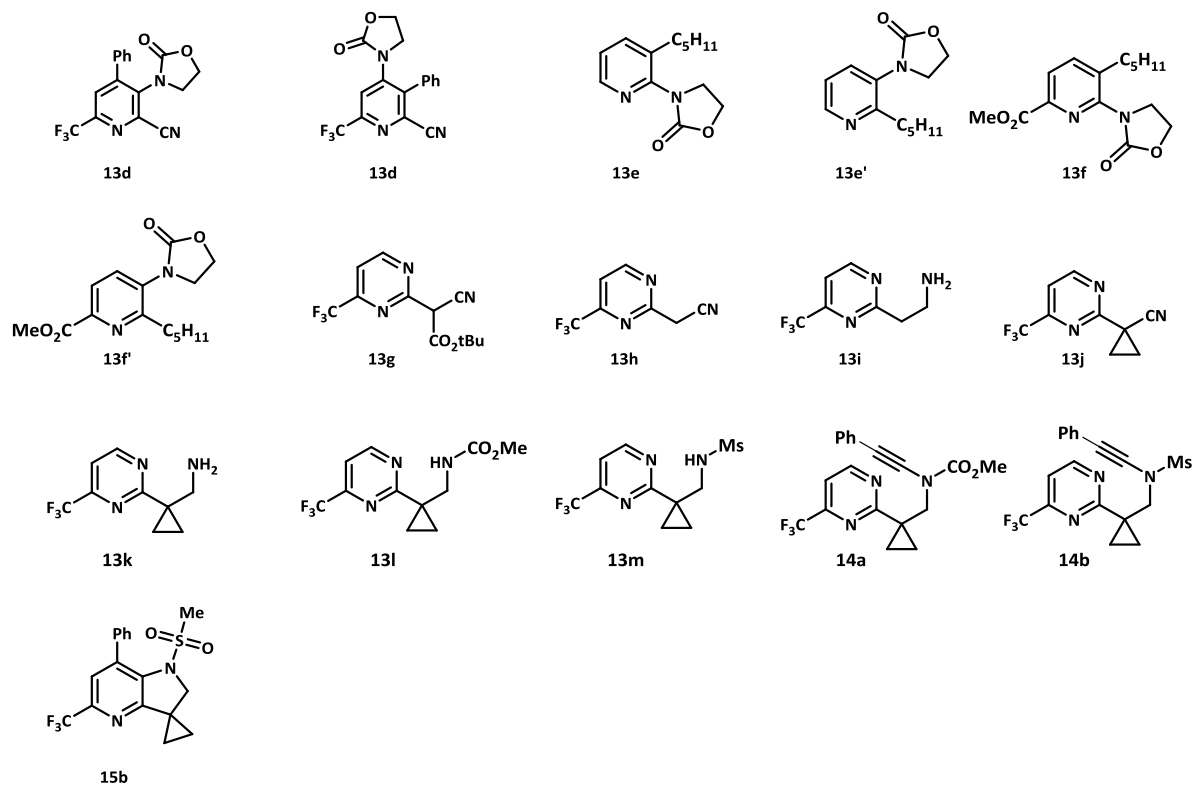
13b



13c



13c'



## Chapitre 11 : Références

- <sup>1</sup> (a) Brandsma, I.; Bos, H. J. T.; Arens, J. F. *Chemistry of acetylenes* (Edited by Viehe, H. G.). Marcel Decker, New York, 1969; (b) Diederich, F.; Stang, P. J.; Tykwinski, R. R. *Acetylene chemistry : Chemistry, biology and material science*, Wiley, 2005; (c) de Meijere, A.; Bräse, S.; Oestreich, M. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*, Wiley, 2014; (d) Willis, M. C. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 725; (e) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *2952*; (f) Müller, D. S.; Marek, I. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4552.
- <sup>2</sup> (a) Arens, J. F. *Adv. Org. Chem.* **1960**, *6*, 117; (b) Basheer, A.; Marek, I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 77; (c) Minehan, T. G. *Acc.Chem.Res.* **2016**, *49*, 1168.
- <sup>3</sup> (a) Bode, J. J. *Ann.*, **1892**, *267*, 268; (b) Corrections du précédent article : Klages, F.; Derup, E. *Ann.* **1941**, *547*, 65.
- <sup>4</sup> Zaugg, H. E.; Swett, L. R.; Stone, G. R. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1389.
- <sup>5</sup> Viehe, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 477.
- <sup>6</sup> Ficini, J. *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 1449.
- <sup>7</sup> Viehe, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 767.
- <sup>8</sup> (a) Ficini, J.; Touzin, A. M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 2385; (b) Ficini, J.; d'Angelo, J.; Noiré, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1213.
- <sup>9</sup> Verhelst, W. F.; Drenth, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6692.
- <sup>10</sup> (a) DeKorver, K. A.; Li, H.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhangand, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 5064; (b) Evano, G.; Jouvin, K.; Coste, A. *Synthesis* **2013**, *45*, 17; (c) Cook, A. M.; Wolf C. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 2377; (d) Evano, G.; Blanchard, N.; Compain, G.; Coste, A.; Demmer, C. S.; Gati, W.; Guissart, C.; Heimbürger, J.; Henry, N.; Jouvin, K.; Karthikeyan, G.; Laouiti, A.; Lecomte, M.; Martin-Mingot, A.; Métayer, B.; Michelet, B.; Nitelet, A.; Theunissen, C.; Thibaudeau, S.; Wang, J.; Zarca, M.; Zhang, C. *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 574.
- <sup>11</sup> Majumdar, K. C.; Ghosh, S. K. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 217.
- <sup>12</sup> Wei, L.-L.; Mulder, J. A.; Craig, Xiong, H.; Zificsak, C. A.; Douglas, C. J.; Hsung, R. P. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 459.
- <sup>13</sup> Huang, J.; Xiong, H.; Hsung, R. P.; Rameshkhumar, C.; Mulder, J. A.; Grebe, T. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2417.
- <sup>14</sup> Viehe, H. G.; van Vyve, T.; Janousek, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1972**, *10*, 575.
- <sup>15</sup> Desai, N. B.; McKelvie, N.; Ramirez, F. **1962**, *84*, 1745.
- <sup>16</sup> (a) Brückner, D. *Synlett.* **2000**, *10*, 1402; (b) Brückner, D. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *62*, 3809.
- <sup>17</sup> Rodriguez, D.; Castedo, L.; Sàa, C. *Synlett*, **2004**, 783.
- <sup>18</sup> Rodriguez, D.; Martin-Esperon, M. F.; Castedo, L.; Sàa, C. *Synlett* **2007**, 1963.
- <sup>19</sup> Couty, S.; Barbazanges, M.; Meyer, C; Cossy, J. *Synlett*, **2005**, 905.
- <sup>20</sup> Mansfield, S. J.; Campbell, C. D.; Jones, M. W.; Anderson, E. A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3316.
- <sup>21</sup> (a) Murch, P.; Williamson, B. L.; Stahng, P. J. *Synthesis*, **1994**, 1255, (b) Zhdanhin, V. V.; Stang, P. J. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 10927.
- <sup>22</sup> Witulski, B.; Stengel, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 489.
- <sup>23</sup> (a) Witulski, B.; Stengel, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2426, (b) Witulski, B.; Gössmann, M. *Synlett*, **2000**, 1793, (c) Witulski, B.; Lumtscher, J.; Bergsträsser, U. *Synlett*, **2003**, 708, (d) Witulski, B.; Schweikert, T.; Schollmeyer, D.; Nemkovich, N. A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2953.
- <sup>24</sup> Witulski, B.; Alayrac, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3281.
- <sup>25</sup> (a) Rainier, J. D.; Imbriglio, J. D. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2037, (b) Rainier, J. D.; Imbriglio, J. D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2037.
- <sup>26</sup> Kerwin, S. M.; Nadipuram, U. *Synlett* **2004**, 1404.
- <sup>27</sup> Klein, M.; König, B. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1087.
- <sup>28</sup> Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054; (b) Evano, G.; Blanchard, N. *Copper mediated cross-coupling reactions* (John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, N. J.), 2014; (c) Thomas, A. W.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1043. (d) Yoshikai, N.; Nakamura, E. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2339; (e) Allen, S. E.; Mardsen, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6234.
- <sup>29</sup> Balsamo, A.; Macchia, B.; Macchia, F.; Rossello, A.; Domiano, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4141.
- <sup>30</sup> Frederick, M. O.; Mulder, J. A.; Tracey, M. R.; Hsung, R. P.; Hung, J.; Kurtz, K. C. M.; Douglas, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5776.
- <sup>31</sup> Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421.
- <sup>32</sup> (a) Zhang, Y.; Hsung, R. P.; Tracey, M. R.; Kurtz, K. C. M.; Vera, E. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1151, (b) Zhang, X.; Zhang, Y.; Huang, J.; Hsung, R. P.; Kurtz, K. C. M.; Oppenheimer, J.; Petersen, M. E.; Sagamanova, I. K.; Shen, L.;

- Tracey, M. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4170, (c) Sagamanova, I. K.; Kurtz, K. C. M.; Hsung R. P. *Org. Synth.* **2007**, *84*, 359.
- <sup>33</sup> Dooleweerd, K.; Birkedal, H.; Ruhland, T.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9447.
- <sup>34</sup> Hirano, S.; Fukudome, Y.; Tanaka, R.; Sato, F.; Urabe, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3896.
- <sup>35</sup> Yao, B.; Liang, Z.; Niu, T.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2008.
- <sup>36</sup> Dunetz, J. R.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4011.
- <sup>37</sup> (a) Kohnen, A. L.; Mak, X. Y.; Lam, T. Y.; Dunetz, J. R.; Danheiser, R. L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3815, (b) Dunetz, J. R.; Danheiser, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5776, (c) Kohnen, A. L.; Dunetz, J. R.; Danheiser, R. L. *Org. Synth.* **2007**, *84*, 88.
- <sup>38</sup> Riddell, N.; Villeneuve, K.; Tam, W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3681.
- <sup>39</sup> Coste, A.; Karthikeyan, G.; Couty, F.; Evano, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4381.
- <sup>40</sup> Coste, A.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Synth.* **2010**, *87*, 231.
- <sup>41</sup> Jouvin, K.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3272.
- <sup>42</sup> Jouvin, K.; Heimbürger, J.; Evano, G. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 756.
- <sup>43</sup> Jia, W.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2003.
- <sup>44</sup> Hamada, T.; Ye, X.; Stahl, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833.
- <sup>45</sup> (a) Glaser, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422, (b) Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320.
- <sup>46</sup> Jin, X.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4974.
- <sup>47</sup> (a) DeKorver, K. A.; Li, H.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064, (b) Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840, (c) Evano, G.; Theunissen, C.; Lecomte, M. *Aldrichimica Acta* **2015**, *48*, 59.
- <sup>48</sup> Wang, X.-N.; Yeom, H.-S.; Fang, L.-C.; He, S.; Ma, Z.-X.; Kedrowski B. L.; Hsung, R. P. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 560.
- <sup>49</sup> Brioché, J.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2800.
- <sup>50</sup> Wessig, P.; Müller, G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2051.
- <sup>51</sup> Martínez-Esperon, M. F.; Rodríguez, D.; Castedo, L.; Sàa, C. **2005**, *11*, 2213.
- <sup>52</sup> Martínez-Esperon, M. F.; Rodríguez, D.; Castedo, L.; Sàa, C. **2008**, *64*, 3674.
- <sup>53</sup> Wang, T.; Hoye, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13870; Wang, T.; Niu, D.; Hoye, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7832.
- <sup>54</sup> Movassaghi, M.; Hill, M. D.; Ahmad, O. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10096.
- <sup>55</sup> Wezeman, T.; Zhong, S.; Nieger, M.; Bräse, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3823.
- <sup>56</sup> Yan, X.; Ling, F.; Zhang, Y.; Ma, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *17*, 3536.
- <sup>57</sup> Türkmen, Y. E.; Montavon, T. J.; Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2012**, *134*, 9062.
- <sup>58</sup> Revues sélectionnées et contributions récentes : (a) Allais, C.; Grassot, J.-M.; Rodriguez, J.; Constantieux, T. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10829. (b) Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2642. Contributions récentes: (c) Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *Science* **2013**, *342*, 956. (d) Loy, N. S. Y.; Singh, A.; Xu, X.; Park, C.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2212. (e) Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; O'Hara, F.; Funder, E. D.; Dixon, D. D.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Herle, B.; Sach, N.; Collins, M. R.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Nature* **2012**, *492*, 95. (f) Chen, M. Z.; Micalizio, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1352. (g) Ji, Y.; Brueckl, T.; Baxter, R. D.; Fujiwara, Y.; Seiple, I. B.; Su, S.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 14411.
- <sup>59</sup> (a) Mittal, N.; Lippert, K. M.; De, C. K.; Klauber, E. G.; Emge, T. J.; Schreiner, P. R.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5748. (b) Dias Pires, M. J.; Poeira, D. L.; Marques, M. M. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 7197. (c) De Rycke, N.; Couty, F.; David, O. R. P. *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 12852.
- <sup>60</sup> (a) Brown, N. *Scaffold Hopping in Medicinal Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2013. (b) Hajduk, P. J.; Galloway, W. R. J. D.; Spring, D. R. *Nature* **2011**, *470*, 42. (c) Galloway, W. R. J. D.; Isidro-Llobet, A.; Spring, D. R. *Nat. Commun.* **2010**, *1*, 80. (d) Tan, D. S. *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1*, 74.
- <sup>61</sup> Neely, J. M.; Rovis, T. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 1010.
- <sup>62</sup> Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777.
- <sup>63</sup> (a) Boger D. L. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 2869, (b) Boger, D. L. *Chem. Rev.*, **1986**, *86*, 781.
- <sup>64</sup> Yang, Y.-F.; Liang, Y.; Liu, F.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 1660.
- <sup>65</sup> Talbot, A.; Devarajan, D.; Gustafson, S. J.; Fernandez, I.; Bickelhaupt, F. M.; Ess, D. H. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 548.
- <sup>66</sup> Foster, R. A. A.; Willis, M. C. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 63.
- <sup>67</sup> (a) Eckstein, Z.; Urbanski, T., *Adv. Heterocycl. Chem.* **1978**, *23*, 1; (b) Steglich, W.; Jeschke, R.; Buschmann, E. *J. Org. Chem. Jpn.* **1992**, *50*, 887; (c) Kato, T.; Katagiri, N.; Yamamoto, Y. *Heterocycles*, **1980**, *14*, 1333.

- <sup>68</sup> (a) Hoornaert, G. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1992**, *101*, 53; (b) De Borggraeve, W.; Rombouts, F.; Van der Eycken, E.; Hoornaert, G. J. *Synlett* **2000**, 713; (c) Lux, G.; Wu, X.; Toppet, S.; Hoornaert, G. J. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1997**, *106*, 623; (d) Van Aken, K. J.; Lux, G. M.; Deroover, G. G.; Merpoel, L.; Hoornaert, G. J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5211; (e) Meerpoel, L.; Deroover, K.; Van Aken, G.; Lux, G.; Hoornaert, G. J. *Synthesis* **1991**, 765; (f) Tutonda, M. G.; Vanderberghe, K. J.; Van Aken, G. J.; Hoornaert, G. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2935.
- <sup>69</sup> Boger, D. L.; Wysocki, R. J. Jr. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 714.
- <sup>70</sup> Rooshenas, P.; Hof, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *5*, 983.
- <sup>71</sup> Anderson, E. D.; Boger, D. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12285.
- <sup>72</sup> Boger, D. L.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5745.
- <sup>73</sup> Palmer, A. M.; Brobbel, B.; Brehm, C.; Zimmermann, P. J.; Buhr, W.; Feth, M. P.; Holst, H. C.; Simon, W. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 7647.
- <sup>74</sup> Fan, W.-H.; Parikh, M.; Snyder, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6591; (b) Wan, Z.-K.; Snyder, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2487; (c) Lahue, B. R.; Lo, S.-M.; Wan, Z.-K.; Woo, G. H. C.; Snyder, J. K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7171.
- <sup>75</sup> Ma, Z.; Ni, F.; Woo, G. H. C.; Roveto, P. M.; Schauss, S. E.; Snyder, J. K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 829.
- <sup>76</sup> Itoh, T.; Oshawa, A.; Okada, M.; Kaihoh, T.; Igeta, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3050.
- <sup>77</sup> Oshawa, A.; Arai, H.; Ohnishi, H.; Ith, T.; Kaihoh, T.; Okada, M.; Igeta, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5520.
- <sup>78</sup> Itoh, T.; Okada, M.; Nagata, K.; Yamaguchi, K.; Oshawa, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2108.
- <sup>79</sup> Duerfeldt, A. S.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2119.
- <sup>80</sup> Glinkerman, C. M.; Boger, D. L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4002.
- <sup>81</sup> Neunhoffer, H.; Werner, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1190.
- <sup>82</sup> Neunhoeffer, H.; Bachmann, M. *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 3877.
- <sup>83</sup> Martin, J. C. J. *Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 1111.
- <sup>84</sup> Miyashita, A.; Taido, N.; Sato, S.; Yamamoto, K.-I.; Ishida, H.; Higashino, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 282.
- <sup>85</sup> (a) Frissen, A. E.; Marcelis, A. T. M.; van der Plas, H. C. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 803; (b) Stolle, W. A. W.; Frissen, A. E.; Marcelis, A. T. M.; van der Plas, H. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3000.
- <sup>86</sup> De Bie, D. A.; Ostrowicz, A.; Geurtsen, G.; van der Plas, H. C. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2977.
- <sup>87</sup> (a) Martin, R. E.; Morawitz, F.; Kuratli, C.; Alker, A. M.; Alanine, A. I. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 47; (b) Martin, R. E.; Lenz, M.; Alzieu, T.; Aebi, J. D.; Forzy, L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6703.
- <sup>88</sup> Wijtmans, M.; Pratt, D. A.; Brinkhorst, J.; Serwa, R.; Valgimigli, L.; Pedulli, G. F.; Porter, N. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9215.
- <sup>89</sup> Koike, T.; Hoashi, Y.; Takai, T.; Uchikawa, O. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3009.
- <sup>90</sup> (a) Frissen, A. E.; Marcelis, A. T. M.; Geurtsen, G.; van der Plas, H. C. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 5151; (b) Frissen, A. E.; Marcelis, A. T. M.; Melger, W. C.; van der Plas, H. C. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 6891; (c) Frissen, A. E.; Geurtsen, G.; Marcelis, A. T. M.; van der Plas, H. C. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 595; (d) Stolle, W. A. W.; Veurnink, J. M.; Marcelis, A. T. M.; van der Plas, H. C. *Tetrahedron*, **1992**, *47*, 1643.
- <sup>91</sup> Brown, D.J.; Mason, S. F. *Chemistry of Heterocyclic Compounds: The Pyrimidines, Volume 16* (John Wiley & Sons, Inc) **1962**
- <sup>92</sup> Eisai Co. LTD., WO2003/76424 A1, **2003**.
- <sup>93</sup> Zadny, J.; Jancarik, A.; Andronova, A.; Samal, M.; Vacekchocholousova, J.; Vacek, J.; Pohl, R.; Saman, D.; Cisarova, I.; Stara, I. G.; Stary, I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 5857.
- <sup>94</sup> Miles Labor US4132738, **1979**; *Chem. Abstr.*, **1979**, *90*, 151668.
- <sup>95</sup> Kim, H.-Y.; Shieh, W.-C.; Prashad, M. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 5055.
- <sup>96</sup> Stevenson, G. I.; Garavelas, A.; Cosgrove, K. L.; Reynolds, K. A.; Franken, N. C.; Whittell, L. R.; Wijesekera, H. P. Cancer Therapeutics Crc Pty Ltd; WO2014/41349 A1, **2014**.
- <sup>97</sup> Methylgene Inc.; WO2005/92899 A1, **2005**.
- <sup>98</sup> Navarro, J. A.R.; Barea, E.; Galindo, M. A.; Salas, J. M., Romero M. A., Quirós M., Masciocchi N., Galli S., Sironi A., Lippert B. J. *Solid State Chem.* **2005**, *178*, 2436.
- <sup>99</sup> Matthews, C. N.; Minard, R. D. *Faraday. Discuss.* **2006**, *133*, 193.
- <sup>100</sup> (a) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *43*, 6250, (b) Kappe, C. O.; Pieber B.; Dallinger D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088.
- <sup>101</sup> Tilstam, U. *Org. Process Res. Dev.*, **2012**, *16*, 1273
- <sup>102</sup> (a) Taylor, E. C.; Macor, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2107, (b) Taylor, E. C.; Macor, J. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4280, (c) ) Taylor, E. C.; Macor, J. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4984, (d) ) Taylor, E. C.; Macor, J. E.; French, L. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1807.
- <sup>103</sup> Page, M. I.; Jencks, W. S. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1971**, *68*, 1678.



- 
- <sup>104</sup> (a) Movsisyan, M.; Delbeke, E. I. P.; Berton, J. K. E. T.; Battilocchio, C.; Ley, S. V.; Stevens, C. V. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4892. (b) Kobayashi, S. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 425. (c) Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6688. (d) Bannock, J. H.; Krishnadasan, S. H.; Heeney, M.; de Mello, J. C. *Mater. Horiz.* **2014**, *1*, 373. (e) Pastre, J. C.; Browne, D. L.; Ley, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8849. (f) Hessel, V.; Kralisch, D.; Kockmann, N.; Noël, T.; Wang, Q. *ChemSusChem* **2013**, *6*, 746. (g) Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 17. (g) Malet-Sanz, L.; Susanne, F. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4062.
- <sup>105</sup> (a) Martin, R. E.; Lehmann, J.; Alzieu, T.; Lenz, M.; Carnero Corrales, M. A.; Aebi, J. D.; Märki, H. P.; Kuhn, B.; Amrein, K.; Mayweg, A. V.; Britton, R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5922. (b) Lehmann, J.; Alzieu, T.; Martin, R. E.; Britton, R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3550.
- <sup>106</sup> Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009
- <sup>107</sup> Y. Zhao, D. G. Truhlar *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215.
- <sup>108</sup> Yang G. M., Jia Q. F., Chen L., Du Z. Y., Wang J., *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 76759.
- <sup>109</sup> Loiseleur, O.; Pitterna, T.; O'sullivan, A. C.; Luksch, T. WO2013/64518 A1, **2013**
- <sup>110</sup> Ginkerman, C. M.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 12408.



Guillaume DURET



# Synthèse de 4-aminopyridines par réaction de cycloaddition (4+2) d'ynamides

## Résumé

Les motifs de type pyridine sont des motifs centraux dans de nombreux domaines, aussi bien rencontrés dans divers principes actifs en chimie médicinale, qu'en agrochimie, chimie des matériaux et des polymères, et enfin en synthèse organique de manière générale.

De nombreuses voies d'accès toujours plus simples et directes à des motifs de type pyridine polysubstitués ont été proposées dans la littérature, et, parmi ceux-ci, le motif de type aminopyridine fusionnée a retenu notre attention. En effet peu de rapports d'un tel motif sont fait dans la littérature, en partie en raison du défi synthétique que représente ce squelette.

Une méthode convergente en trois étapes clefs permettant d'accéder à une large gamme d'aminopyridines fusionnées est décrite dans ce manuscrit, ainsi que son extension par chimie en flux continu permettant une synthèse multi-grammes de ces composés. Enfin une étude théorique du mécanisme est proposée afin d'élucider l'influence des différents paramètres de la réaction.

Mots clefs : cycloaddition (4+2); ynamides; aminopyridine; chimie de flux continu; analyse DFT

## Summary

Pyridine scaffolds are very interesting building blocks in various fields, they appear in various drugs, and are relevant either in agrochemistry, materials chemistry, polymers and in organic chemistry.

Many efficient and direct methods to access polysubstituted pyridine scaffolds are described in the literature, amongst these, the fused aminopyridines caught our attention. Indeed, there are only few reports in the literature of such scaffold.

---

A three steps convergent method is herein described allowing the synthesis of a wide range of fused aminopyridines. This method was also extended in continuous flow chemistry to demonstrate the gram-scale usefulness of this reaction. Finally, a theoretical study of the mechanism is proposed to obtain a better understanding of each parameter of the reaction.