



**HAL**  
open science

**Synthèses concises de pyrazoles et pyridones  
diversement fonctionnalisées dans le but d'effectuer des  
réactions de couplages croisés sélectifs**

Thierry Delaunay

► **To cite this version:**

Thierry Delaunay. Synthèses concises de pyrazoles et pyridones diversement fonctionnalisées dans le but d'effectuer des réactions de couplages croisés sélectifs. Autre. Université Claude Bernard - Lyon I, 2010. Français. NNT : 2010LYO10274 . tel-00878928

**HAL Id: tel-00878928**

**<https://theses.hal.science/tel-00878928>**

Submitted on 31 Oct 2013

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

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

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE

DIPLOME DE DOCTORAT

(Arrêté du 7 août 2006)

Soutenue publiquement le (17 décembre 2010)

par

M. DELAUNAY Thierry

**Synthèses concises de pyrazoles et pyridones diversement  
fonctionnalisés dans le but d'effectuer des réactions de  
couplages croisés sélectifs.**

Directeur de thèse : Dr Geneviève Balme

JURY :

M. Mouad Alami	Directeur de Recherche CNRS Université Paris-Sud 11	<i>Rapporteur</i>
M. Jacques Lebreton	Professeur, Université de Nantes	<i>Rapporteur</i>
M. Bruno Andrioletti	Professeur, Université Lyon 1	
M. Mazen Es-Sayed	Ingénieur de Recherche, Bayer CropScience	
Mme Geneviève Balme	Directeur de Recherche CNRS Université Lyon 1	
M. Nuno Monteiro	Chargé de Recherche CNRS Université Lyon 1	

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE

DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

soutenue publiquement le (17 décembre 2010)

par

M. DELAUNAY Thierry

**Synthèses concises de pyrazoles et pyridones diversement  
fonctionnalisés dans le but d'effectuer des réactions de  
couplages croisés sélectifs.**

Directeur de thèse : Dr Geneviève Balme

JURY :

M. Mouad Alami	Directeur de Recherche CNRS Université Paris-Sud 11	<i>Rapporteur</i>
M. Jacques Lebreton	Professeur, Université de Nantes	<i>Rapporteur</i>
M. Bruno Andrioletti	Professeur, Université Lyon 1	
M. Mazen Es-Sayed	Ingénieur de Recherche, Bayer CropScience	
Mme Geneviève Balme	Directeur de Recherche CNRS Université Lyon 1	
M. Nuno Monteiro	Chargé de Recherche CNRS Université Lyon 1	

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

## **Président de l'Université**

Vice-président du Conseil Scientifique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Secrétaire Général

**M. le Professeur L. Collet**

M. le Professeur J-F. Mornex

M. le Professeur G. Annat

M. le Professeur D. Simon

M. G. Gay

## **COMPOSANTES SANTE**

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine Lyon Sud – Charles Mérieux

UFR d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation

Département de Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. Etienne

Directeur : M. le Professeur F-N. Gilly

Directeur : M. le Professeur D. Bourgeois

Directeur : M. le Professeur F. Locher

Directeur : M. le Professeur Y. Matillon

Directeur : M. le Professeur P. Farge

## **COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE**

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

Département Sciences de la Terre

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire de Lyon

Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon 1

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Institut de Science Financière et d'Assurance

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Directeur : M. le Professeur F. Gieres

Directeur : M. le Professeur C. Gautier

Directeur : Mme le Professeur H. Parrot

Directeur : M. N. Siauve

Directeur : M. le Professeur S. Akkouche

Directeur : M. le Professeur A. Goldman

Directeur : M. le Professeur H. Ben Hadid

Directeur : Mme S. Fleck

Directeur : M. le Professeur P. Hantzpergue

Directeur : M. C. Collignon

Directeur : M. B. Guiderdoni

Directeur : M. le Professeur J. Lieto

Directeur : M. le Professeur C. Coulet

Directeur : M. le Professeur J-C. Augros

Directeur : M R. Bernard

# Sommaire

<i>Sommaire</i> .....	4
<i>Liste des abréviations</i> .....	7
<i>Introduction générale</i> .....	9
<i>Chapitre 1-Rappel bibliographique portant sur les modes de formation et de fonctionnalisation du noyau pyrazole</i> .....	14
<b>I. Etude bibliographique portant sur les principales méthodes d'accès au noyau pyrazole</b>	<b>14</b>
<b>I.1. Cyclocondensation de l'hydrazine et de ses dérivés sur des systèmes carbonylés : .....</b>	<b>16</b>
I.1.1. A partir de 1,3-dicétones : .....	16
I.1.2. A partir de cétones acétyléniques : .....	18
I.1.3. A partir de cétones vinyliques : .....	20
I.1.4. A partir de cétones vinyliques possédant un groupement partant: .....	23
I.1.4.1. Les énamino-dicétones .....	24
I.1.4.2. Les $\alpha$ -benzotriazolyl énonés .....	25
I.1.4.3. Les $\beta$ -aminoénonés .....	25
I.1.4.4. Les $\alpha$ -bromoénonés .....	27
<b>I.2. Les cycloadditions 1,3-dipolaires : .....</b>	<b>28</b>
I.2.1. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires des composés diazo .....	28
I.2.1.1. Le diazométhane : .....	28
I.2.1.2. Les composés diazocarbonylés : .....	29
I.2.1.3. Les composés diazosilylés : .....	34
I.2.2. Les sydnones .....	35
I.2.3. Les nitrilimines.....	36
<b>I.3. Approches Multicomposants : .....</b>	<b>40</b>
I.3.1. formation <i>in situ</i> de dérivés carbonylés : .....	42
I.3.2. Formation <i>in situ</i> d'hydrazines:.....	44
I.3.3. Formation <i>in situ</i> d'hydrazones:.....	44
I.3.4. Formation <i>in situ</i> de composés diazo : .....	48
<b>I.4. Bilan de l'étude bibliographique : .....</b>	<b>49</b>
<b>II. Aperçu bibliographique portant sur la synthèse de pyrazoles fonctionnalisés. ....</b>	<b>50</b>
<b>II.1. Fonctionnalisation directe du noyau pyrazole .....</b>	<b>50</b>
II.1.1. Métallation : .....	51
II.1.1.1. déprotométallation : .....	51
II.1.1.2. Métallation par échange halogène-métal : .....	56
II.1.2. Halogénations. ....	58
II.1.3. Réactions d'activation des liaisons C-H.....	58
<b>II.2. Fonctionnalisation par construction de cycle.....</b>	<b>60</b>
II.2.1. Par cyclocondensation d'hydrazines (ou d'hydrazones) sur des dérivés carbonylés.....	60
II.2.2. Par réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires .....	69
<b>III. Conclusion : .....</b>	<b>72</b>
<b>Chapitre 2 -Synthèse de pyrazoles diversement fonctionnalisés par réactions de cyclocondensation d'hydrazines et leur mise en jeu dans des procédés de couplages originaux.....</b>	<b>74</b>

<b>I. Synthèse et application des 3,5-diméthoxycarbonyl-pyrazoles dans les réactions de couplage de type Goossen.....</b>	<b>75</b>
<b>I.1. Rappels sur les réactions de couplage par décarboxylation .....</b>	<b>75</b>
<b>I.2. Résultats et discussions .....</b>	<b>83</b>
<b>II. Synthèse et application des 3-méthoxycarbonyl-5-(trifluorométhylsulfonyloxy)pyrazoles dans les réactions de couplage de Suzuki et Goossen.</b>	<b>87</b>
<b>II.1. Rappel sur les réactions de couplages croisés de type Suzuki .....</b>	<b>87</b>
<b>II.2. Résultats et discussions: .....</b>	<b>91</b>
<b>III. Synthèse et application des 3-thiométhyl-5-(trifluorométhylsulfonyloxy)-pyrazoles dans les réactions de couplage de Suzuki et Liebeskind-Srogl.....</b>	<b>93</b>
<b>III.1. Rappels sur les couplages croisés de type Liebeskind et Srogl .....</b>	<b>93</b>
<b>III.2. Résultats et discussions: .....</b>	<b>96</b>
<b>IV. Conclusion .....</b>	<b>97</b>
<b>Experimental Part Chapter 2 .....</b>	<b>100</b>
<b>Chapitre 3- Formation de pyrazoles fonctionnalisés par cycloaddition 1,3-dipolaire des sydnones.....</b>	<b>114</b>
<b>I. Rappel Bibliographique sur les Sydnones :.....</b>	<b>116</b>
<b>I.1. Caractéristiques physiques des sydnones : .....</b>	<b>116</b>
<b>I.2. Synthèse des sydnones : .....</b>	<b>117</b>
<b>I.3. Fonctionnalisation des sydnones :.....</b>	<b>118</b>
I.3.1. Réaction d'halogénéation : .....	118
I.3.2. Acylation et carboxamidation : .....	119
I.3.3. Fonctionnalisation des sydnones par métallation .....	120
<b>I.4. Réactions de cycloaddition : .....</b>	<b>124</b>
I.4.1. Cycloadditions 1, 3-dipolaires sur les alcynes : .....	124
I.4.2. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire sur un alcène : .....	130
<b>II. Synthèse de dihalogénoypyrazoles et leurs applications dans les couplages de type Suzuki-Miyaura :.....</b>	<b>132</b>
<b>II.1. Introduction : .....</b>	<b>132</b>
<b>II.2. Prédications relatives à la régiosélectivité des couplages croisés mettant en jeu des polyhalogénoypyrazoles:.....</b>	<b>135</b>
<b>II.3. Synthèse des précurseurs halogénés : .....</b>	<b>137</b>
II.3.1. Synthèse des 4-halogéno-sydnones.....	137
II.3.2. Synthèse des halogénoalcynes : .....	138
<b>II.4. Etude de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire :.....</b>	<b>140</b>
II.4.1. Etude préliminaire .....	140
II.4.2. Généralisation de la réaction .....	141
II.4.3. Etude de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire appuyée par des calculs de modélisations moléculaires au niveau DFT.....	143
<b>II.5. Etude des réactions de couplages pallado-catalysées: .....</b>	<b>148</b>
II.5.1. Introduction de groupements de type sp <sup>2</sup> : les (hétéro)aromatiques et les vinyles.....	148
II.5.2. Introduction de groupements de type sp <sup>3</sup> : les alkyles .....	160

II.5.3.	Introduction de groupements de type sp : les alcynes.....	164
II.6.	Déprotection du groupement <i>p</i> -méthoxyphényle.....	165
II.7.	Etude de la stabilité des réactifs halogénés .....	166
<b>III.</b>	<b>Formation de pyrazoles difonctionnalisés de type (4-halogéno)-3-boronates et leurs applications dans les couplages de Suzuki-Miyaura .....</b>	<b>168</b>
III.1.	Rappel bibliographique .....	168
III.2.	Etude de la réaction de cycloaddition :.....	174
III.3.	Réactions d'halogénéation en position C4 :.....	175
III.4.	Etude des réactions de couplage de type Suzuki : .....	178
III.5.	Conclusion .....	179
	<i>Experimental Part Chapter-3</i> .....	182
	<i>Partie 2 -Synthèse et valorisation de furopyridones</i> .....	231
<b>I.</b>	<b>Introduction générale :.....</b>	<b>231</b>
<b>II.</b>	<b>Travaux précédents du laboratoire :.....</b>	<b>234</b>
II.1.	Synthèse et application des 3-alcynyl-4-alcoxy-pyridin-2-ones à la formation des furo[2,3- <i>b</i> ]pyridin-4-ones et des furo[3,2- <i>c</i> ]pyridin-4-ones: .....	234
II.2.	Application à la cyclisation des 3-alcynyl-5-arylpyridones .....	239
<b>III.</b>	<b>Synthèse et utilisation des furo[3,2-<i>c</i>]pyridin-6-ones .....</b>	<b>243</b>
III.1.	Synthèse des furo[3,2- <i>c</i> ]pyridin-6-ones : apport de la technologie micro-ondes .....	243
III.2.	Application à la synthèse d'aminofuropyridines: .....	247
<b>IV.</b>	<b>Apport de la technologie micro-onde à la cyclisation des 3-alcynylpyridones .....</b>	<b>249</b>
<b>V.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>253</b>
	<i>Experimental Part partie 2</i> .....	256
	<i>Conclusion générale</i> .....	273

## Liste des abréviations

Ac	acétyle
Ad	adamantylphosphine
Bn	benzyle
Cy	Cyclohexyle
c-Pr	Cyclopropyle
dba	dibenzylidèneacétone
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
DMAc	<i>N,N</i> -diméthylacétamide
DME	diméthyléther
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMPU	1,3-Diméthyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone
DMSO	diméthylsulfoxyde
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
LDA	diisopropylamidure de lithium
MO	micro-ondes
Ms	Mésyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMP	1-méthyl-2-pyrrolidinone
NXS	<i>N</i> -halogénosuccinimide (où X = Br, Cl ou I)
PMp	<i>para</i> -méthoxyphényle
Rdt	rendement
Ruphos	Dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphényle
Sphos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle
TA	température ambiante
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyle
Tf	triflate
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMU	tétraméthyluréé
TMS	triméthylsilyle
TPPTS	trisodium de tri( <i>mé</i> ta-sulfonatophényl)phosphine
Tol ou TolH	toluène
Ts	tosyle

# *Introduction générale*

## **Introduction générale**

Le motif pyrazole est une structure hétérocyclique très importante et centrale dans de nombreux composés biologiquement actifs (Figure 1).<sup>1</sup> Cet hétérocycle est également très présent dans l'agrochimie, on le retrouve dans de nombreux composés herbicides, fongicides et insecticides.<sup>2</sup> Par ailleurs, cette structure est particulièrement rare dans la nature. En effet, à notre connaissance seule la Withasomnine a été isolée à partir d'une plante (*withania somnifera Dum*) utilisée dans la médecine traditionnelle indienne pour le traitement de troubles légers (effets analgésiques et antidépresseurs).<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> (a) N.-T. Ha-Duong, S. Dijols, C. Marques-Soares, C. Minoletti, P. M. Dansette, D. Mansuy, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 3622. (b) T. de Paulis, K. Hemstapat, Y. Chen, Y. Zang, S. Saleh, D. Alagille, R. M. Baldwin, G. D. Tamagnan, P.J. Conn. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 3332.

<sup>2</sup> C. Lamberth, *Heterocycles*, **2007**, *71*, 1467.

<sup>3</sup> H. B. Schroter, D. Neumann, A. R. Katritzky, R. J. Swinbourne, *Tetrahedron*, **1966**, *22*, 2895.

## Introduction générale

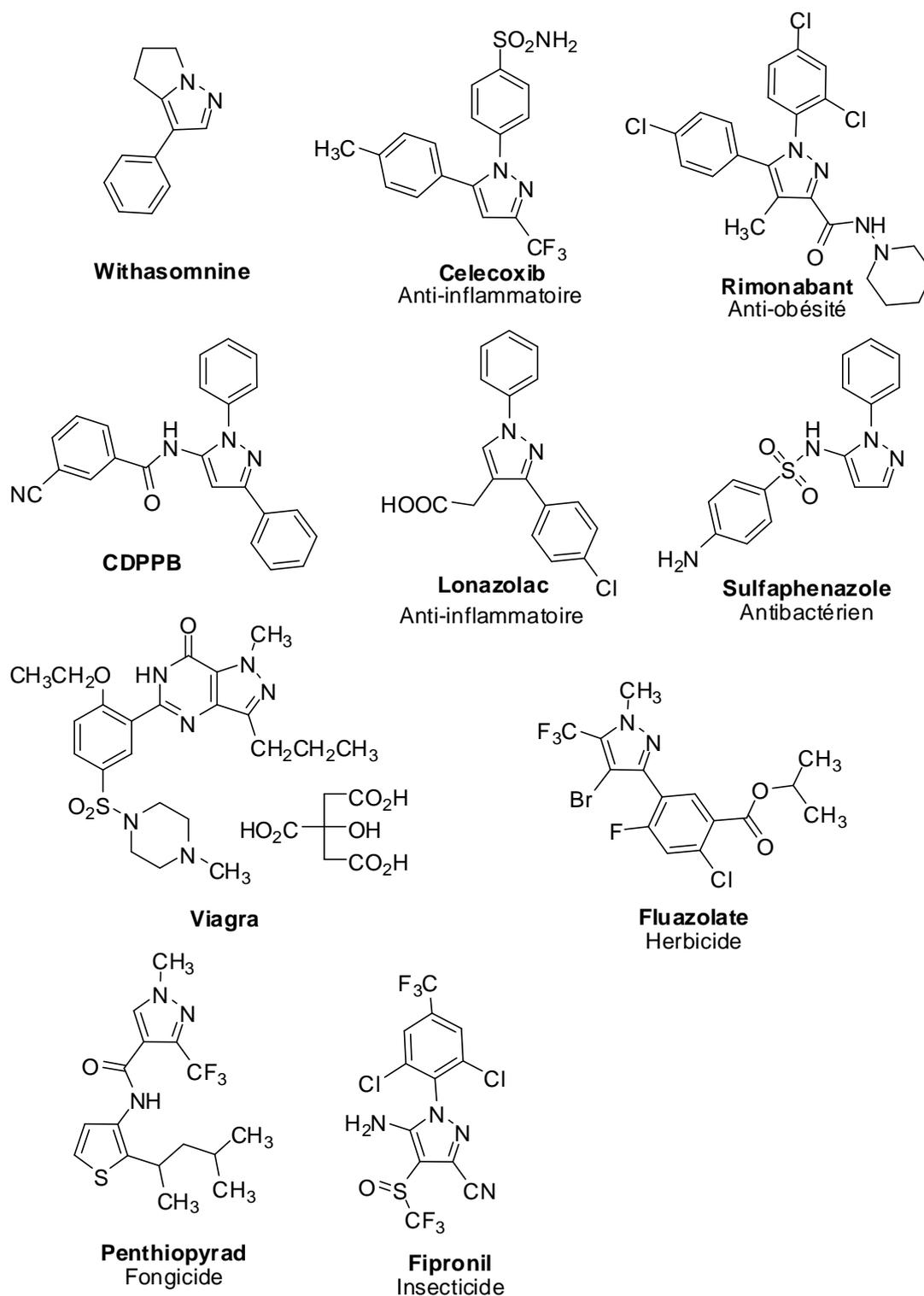


Figure 1

De nombreuses méthodes offrent un accès rapide au motif pyrazole mais très peu permettent la synthèse d'un grand nombre d'analogues de manière convergente. C'est pourquoi, en collaboration avec la société BayerCropScience, il nous a semblé intéressant d'envisager la

## Introduction générale

conception de synthons pyrazoliques possédant diverses fonctionnalités pour permettre l'introduction de motifs (hétéro)aromatiques *via* divers couplages croisés successifs et sélectifs (Schéma 1).

En effet, de nos jours, différentes méthodes permettent de réaliser des couplages itératifs sur des composés peptidiques. Ces derniers possèdent deux sites réactifs qui sont engagés successivement dans des étapes de couplage/déprotection. Les synthèses de peptides ont ainsi pu être automatisées très facilement. Aujourd'hui, face à la concurrence, un défi pour la recherche industrielle est d'obtenir très rapidement de nouvelles structures et pour cela l'automatisation de synthèses à partir de synthons polyfonctionnels est très recherchée. Dans notre cas, le noyau pyrazole devra posséder différents points d'encrage pour permettre le couplage de substituants (hétéro)aromatiques sur les positions C3 et C5 (ou C3 et C4) de manière successive et sélective sans étape de protection et déprotection. Le synthon pyrazole ainsi fonctionnalisé de manière orthogonale devra pouvoir être accessible en grande quantité et en peu d'étapes.

En ce qui concerne l'introduction de groupements (hétéro)aromatiques sur des noyaux hétérocycliques, la mise en jeu de couplages croisés palladocatalysés a fait ses preuves comme l'atteste l'attribution du prix Nobel de chimie 2010 récompensant Heck, Negishi et Suzuki pour leurs travaux pionniers dans ce domaine. De nombreuses autres réactions palladocatalysées ont été développées plus récemment, on peut citer notamment les couplages croisés de Liebeskind et Srogl, de Hiyama ou encore de Gooßen.

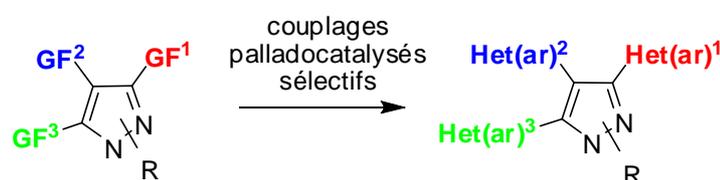


Schéma 1

Ce mémoire s'articule donc de la façon suivante :

**Le premier chapitre** est consacré à l'étude bibliographique portant sur les modes de formation et de fonctionnalisation du noyau pyrazole.

**Le deuxième chapitre** décrit l'obtention de pyrazoles fonctionnalisés par diverses réactions de cyclocondensation de dérivés d'hydrazine et leur mise en jeu dans les réactions de couplages de type Gooßen, Suzuki et Liebeskind-Srogl. Ce chapitre inclut également quelques rappels portant sur les principales caractéristiques de chacune de ces réactions.

**Dans le troisième chapitre**, après avoir effectué un bref rappel bibliographique sur la chimie des synthons, nous montrerons comment ces dernières peuvent être utilisées dans des réactions de

## ***Introduction générale***

cycloaddition 1,3-dipolaires afin d'accéder à une autre série de pyrazoles fonctionnalisés permettant la réalisation de réactions de couplages sélectives de type Suzuki.

Finalement, **la dernière partie** de ce mémoire concernera la synthèse et la valorisation de furopyridones. Ces travaux ont pour but de finaliser un projet débuté il y a quelques années dans le cadre d'une collaboration avec la société BayerCropScience et qui visait la synthèse d'analogues simplifiés de produits naturels procédant des activités antifongiques.

## *Chapitre 1*

### *Rappel bibliographique*

*portant sur les modes de formation et de  
fonctionnalisation du noyau pyrazole*

## Chapitre 1-Rappel bibliographique portant sur les modes de formation et de fonctionnalisation du noyau pyrazole

### I. Etude bibliographique portant sur les principales méthodes d'accès au noyau pyrazole

Le noyau pyrazole<sup>4</sup> est un isomère structural de l'imidazole, le nom pyrazole provient du noyau pyrrole auquel on a ajouté un atome d'azote : « azole » (Figure 2). Les deux atomes d'azote possèdent des propriétés différentes: l'un se comportant comme celui de la pyridine peut subir une protonation en milieu acide; l'autre possède la propriété de l'azote du pyrrole, le doublet participant à l'aromaticité du cycle. En nomenclature officielle, le motif pyrazole se nomme 1,2-diazole. Le pyrazole est un hétérocycle aromatique plan  $\pi$ -excédentaire. Les réactions de substitutions électrophiles se font préférentiellement en position 4 et les attaques nucléophiles en position 3 et 5.

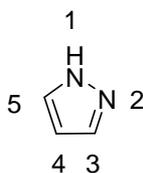


Figure 2

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, les pyrazoles diversement substitués par des groupements aromatiques et hétéroaromatiques possèdent de nombreuses activités biologiques, ce qui les rend particulièrement intéressants. Les différentes voies d'accès au noyau pyrazole ont subi de nombreuses modifications depuis les premières synthèses décrites par Knorr<sup>5</sup>, Pechmann<sup>6</sup>, ou Huisgen<sup>7</sup>. Au cours de ce chapitre, nous étudierons ces évolutions et présenterons les méthodes généralement utilisées permettant l'accès aux pyrazoles substitués, et plus particulièrement ceux substitués par des groupements aromatiques ou hétéroaromatiques, c'est-à-dire :

- La cyclocondensation de l'hydrazine et de ses dérivés sur les systèmes carbonylés.
- Les cycloadditions dipolaires.

<sup>4</sup> T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, Edition George Thieme Verlag Stuttgart-New York, **1995**, 179.

<sup>5</sup> L. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1883**, 16, 2597.

<sup>6</sup> H. v. Pechmann, *Chem Ber*, **1898**, 31, 2950.

<sup>7</sup> (a) R. Huisgen, R. Grashley; H. Gotthardt, R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1962**, 1, 48. (b) J. S. Clovis, W. Fliege, R. Huisgen, *Chem. Ber*, **1983**, 116, 3062.

## ***Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole***

- Les réactions multicomposants.

Un bilan de ces recherches bibliographiques permettra de justifier nos travaux de recherche.

## I.1. Cyclocondensation de l'hydrazine et de ses dérivés sur des systèmes carbonyles :

La méthode la plus utilisée pour obtenir les pyrazoles substitués consiste en une réaction de cyclocondensation entre une hydrazine appropriée jouant le rôle d'un nucléophile bidenté et une unité carbonée présentant deux carbones électrophiles en positions 1, 3 comme un dérivé 1,3-dicarbonylé (A) ou une cétone  $\alpha$ - $\beta$ -insaturée (B, C, D) (Schéma 2).

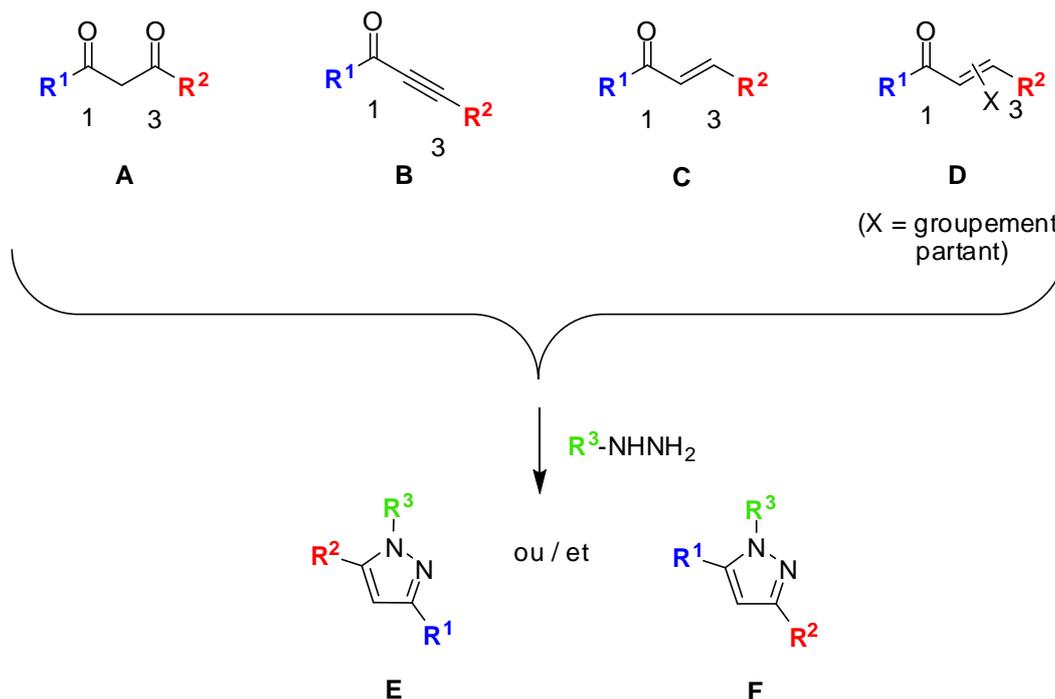


Schéma 2

Lors de l'utilisation de substrats électrophiles non symétriques ( $R^1 \neq R^2$ ), un mélange de deux régioisomères E et F est alors souvent obtenu si  $R^3 \neq H$ . Lorsque  $R^3 = H$  un réarrangement prototropique rend le pyrazole E équivalent à F.

### I.1.1. A partir de 1,3-dicétones :

La cyclocondensation des composés 1,3-dicarbonylés avec les dérivés de l'hydrazine est une approche simple et rapide pour obtenir des pyrazoles polysubstitués. Cette méthode développée par Knorr<sup>8</sup> à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle aboutit généralement, en présence de substrats 1,3-dicarbonylés non

<sup>8</sup> L. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1883**, 16, 2597.

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole

symétriques, à la formation de deux régioisomères pouvant s'avérer difficilement séparables (Schéma 3).

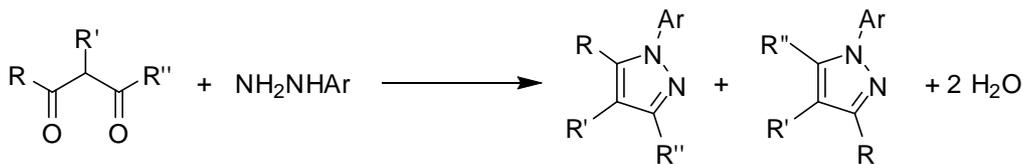


Schéma 3

Le mécanisme de la réaction passe d'abord par la formation d'une imine suivie d'une cyclisation déshydratante pour former le pyrazole (Schéma 4).

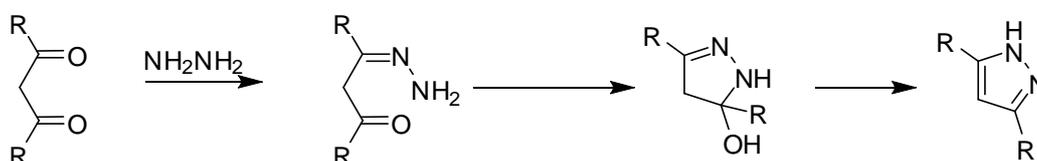


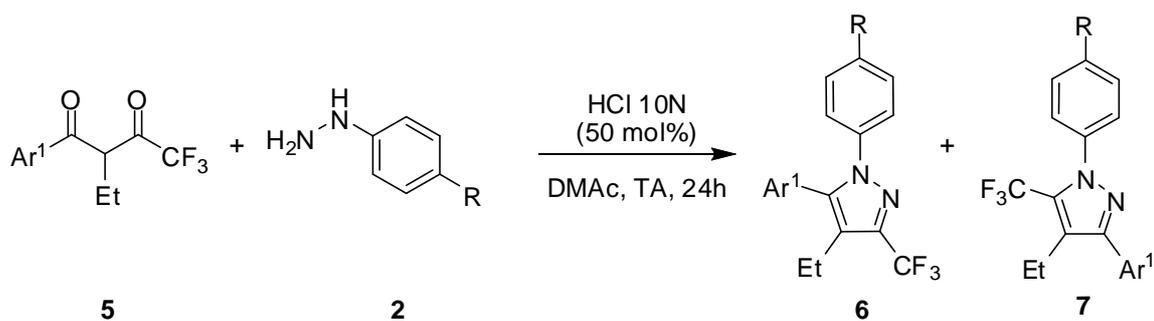
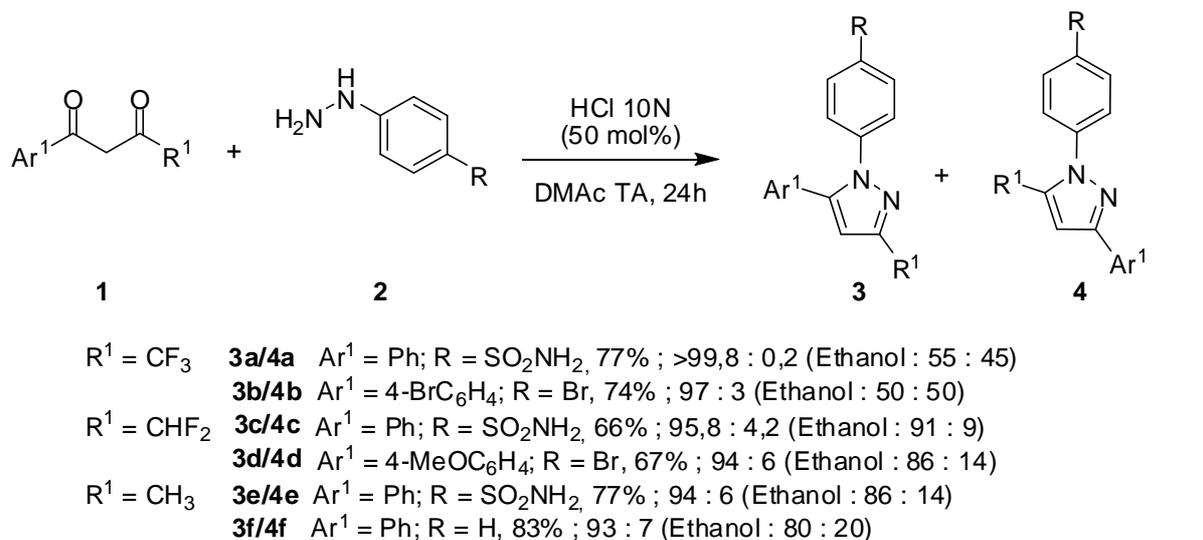
Schéma 4

En 2006, Gosselin et collaborateurs<sup>9</sup> ont proposé de nouvelles conditions réactionnelles permettant la synthèse régiosélective de 1-arylpirazoles substitués en position 3, 4 et 5 à partir de composés 1,3-dicétonylés. En effet, les auteurs ont découvert que la cyclocondensation d'un chlorhydrate d'aryle hydrazine avec des 1,3-dicétones dans les solvants dipolaires aprotiques donne de meilleurs résultats que dans les solvants polaires protiques (éthanol) généralement utilisés pour ce type de réaction. Après optimisation des conditions, il ressort que l'ajout d'une solution de HCl 10N au solvant de type amide (DMF, NMP, DMAc) ou urée (DMPU, TMU) permet d'augmenter les rendements en accélérant l'étape de déshydratation. La cyclocondensation des dicétones avec l'hydrazine a lieu à température ambiante dans le *N,N*-diméthylacétamide, en milieu acide, pour donner les pyrazoles correspondants avec de bons rendements et une bonne régiosélectivité. La condensation de diverses hydrazines aryliques avec des 4,4,4-trifluoro-1-arylbutane-1,3-diones **1a-b** fournit les pyrazoles **3a-b**, **4a-b** avec 74-77% de rendements. La sélectivité obtenue est de l'ordre de 98 : 2 en faveur de l'isomère **3**. Par comparaison, les réactions effectuées dans les conditions classiques dans l'éthanol, à température ambiante, donnent des mélanges équimolaires de régioisomères. Néanmoins, une perte du contrôle de la régiosélectivité est observée lorsque le groupement CF<sub>3</sub> est remplacé par un CH<sub>3</sub> ou CHF<sub>2</sub>. Finalement, les condensations d'hydrazines aryliques **2** avec les 1,3-dicétones **5a-c** substituées en position 2 par un groupement alkyle donnent

<sup>9</sup> F. Gosselin, P.D. O'Shea, R.A. Webster, R.A. Reamer, R. D. Tillyer, E. J. J. Grabowski, *Synlett*, **2006**, 3267.

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole

les pyrazoles trisubstitués **6a-c**, **7a-c** avec des rendements de 79 à 89% et une régiosélectivité supérieure à 99,8 : 0,2 en faveur de l'isomère **6** dans tous les cas (Schéma 5).



**6a/7a**  $\text{R} = \text{SO}_2\text{NH}_2$ , 79% ; >99,8 : 0,2 (Ethanol : 83:17)  
**6b/7b**  $\text{R} = \text{H}$ , 89% ; >99,8 : 0,2 (Ethanol : 75 : 25)  
**6c/7b**  $\text{R} = \text{Br}$ , 83% ; >99,8 : 0,2 (Etanol : 67 : 33)

Schéma 5

### I.1.2. A partir de cétones acétyléniques :

La réaction de cyclocondensation de l'hydrazine sur les cétones acétyléniques pour former des pyrazoles est connue depuis plus de 100 ans.<sup>10</sup> Toutefois, la réaction aboutit, là encore, à un mélange de régioisomères (Schéma 6).

<sup>10</sup> C. Moureu, R. Delange, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1901**, 25, 302.

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole

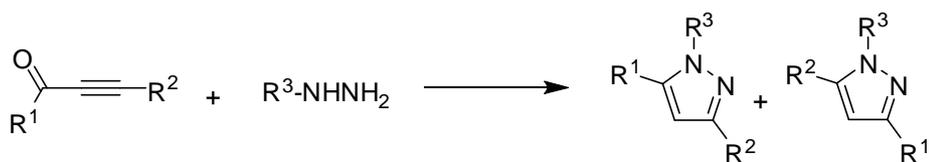


Schéma 6

En 2004, Bishop et collaborateurs<sup>11</sup> se sont intéressés aux facteurs déterminant la régiosélectivité de ce type de réaction dans le cadre de la synthèse de 3,5-diarylpyrazoles. Ils ont étudié la cyclocondensation de cétones acétyléniques **8** sur la méthylhydrazine ou des hydrazines aryliques dans l'éthanol, laquelle fournit deux pyrazoles régioisomères **9** et **10** difficilement séparables (Schéma 7).

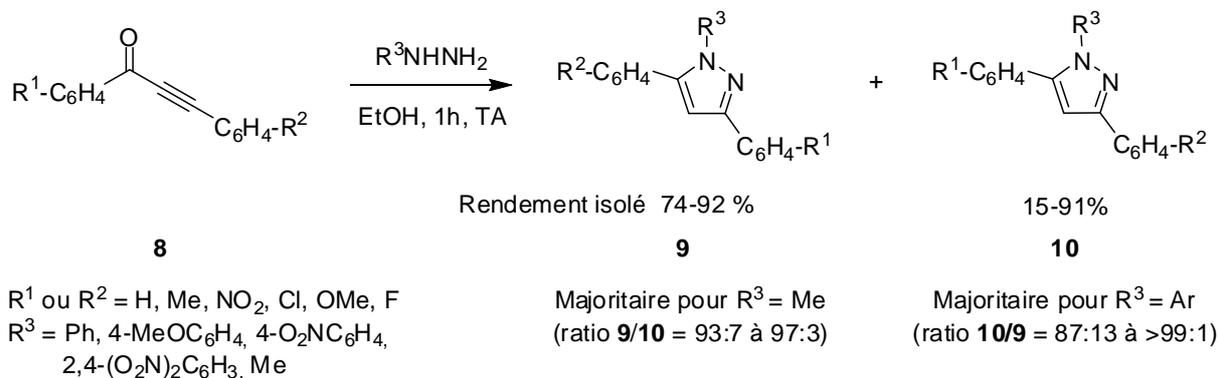


Schéma 7

La différence de régiosélectivité observée lors de l'utilisation de méthylhydrazine ou d'une hydrazine aryliques est expliquée par le fait que l'azote porteur d'un groupement méthyle est beaucoup plus nucléophile et réagira par une addition de type Michael sur la triple liaison de la cétone acétylénique suivie de la formation intramoléculaire d'une imine. Dans le cas d'une hydrazine substituée par un groupement arylique, l'amine primaire est la plus nucléophile et réagira sur la triple liaison suivie de l'attaque de l'amine secondaire sur le carbonyle. Pour appuyer ce mécanisme, les auteurs ont isolé le 5-hydroxy-dihydropyrazole **11** (Figure 3).

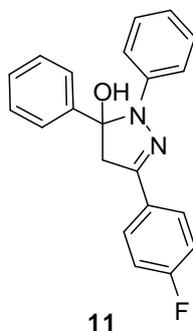


Figure 3

<sup>11</sup> B. C. Bishop, K. M. J. Brands, A. D. Gibb, D. J. Kennedy, *Synthesis*, **2004**, 43.

I.1.3. A partir de cétones vinyliques :

La réaction de cyclocondensation entre une cétone  $\alpha,\beta$ -éthylénique et un dérivé de l'hydrazine aboutit à la synthèse de pyrazolines qui, après oxydation, fournissent le noyau pyrazole (Schéma 8).

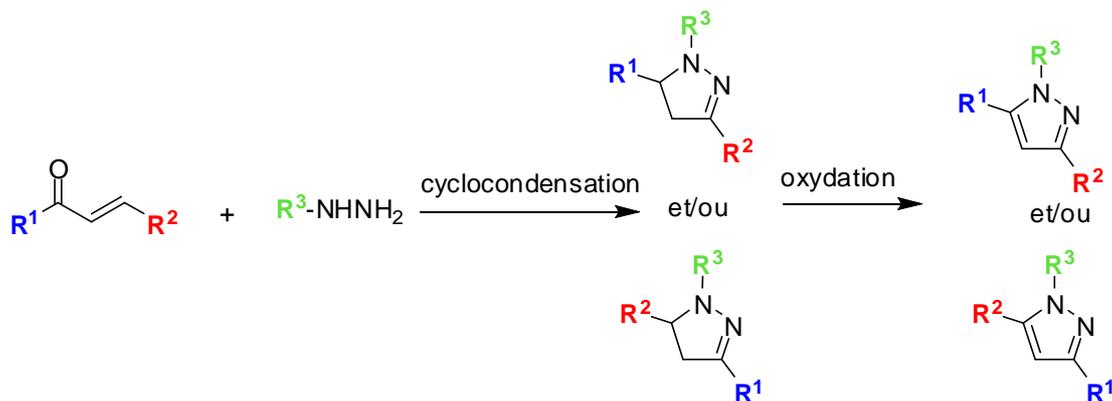


Schéma 8

En 2000, Huang et Katzenellenbogen ont tenté sans succès d'effectuer la condensation d'hydrazines sur des cétones  $\alpha,\beta$ -éthyléniques **12** substituées en  $\alpha$  par des groupements alkyles afin d'accéder à des nouveaux ligands du récepteur d'estrogène de type 4-alkylpyrazoles. Toutefois, les produits ciblés ont pu être obtenus par alkylation des pyrazolines **17** en présence de LDA, avant de subir la réaction d'oxydation (Schéma 9).<sup>12</sup>

<sup>12</sup> Y. R. Huang, J. A. Katzenellenbogen, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 2833.

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole

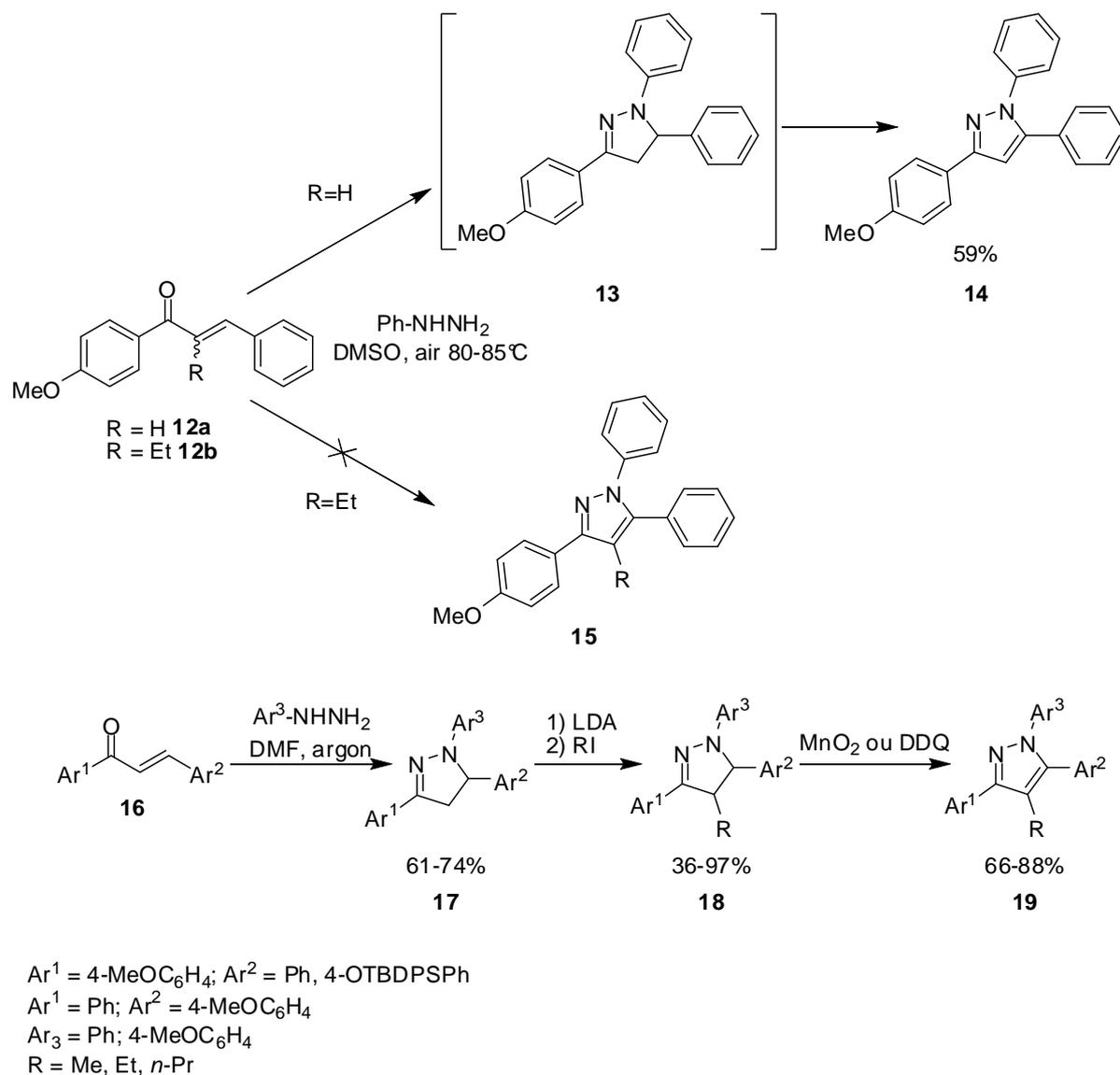


Schéma 9

Les auteurs proposent deux mécanismes pour expliquer la régiosélectivité obtenue. La première voie passerait par l'addition de l'amine secondaire de l'hydrazine sur le carbone en position  $\beta$  de la cétone vinylique suivie de la formation intramoléculaire de l'imine **20** pour donner la pyrazoline **17**. La deuxième voie proposée passe d'abord par la formation de l'imine **21** suivie de l'addition de type Michael de l'amine secondaire, un réarrangement prototropique fournirait ensuite la pyrazoline **17** désirée (Schéma 10).

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole

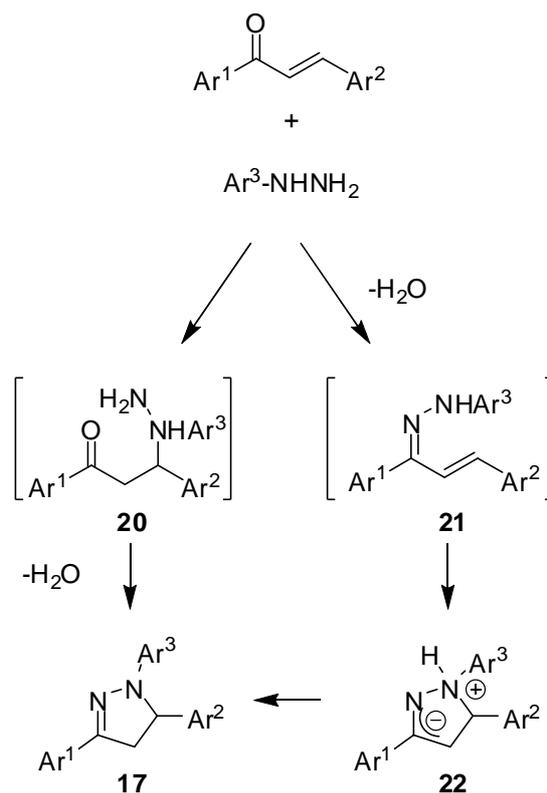
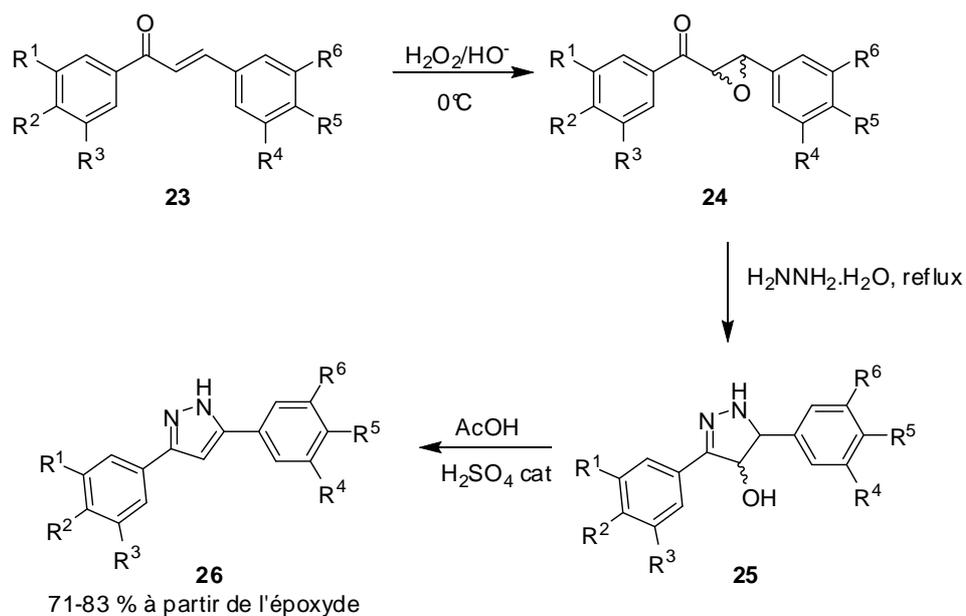


Schéma 10

Bhat et collaborateurs<sup>13</sup> ont décrit une méthode de synthèse de 3,5-diaryl-1H-pyrazoles **26** à partir de  $\beta$ -arylchalcones **23** ne nécessitant pas d'étape d'oxydation de l'intermédiaire pyrazoline **25**. Les chalcones **23** sont préalablement époxydées puis les époxycétones **24** ainsi obtenues sont mises en réaction avec l'hydrazine pour conduire, après déshydratation, à la formation des pyrazoles **26** souhaités (Schéma 11).

<sup>13</sup> B. A. Bhat, S. C. Puri, M. A. Qurishi, K. L. Dhar, G. N. Qazi, *Synth. Commun.*, **2005**, *35*, 1135.

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole



$\text{R}^1 = \text{H, OCH}_3$ ;  $\text{R}^2 = \text{H, OCH}_3$ ;  $\text{R}^3 = \text{H, OCH}_3$ ;  $\text{R}^4 = \text{H, OCH}_3$ ;  $\text{R}^5 = \text{H, OCH}_3, \text{F}$ ;  $\text{R}^4/\text{R}^5 = -\text{OCH}_2\text{O}-$ ;  $\text{R}^6 = \text{H, OCH}_3$

Schéma 11

### I.1.4. A partir de cétones vinyliques possédant un groupement partant:

Les cétones  $\alpha,\beta$ -éthyléniques possédant un groupement partant peuvent réagir avec les dérivés d'hydrazines pour former des pyrazolines qui, après l'élimination du groupement partant, fournissent les pyrazoles désirés (Schéma 12).

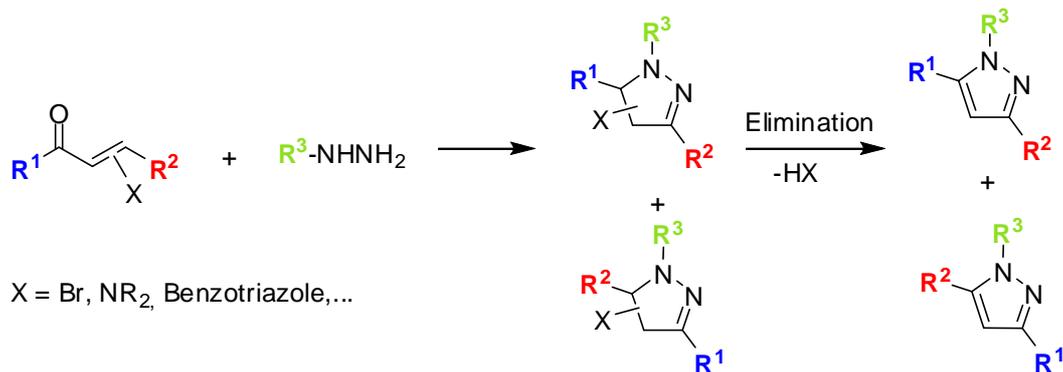


Schéma 12

### I.1.4.1. Les énaminodicétones

La cyclocondensation d'énaminodicétones **27** non symétriques sur divers dérivés de l'hydrazine a été étudiée dans le cas de la *tert*-butylhydrazine et de la carboxyméthylhydrazine. Les divers pyrazoles **28** et **29** sont obtenus régiospécifiquement et avec de bons rendements. Il est à noter que, dans le cas de la carboxyméthylhydrazine, la réaction conduit directement aux *NH*-pyrazoles **29** correspondants (Schéma 13).<sup>14</sup>

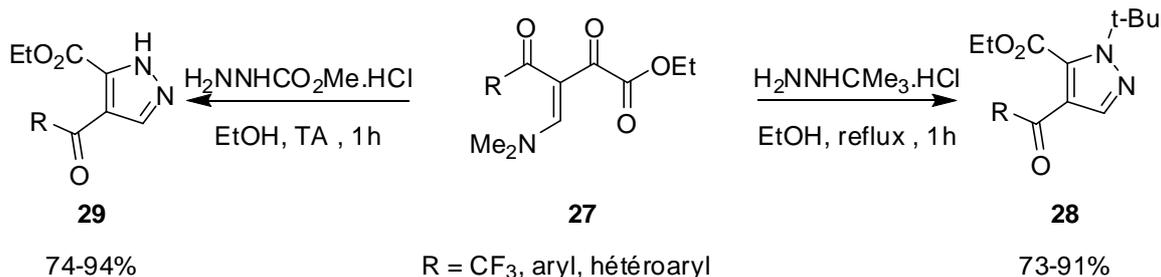


Schéma 13

Sur le plan mécanistique, il a été proposé que, dans un premier temps, la dicétonne **27** réagisse avec l'hydrazine pour former l'adduit **30**. L'élimination de diméthylamine forme ensuite le composé insaturé **31**, lequel subit une réaction de cyclisation intramoléculaire déshydratante pour conduire au pyrazole **28** correspondant (Schéma 14).

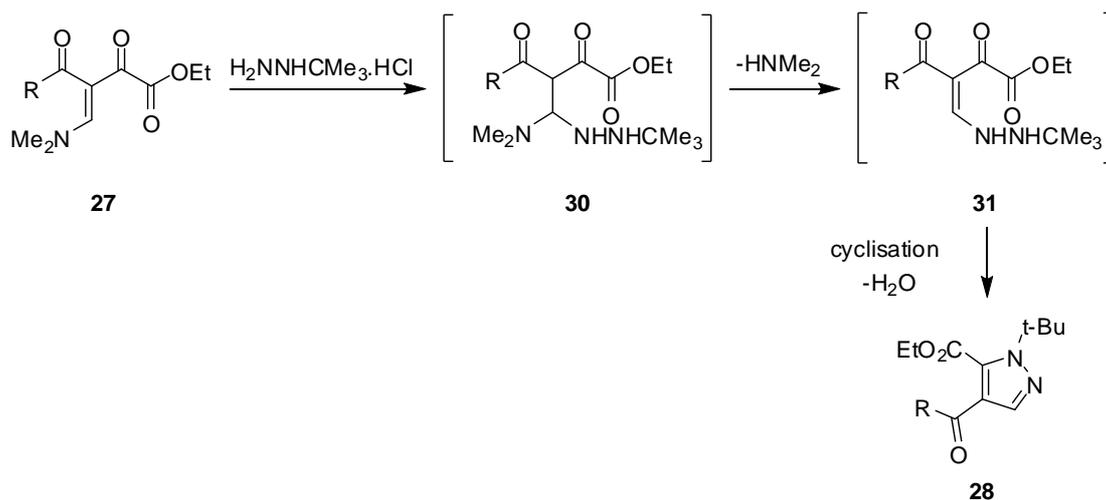
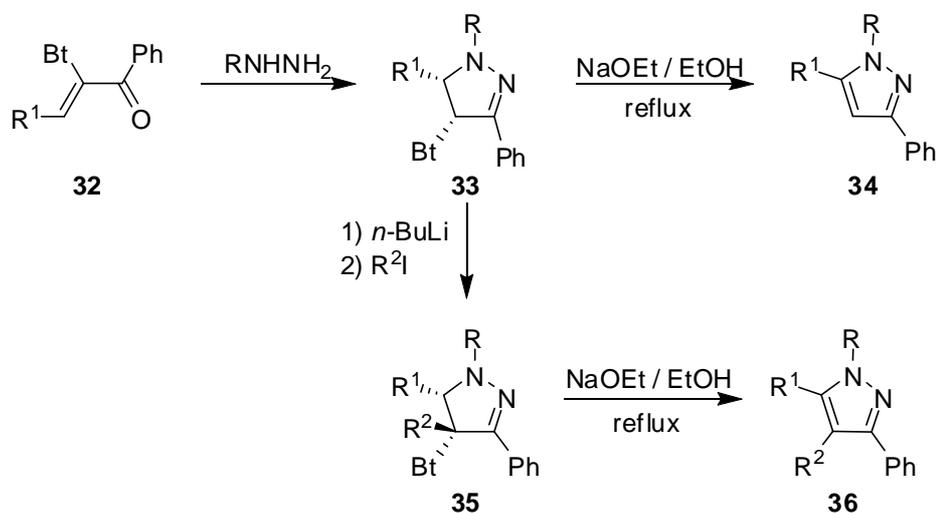


Schéma 14

<sup>14</sup> F. A. Rosa, P. Machado, P. S. Vargas, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, M. A. P. Martins, *Synlett*, **2008**, 1673.

### I.1.4.2. Les $\alpha$ -benzotriazolyl étones

En 2001, Katritzky et collaborateurs décrivent la synthèse des 1-méthyl(aryl)-3-phényl-5-alkyl(aryl)pyrazoles **34** grâce à une réaction de condensation régiosélective des  $\alpha$ -benzotriazolyl étones **32** sur les méthyl- et phénylhydrazines.<sup>15</sup> Les pyrazolines intermédiaires **33** sont ensuite traitées en milieu basique pour donner les pyrazoles attendus avec des rendements de 50 à 94%, après élimination de benzotriazole. L'intérêt de l'utilisation du groupement benzotriazole réside dans le fait que le proton en position  $\alpha$  est rendu plus acide et permet donc une fonctionnalisation en position 4 du noyau pyrazoline, permettant ainsi d'accéder à des pyrazoles tétrasubstitués **36**. (Schéma 15).



R = Me, R<sup>1</sup> = Ph, 90%; 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 86%; *i*-Pr, 50%  
 R = Ph, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 81%; 3-pyridyl, 94%; *i*-Pr, 60%  
 R<sup>2</sup> = alkyl, allyl, benzyl; 73-99%

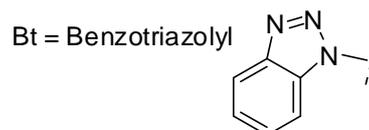


Schéma 15

### I.1.4.3. Les $\beta$ -aminoétones

Alberola et collaborateurs<sup>16,17</sup> ont étudié la régiosélectivité de la réaction de diverses  $\beta$ -aminoétones **37** sur différentes monoalkyl-, acétyl-, méthoxycarbonyl-hydrazines et semicarbazide. Le mécanisme proposé passe par une addition de type Michael de l'amine primaire de l'hydrazine, suivie d'une réaction de cyclisation puis d'une déshydratation (voie a). Lorsque les groupements R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = <sup>t</sup>Bu les

<sup>15</sup> A. R. Katritzky, M. Wang, S. Zhang and M. V. Voronkov, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 6787.

<sup>16</sup> A. Alberola, A. G. Ortega, M. L. Sádaba, M. C. Sañudo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1998**, 4061

<sup>17</sup> A. Alberola, L. Calvo, A. G. Ortega, M. L. Sádaba, M. C. Sañudo, S. G. Granda, E. G. Rodríguez, *Heterocycles*, **1999**, 51, 2675.

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole

auteurs ont caractérisé l'intermédiaire **38** qui valide le mécanisme proposé. Ces derniers suggèrent également deux mécanismes (voies b ou/et c) pour la formation de l'autre régioisomère (Schéma 16).

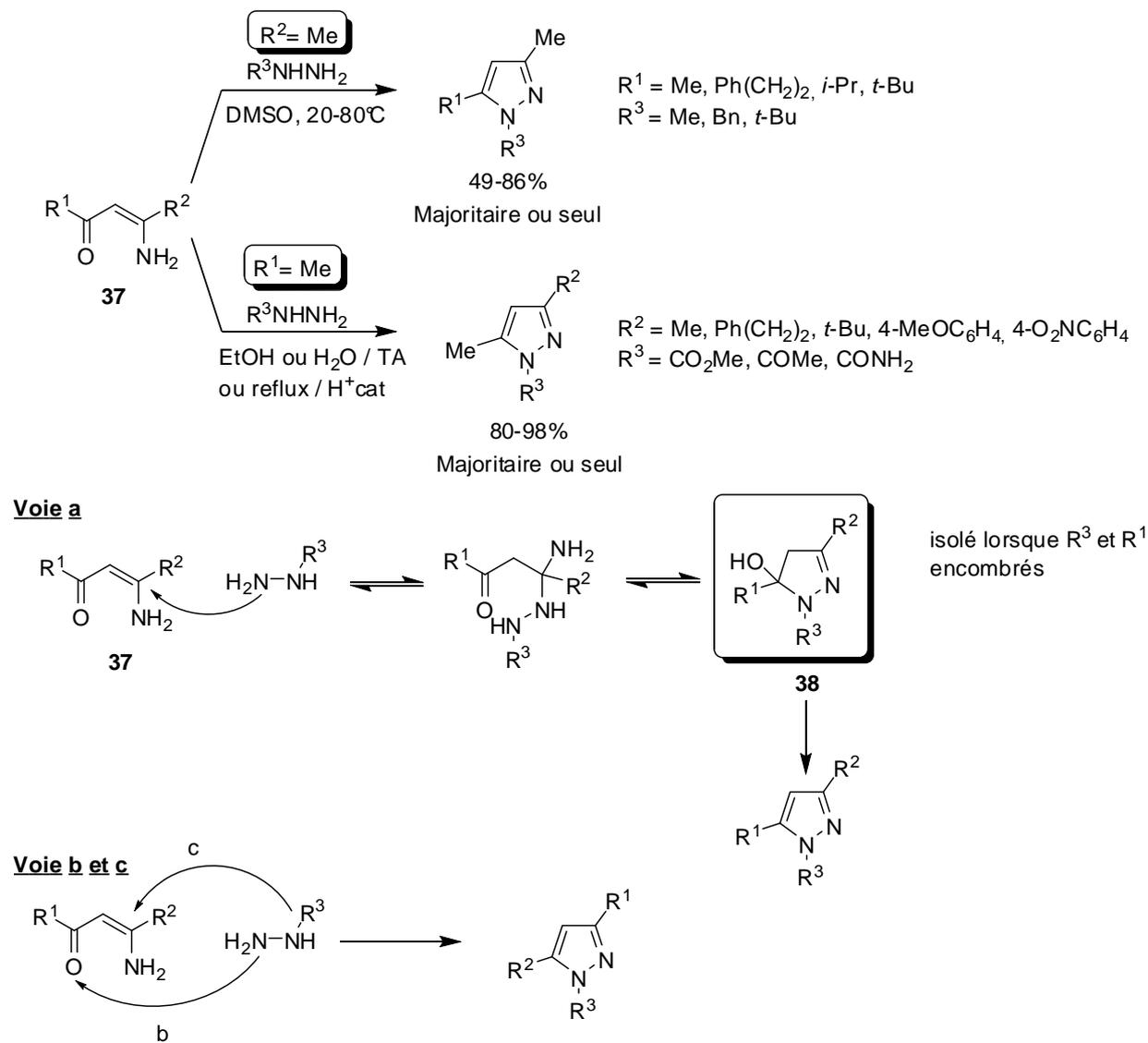


Schéma 16

#### I.1.4.4. Les $\alpha$ -bromoétones

Les  $\alpha$ -bromoétones **43** dérivées de chalcones **41** sont également d'excellentes candidates pour la formation de pyrazoles **44** par des réactions de cyclocondensation avec des dérivés de l'hydrazine.<sup>18</sup> Celles-ci sont générées *in situ* à partir de dibromocétones **42**, ces dernières étant préparées en deux étapes par condensation de Claisen-Schmidt d'une méthylarylcétone **39** sur divers aldéhydes **40** en milieu basique, suivie d'une dibromation des chalcones ainsi obtenues (Schéma 17).

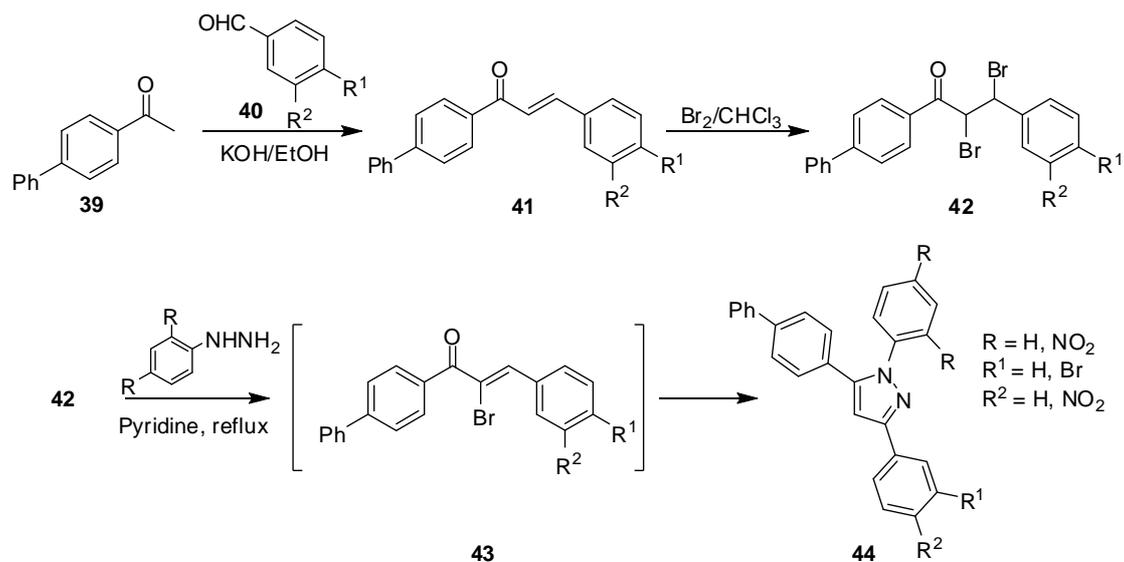


Schéma 17

<sup>18</sup> A. A.-H Abdel-Rahman, A. E.-S. Abdel-Megied, M. A. M. Hawata, E. R. Kasem, M. T. Shabaan, *Monatsh. Chem.*, **2007**, *138*, 889.

## I.2. Les cycloadditions 1,3-dipolaires :

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

### I.2.1. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires des composés diazo :

#### I.2.1.1. Le diazométhane :

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne et un composé de type diazo a été utilisée pour la première fois par Pechmann (inventeur du diazométhane) en 1889.<sup>19</sup> Cette réaction conduit initialement à la formation de l'intermédiaire 3-*H*-pyrazole **45**, lequel subit ensuite une réaction de réarrangement sigmatropique [1,3] pour conduire aux 1-*H*-pyrazoles **46** correspondants (Schéma 18).

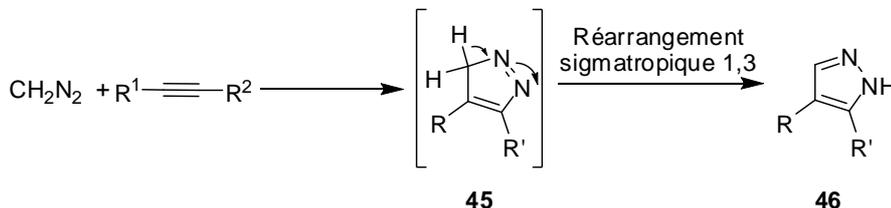


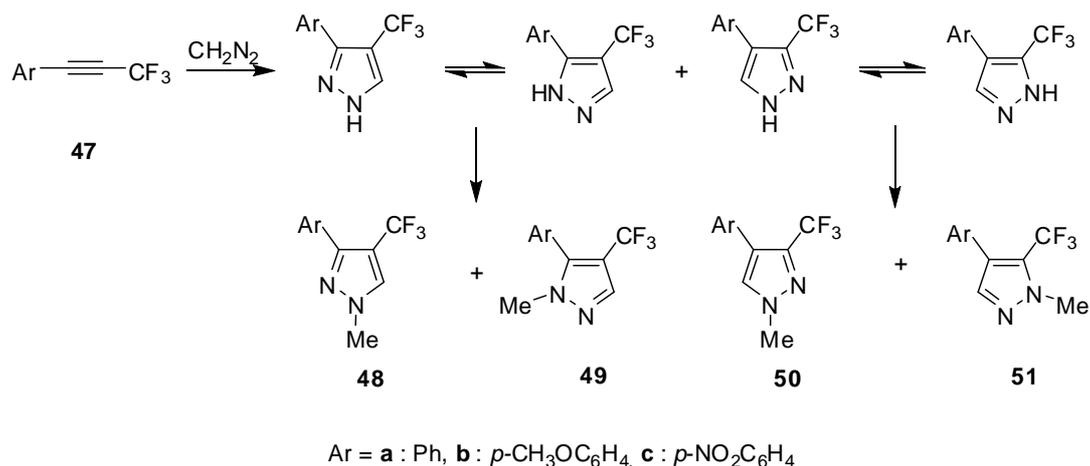
Schéma 18

Une application de la méthode de Pechmann à la synthèse de trifluorométhylpyrazoles a été proposée en 1984 par Kobayashi et collaborateurs.<sup>20</sup> Des mélanges de régioisomères ont été obtenus à partir de divers arylacétylènes **47**, le diazométhane en excès jouant également le rôle d'agent méthylant. Les auteurs ont montré que la réaction de cycloaddition était hautement sélective (20 : 1) mais que la méthylation par le diazométhane était, quant à elle, non sélective. Lorsque la triple liaison est substituée par un groupement arylique riche en électrons de type *p*-anisyle **47b**, on observe un ralentissement de la réaction sans effet notable sur la régiosélectivité. À l'inverse, la présence d'un groupement électroattracteur tel qu'un groupement nitro **47c** conduit à une augmentation de la vitesse de réaction et du rendement. Là encore, aucun effet sur la régiosélectivité n'a été noté (Tableau 1).

<sup>19</sup> H. v. Pechmann, *Chem. Ber.*, **1898**, 31, 2950.

<sup>20</sup> Y. Kobayashi, T. Yamashita, K. Takahashi, H. Kuroda, I. Kumadaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 4402.

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole



Entrée	Ar	Rendement total	Ratio			
1	Ph <b>47a</b>	81	<b>48a</b> (48)	<b>49a</b> (47)	<b>50a</b> (2.5)	<b>51a</b> (2.5)
2	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>47b</b>	12	<b>48b</b> (1)	<b>49b</b> (1)	-	-
3	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>47c</b>	93	<b>48c</b> (3)	<b>49c</b> (2)	-	-

Tableau 1

La régiosélectivité de la réaction a été rationalisée à l'aide de la théorie des orbitales frontières. L'effet des substituants sur le phényle suggère que l'orbitale moléculaire vacante la plus basse (LUMO ou BV) de l'acétylène interagit avec l'orbitale moléculaire occupée la plus haute (HOMO ou HO) du diazométhane. L'orbitale HO du diazométhane a un coefficient plus élevé sur l'atome de carbone terminal. Le coefficient de la BV du phénylacétylène est plus important sur le carbone en  $\beta$  que sur le carbone en  $\alpha$  (Figure 4).

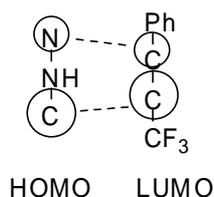


Figure 4

### I.2.1.2. Les composés diazocarbonylés :

Les composés électrodéficients de type diazocarbonylés sont moins réactifs que le diazométhane mais ils ont le grand avantage de présenter une plus grande stabilité, même à haute température, pouvant ainsi être utilisés sans précaution particulière. Ces composés, notamment l' $\alpha$ -diazocétate d'éthyle **52**, les  $\alpha$ -diazocétates de méthyle **54**, ainsi que des diazocétates cycliques, ont été utilisés pour la première fois en 2004 dans une réaction de cyclisation 1,3-dipolaire

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole

catalysée par le chlorure d'indium(III) dans l'eau.<sup>21</sup> L'acide de Lewis, en se coordonnant au groupement carbonyle du propiolate, abaisse la LUMO de celui-ci et permet ainsi la réaction sans dégradation du composé diazocarbonylé. Dans les mêmes conditions, la réaction de divers  $\alpha$ -diazocarboxylates d'aryle **54** sur le propiolate de méthyle a conduit à la formation de deux régioisomères **56** et **58**. Après cyclisation, le composé minoritaire **56** est obtenu par une migration du groupement ester sur l'atome d'azote voisin. Le composé majoritaire **58** serait, quant à lui, obtenu par une migration du groupement arylique sur l'atome de carbone adjacent (intermédiaire **57**) suivie d'un réarrangement prototropique (Schéma 19).

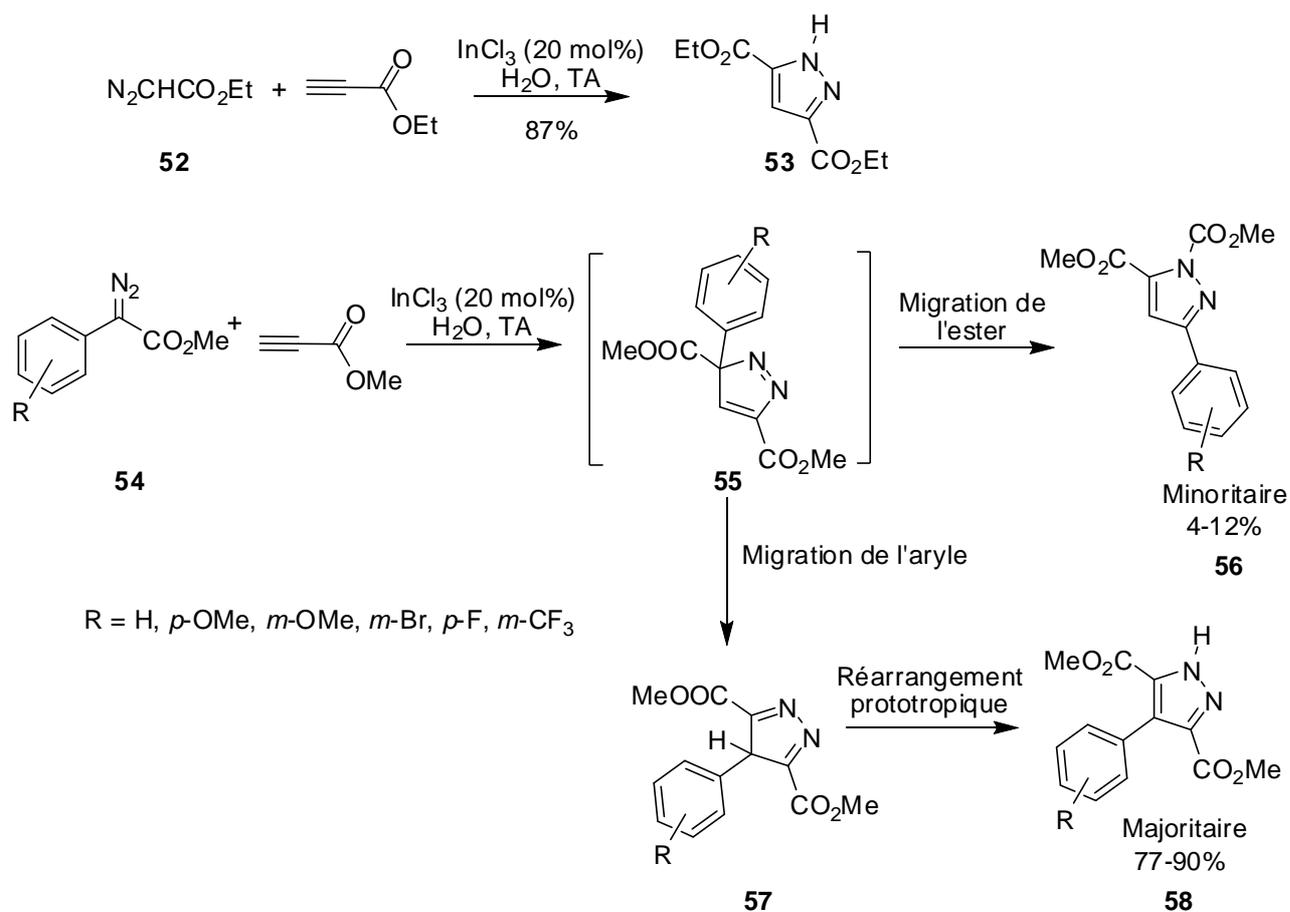


Schéma 19

Une autre approche développée par Qi et Ready fait intervenir une cycloaddition par demande inverse d'électrons.<sup>22</sup> Une activation de la réaction de cycloaddition par le cuivre permet une plus grande tolérance de groupes fonctionnels. (Schéma 20).

<sup>21</sup> N. Jiang, C-J. Li, *Chem. Commun.*, **2004**, 394.

<sup>22</sup> X. Qi, J. M. Ready, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 3242.

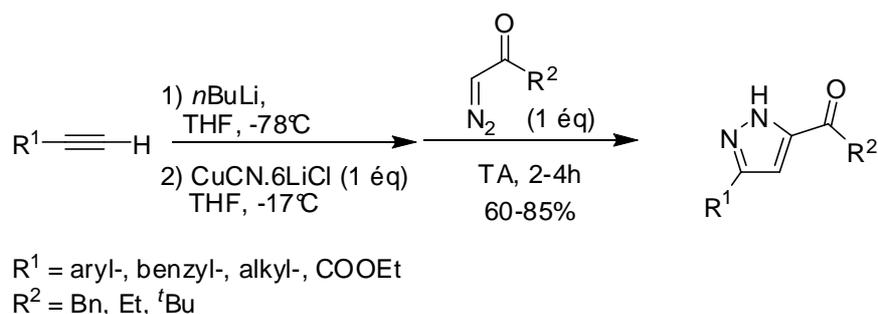


Schéma 20

Le cuivre joue le rôle d'un groupement électrodonneur, ce qui permet d'élever la HOMO de l'acétylénique **59**. La réaction de cycloaddition entre la LUMO du diazocarbonyle et la HOMO de l'acétylénique génère un intermédiaire pyrazole cuivre **60** qui subit une tautomérisation pour former l'intermédiaire **61**, lequel après hydrolyse fournit le produit final (Schéma 21).

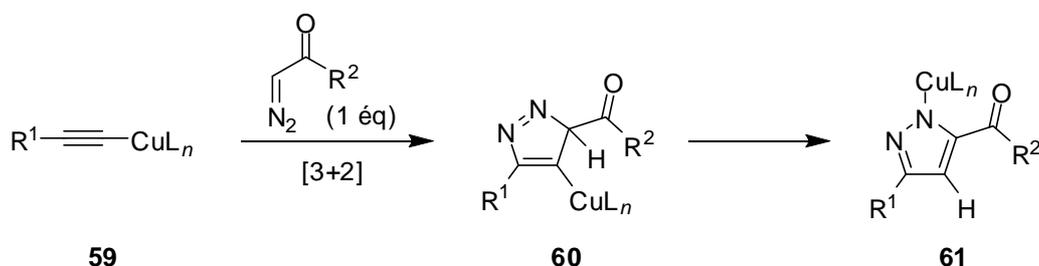


Schéma 21

En 2007, l'équipe de Miller publie la synthèse de silylpyrazoles **62** *via* une réaction de cycloaddition [3+2] entre le triméthylsilylacétylène et le diazoacétate d'éthyle, en absence de solvant.<sup>23</sup> Cette réaction a ensuite été généralisée à d'autres dérivés acétyléniques par Legros et collaborateurs (Schéma 22).<sup>24</sup> Les acétyléniques peu réactifs tels que le triméthylsilylacétylène et le phénylacétylène réagissent respectivement en 24 et 48h sur l' $\alpha$ -diazocétate d'éthyle **52**. Après 48h de chauffage, aucune réaction n'est observée avec l'hexyne. Par ailleurs, la réaction de l' $\alpha$ -diazophénylacétate de méthyle **54a** sur le propiolate d'éthyle donne lieu, comme dans le cas développé précédemment par Li, à une migration du groupement aryle. Le composé **65** est ainsi isolé avec un rendement de 60% après 16h de chauffage.

<sup>23</sup> M. J. Barnes, R. Conroy; D. J. Miller, J. S. Mills, J. G. Montana, P. K. Pooni, G. A. Showell, L. M. Walsh, J. B. H. Warneck, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 354.

<sup>24</sup> D. Vuluga, J. Legros, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, *Green Chem.*, **2009**, *11*, 156.

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole

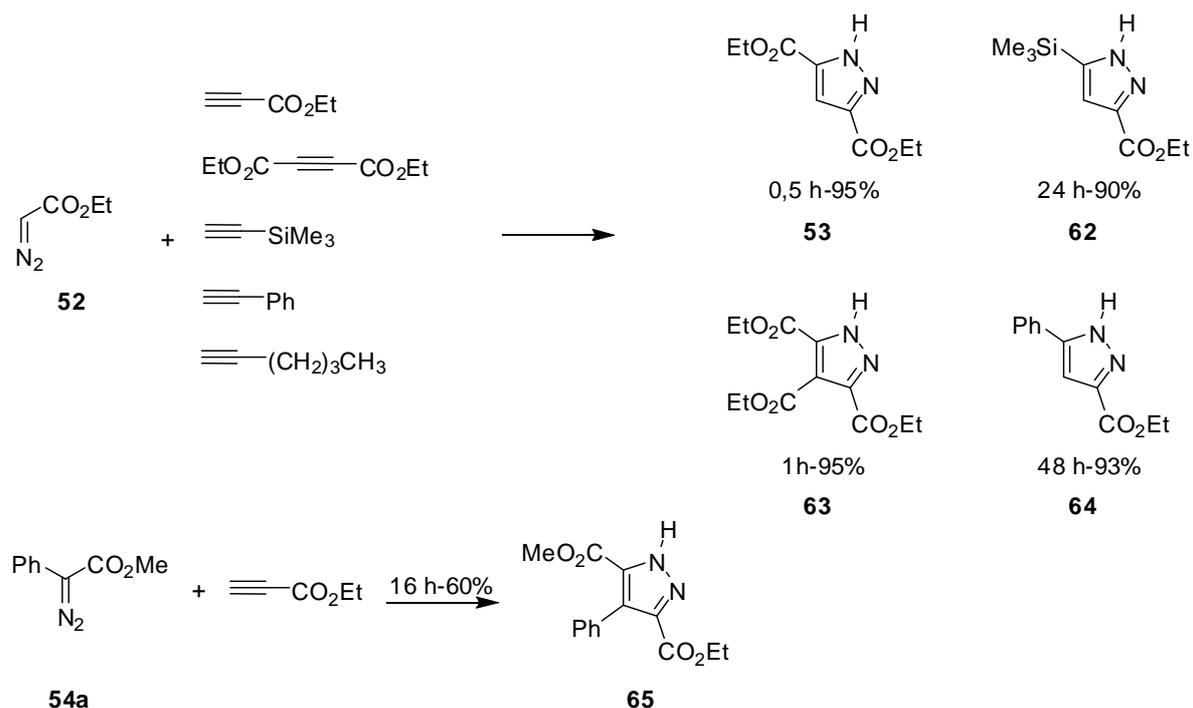


Schéma 22

De manière intéressante, la mise en jeu de diazoacétates cycliques dérivés de la 1-indanone **66a** et de l' $\alpha$ -tétralone **66b** donne lieu à une extension de cycle initiée par l'attaque de l'atome d'azote du noyau pyrazole **68** sur la fonction carbonyle des précurseurs diazo (Schéma 23, Schéma 24). Les composés tricycliques **67a-e** sont ainsi isolés avec des rendements de 40 à 90%.

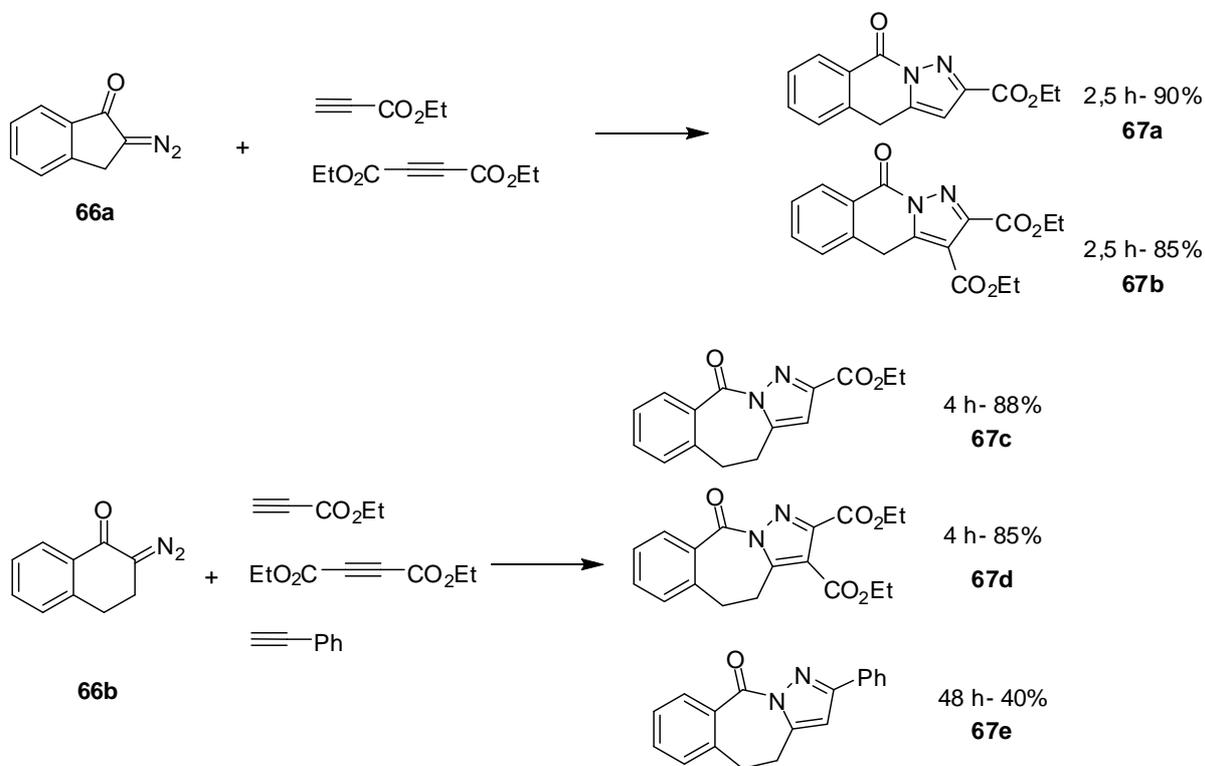


Schéma 23

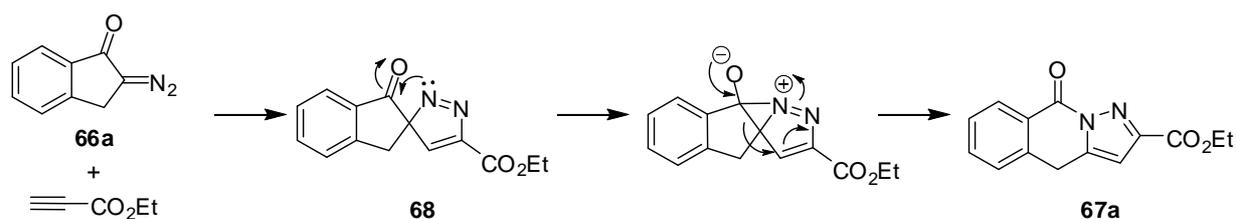


Schéma 24

Au début de ce chapitre, nous avons présenté diverses méthodes de préparation de pyrazoles à partir de cétones  $\alpha,\beta$ -éthyléniques possédant un groupement partant, ce dernier permettant l'aromatisation des pyrazolines intermédiaires. La réaction des nitroalcènes **69** sur le diazoacétate d'éthyle **52** est basée sur le même type de stratégie : après cycloaddition et élimination du groupement nitro, le pyrazole désiré **70** est formé par migration 1,3-prototropique.<sup>25</sup> Il est à noter que l'utilisation des  $\alpha$ -carboéthoxynitroalcènes conduit à de meilleurs rendements (Schéma 25).

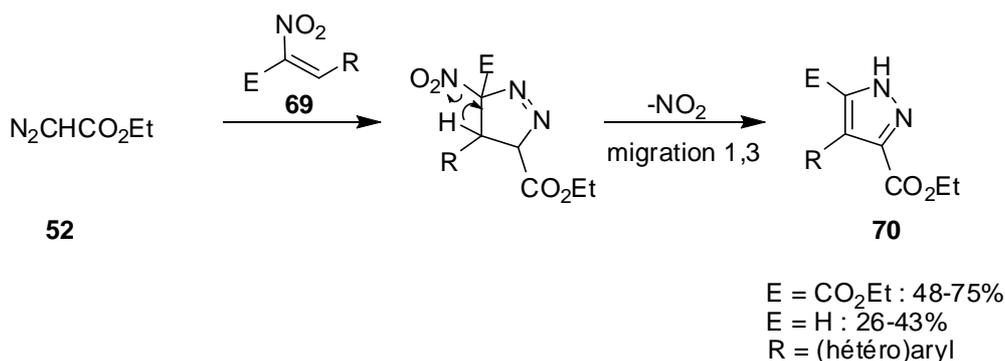


Schéma 25

De manière intéressante, le groupement nitro peut également être conservé lors de l'utilisation d' $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -nitroalcènes. Dans ce cas, c'est l'atome d'halogène qui subit l'élimination (Schéma 26).

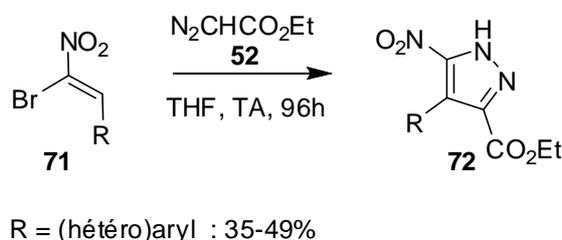


Schéma 26

<sup>25</sup> J.-W. Xie, Z. Wang, W.-J. Yang, L.-C. Kong, D.-C. Xu, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 4352.

### I.2.1.3. Les composés diazosilylés :

L'utilisation du triméthylsilyldiazométhane **73** dans les cycloadditions 1,3-dipolaires a également été documentée. Par exemple, le groupe de González-Nogal a présenté, en 2007, la synthèse de silyl- et de stannylpyrazoles **74** via une réaction de cycloaddition entre le triméthylsilyldiazométhane et des silyl- ou stannylacétylènes<sup>26</sup> (Schéma 27).

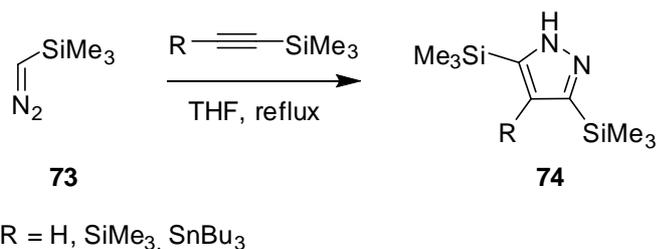


Schéma 27

Le triméthylsilyldiazométhane **73** peut également être préalablement fonctionnalisé.<sup>27</sup> Ainsi, la réaction du bromure de diazo(triméthylsilyl)méthylmagnésium sur des aldéhydes ou des cétones conduit aux 2-diazo-2-(triméthylsilyl)éthanol **75**, lesquels peuvent être engagés dans une cycloaddition [3+2] avec le propiolate d'éthyle ou l'acétylènedicarboxylate de diméthyle pour conduire à la formation de 1*H*-pyrazoles di- ou trisubstitués **76** (Schéma 28).

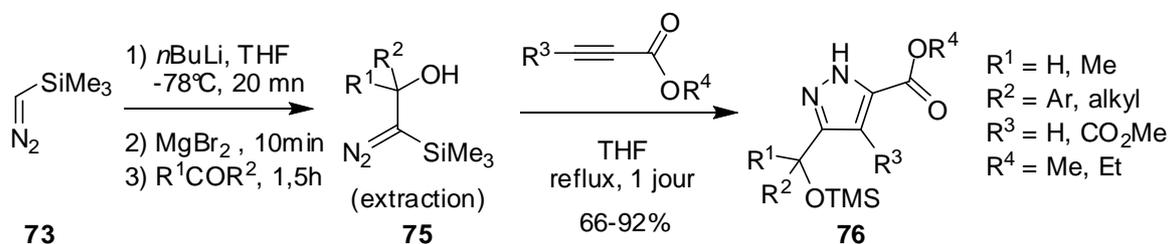


Schéma 28

<sup>26</sup> A. M. González-Nogal, M. Calle, P. Cuadrado, R. Valero, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 224.

<sup>27</sup> Y. Hari, S. Tsuchida, R. Sone, T. Aoyama, *Synthesis*, **2007**, 3371.

### I.2.2. Les sydnones :

Les pyrazoles peuvent être également obtenus par une réaction de cycloaddition des sydnones **78** sur un alcyne substitué.<sup>28</sup> Les sydnones sont généralement préparées par nitrosation des *N*-alkyl- ou *N*-arylglycines **77** suivie d'une cyclisation dans l'anhydride acétique (Schéma 29).

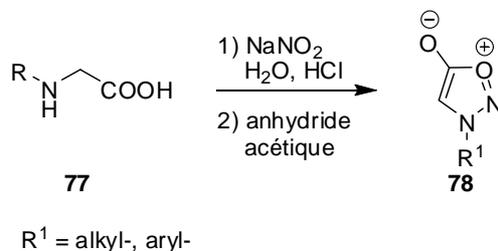


Schéma 29

Les pyrazoles sont obtenus par une réaction de cycloaddition-rétrocycloaddition de type [3+2], après expulsion de dioxyde de carbone de l'adduit initial **79** et **80**. Cette réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, décrite pour la première fois par Rolf Huisgen en 1962, a essentiellement mis en jeu des esters acétyléniques et conduit généralement à un mélange de deux régioisomères **81** et **82** (Schéma 30).<sup>29</sup>

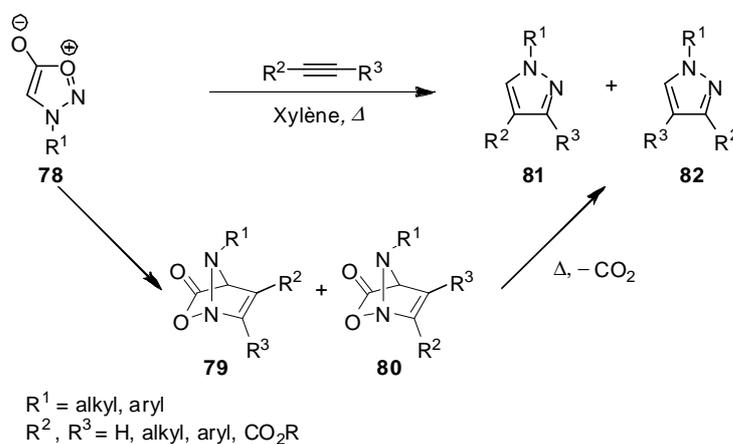


Schéma 30

<sup>28</sup> D. Browne, J. Taylor, A Plant, J. Harrity, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 396.

<sup>29</sup> Huisgen, R. ; Grashley, R. ; Gotthardt, H. ; Schmidt, R. ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1962**, 1, 48.

Cette réaction a connu récemment un essor considérable. Elle sera développée plus en détail dans le chapitre dédié à la chimie des sydnones.

### I.2.3. Les nitrilimines :

Les nitrilimines sont instables à température ambiante, elles peuvent néanmoins être générées *in situ* de diverses façons : par oxydation d'aldéhydes hydrazones, par thermolyse des tétrazoles substitués en position 2 et 5, ou encore par dégradation photochimique des sydnones. Cependant, la méthode la plus courante est la déhydrohalogénéation d'halohydrzones effectuée *in situ* par addition d'une base telle que la triéthylamine. Mises en présence de composés 1,3-dicarbonylés, ou de certains composés insaturés, les nitrilimines conduisent à la formation de pyrazoles (Schéma 31).

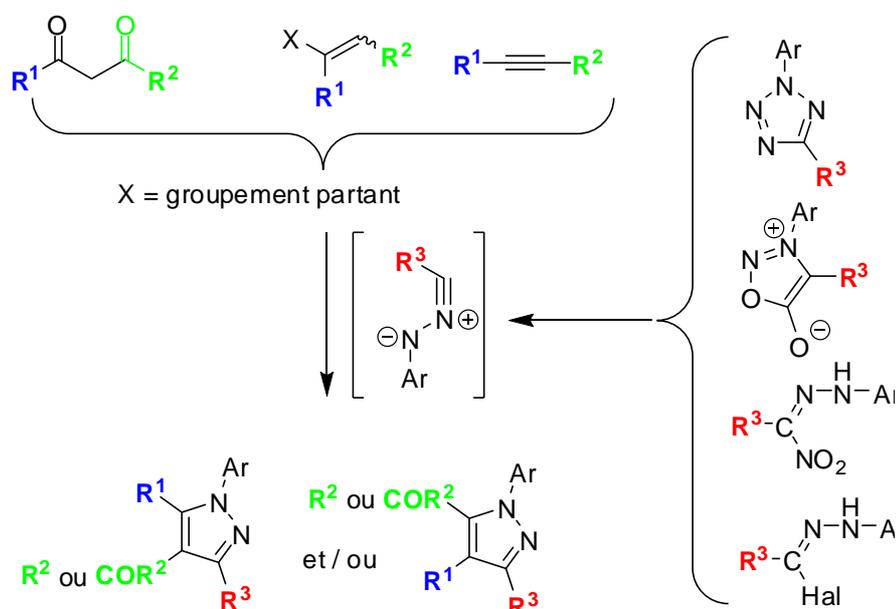
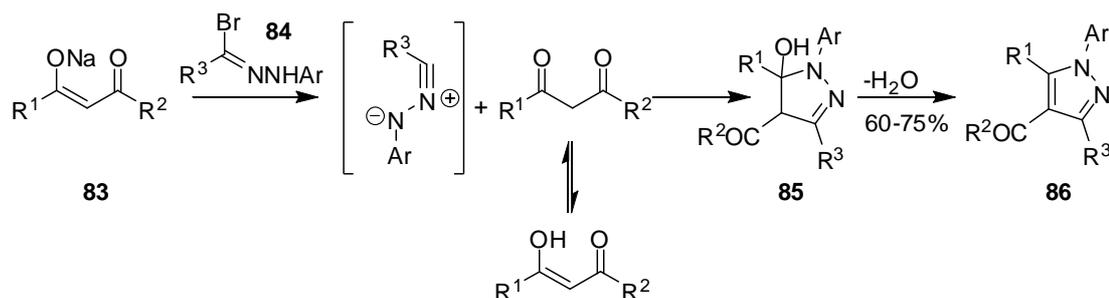


Schéma 31

En 1973, Shawali et Hassaneen mettent en évidence la réaction entre les énolates de  $\beta$ -dicétones et de  $\beta$ -cétoesters **83** et les halohydrzones **84** formant, après déshydratation du composé **85**, divers pyrazoles carbonylés **86** en position 4 (Schéma 32).<sup>30</sup>

<sup>30</sup> A. S. Shawali et H. M. Hassaneen, *Tetrahedron* **1972**, 29, 121.

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole



R<sup>1</sup> = Me, Ph

R<sup>2</sup> = Me, Ph, OEt

R<sup>3</sup> = Ph, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

Schéma 32

En 1983, le groupe de Huisgen présente la synthèse de pyrazoles par réaction de dérivés acétyléniques et de diphenylnitrilimines **89** générées *in situ* à partir d'une α-chlorobenzylidènephénylhydrazine **87** ou d'une α-nitrobenzylidènephénylhydrazine **88** par élimination respective d'acide chlorhydrique ou d'acide nitreux (Schéma 33).<sup>31</sup>

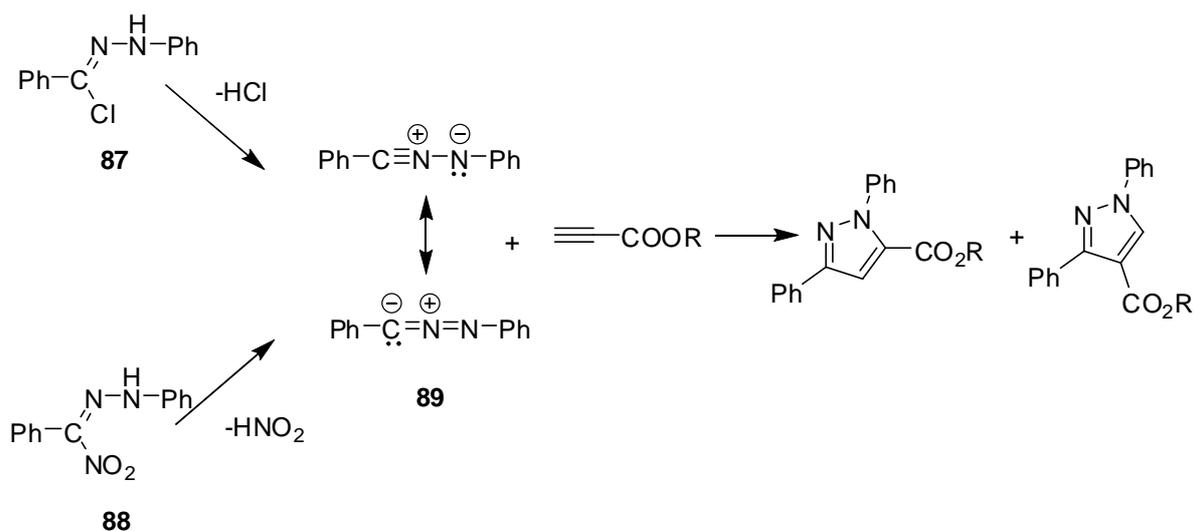


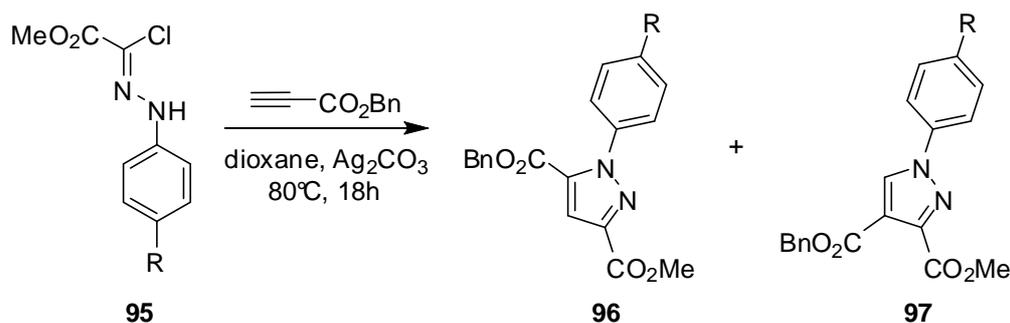
Schéma 33

Les diphenylnitrilimines peuvent également être obtenues par thermolyse ou photolyse des 2,5-diphényltétrazoles **90**. Il semble important de noter que, quel que soit le mode de génération de la nitrilimine, le ratio (**91** : **92**) obtenu reste inchangé (Schéma 34).

<sup>31</sup> J. S. Clovis, W. Fliege, R. Huisgen, *Chem. Ber.*, **1983**, *116*, 3062.



## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole



Sans  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  pour R = F 61%, 74:26  
 R = CO<sub>2</sub>Me 58%, 52:48  
 R = OMe 84%, 53:47

Avec 10 mol% de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  pour R = F 90%, 21:79  
 R = CO<sub>2</sub>Me 88%, 18:82  
 R = OMe 92%, 9:91

Schéma 36

L'observation par les auteurs d'une régiosélectivité en faveur du pyrazole substitué en position 4 permet de supposer un mécanisme dans lequel les groupements ester de la nitrilimine et de l'alcyne seraient chélatés par l'acide de Lewis lors de l'état de transition (Figure 5).

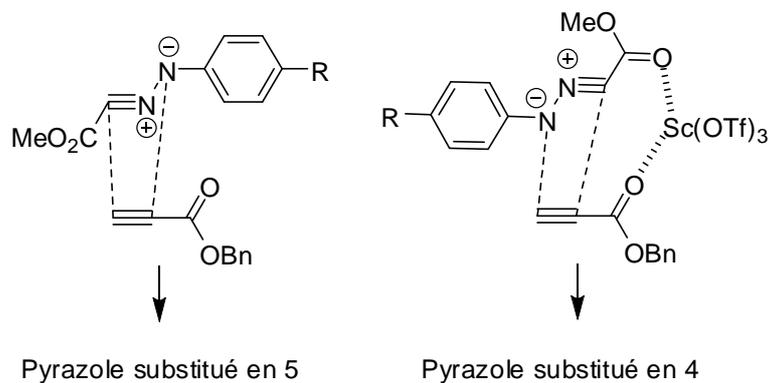


Figure 5

Par rapport à la voie de synthèse classique mettant en jeu la condensation de dérivés d'hydrazines sur les dicétones, l'utilisation de nitrilimines trouve un intérêt sur le plan du contrôle de la régiosélectivité. En effet, la synthèse du Celecoxib (inhibiteur de cyclooxygénases (COX-2)) développé par Searl-Monsanto) *via* l'utilisation de dicétones et d'hydrazines arylques conduit à un mélange de deux régioisomères requérant ainsi une étape supplémentaire de séparation. La réaction de nitrilimines **98** générées *in situ* par élimination d'acide chlorhydrique ou phénylsulfonique sur des

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole

énamines **99** ou **100** permet la synthèse régiosélective du Celecoxib ou de son isomère **101** en fonction du positionnement du groupement partant azoté porté par l'oléfine (Schéma 37).<sup>34</sup>

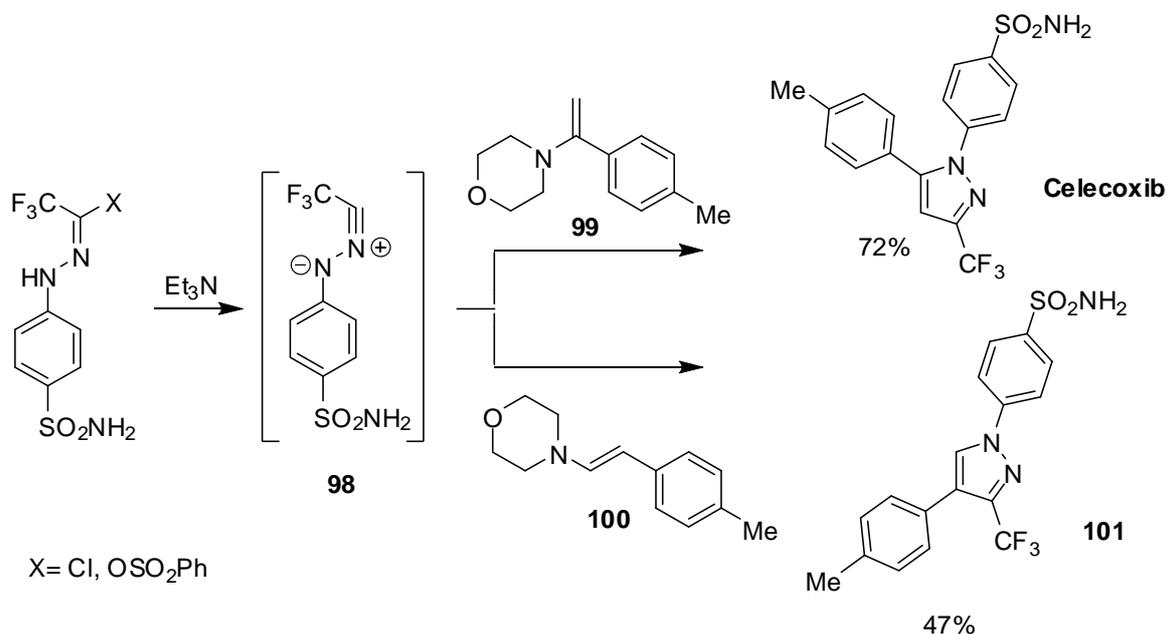


Schéma 37

Comme illustré ci-dessous, les  $\alpha$ -bromo-énals **102** sont également d'excellents substrats pour ce type de transformation (Schéma 38).<sup>35</sup>

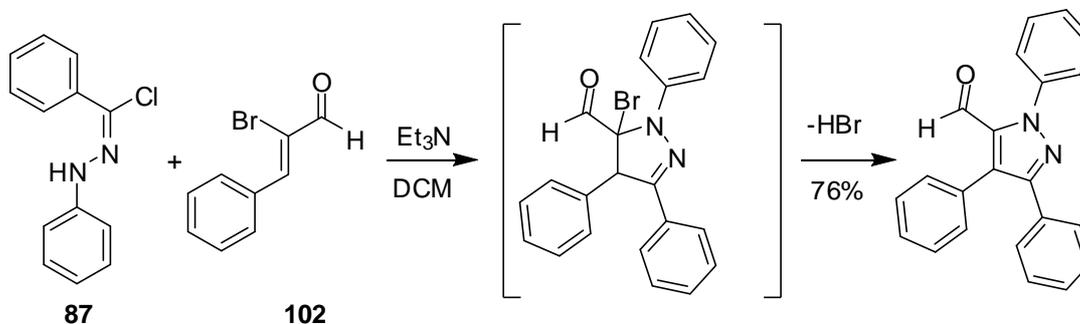


Schéma 38

### I.3. Approches Multicomposants :

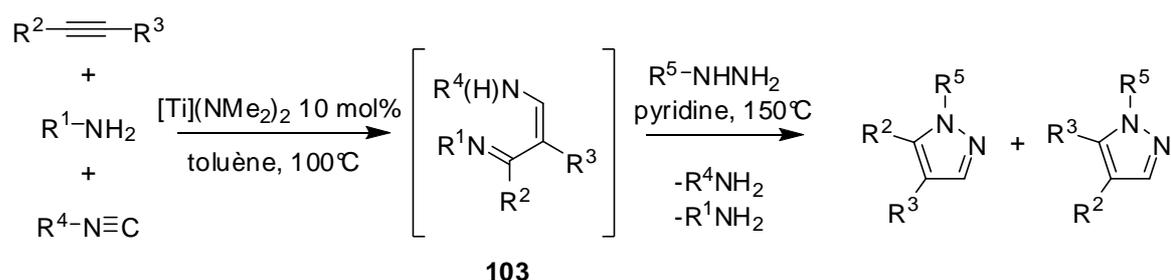
Les réactions multicomposants permettent de générer très rapidement un grand nombre de molécules par simple variation des divers substrats mis en jeu.<sup>36</sup> Elles sont particulièrement utiles pour la création de chimiothèques de grandes tailles destinées au criblage à haut débit.

<sup>34</sup> L. M. Oh, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 7943.

<sup>35</sup> S. Dadiboyena, E. J. Valente, A. T. Hamme II, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 1341.

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole

Les isonitriles sont des réactifs de choix pour les réactions multicomposants. En effet, ce sont des composés très réactifs dont un grand nombre est disponible commercialement. En 2009, le groupe de Odom propose la synthèse multicomposants de pyrazoles disubstitués en position C4 et C5 à partir de réactifs simples d'accès.<sup>37</sup> Ainsi, un acétylénique, un isonitrile et une amine primaire sont combinés en présence d'un catalyseur à base de titane pour générer des intermédiaires de type 1,3-diamines **103**. Après évaporation des solvants, ces dernières sont mises en présence de pyridine et d'hydrazine pour former le noyau pyrazole (Schéma 39). Cette réaction à 4 composants a été utilisée pour la synthèse de 70 composés.



$R^2/R^3 = H/Ph$  et  $R^5 = Ph, C_6H_{12}, H, t-Bu, Me, Bn, p-MeOC_6H_4, p-CNC_6H_4, p-MeCO_2C_6H_4$   
Rendement isolé: 35 à 50%

$R^2/R^3 = Me/Ph; Et/Et; Ph/Ph; H/p-MeC_6H_4; Et_2N(CH_2)_3/Ph; H/p-MeOC_6H_6; H/TBSO(CH_2)_3$  et  $R^5 = Ph$   
Rendement isolé : 24 à 41%

[Ti] : (dpm) 5, 5-dipyrrolylméthane

$R^1 = Cy$

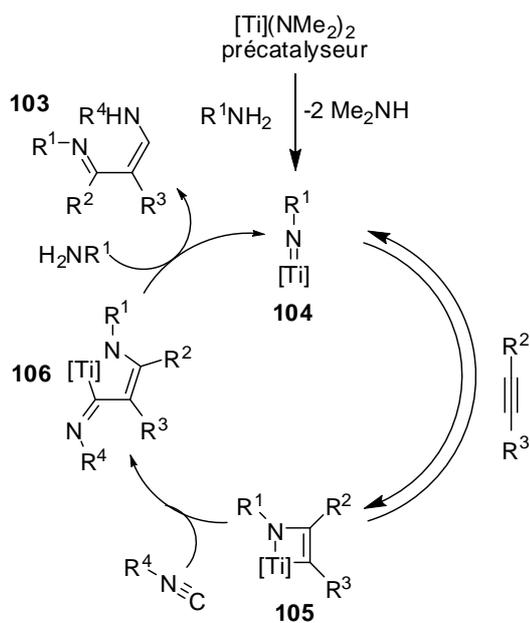
$R^4 = t-Bu$

### Schéma 39

Sur le plan mécanistique, les auteurs proposent une réaction de cycloaddition [2+2] entre l'acétylénique et un complexe imidotitanium **104** généré in situ pour conduire à l'azatitanacyclobutène **105**. L'insertion d'isonitrile génère ensuite un métallacycle à 5 chaînons **106** qui, par action de l'amine primaire, relargue les 1,3-diamines et régénère le complexe imidotitanium **103**. La régiosélectivité de l'addition du dérivé acétylénique est contrôlée par l'architecture du catalyseur. Lorsqu'une alkyl- ou arylhydrazine est utilisée en présence d'un acétylénique dissymétrique, deux régioisomères sont obtenus (Schéma 40).

<sup>36</sup> N. Monteiro, G. Balme, Réactions multicomposants et organométalliques. *Technique de l'ingénieur Développement durable*, **2010**, *CHV 2220*.

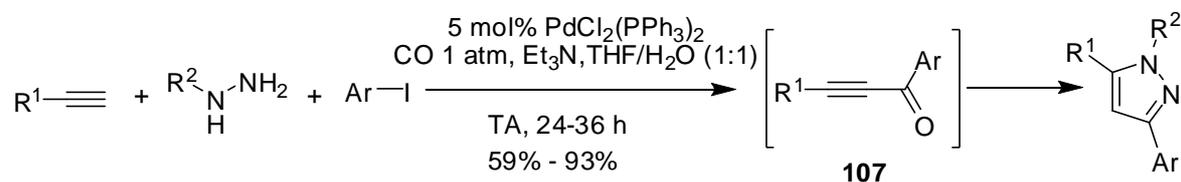
<sup>37</sup> S. Majumder, K. R. Gipson, R. J. Staples, A. L. Odom, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 2013.



Dans les exemples suivants ne faisant pas appel à l'isonitrile, le procédé multicomposants mis en jeu vise principalement la préparation *in situ* de réactifs classiquement utilisés dans la préparation de pyrazoles, mais d'accès souvent difficile ou instables.

### I.3.1. Formation *in situ* de dérivés carbonylés :

En 2005, le groupe de Mori présente la synthèse à quatre composants de pyrazoles disubstitués en position 3 et 5.<sup>38</sup> Un couplage palladocatalysé entre un alcyne vrai et un iodure aryle sous atmosphère de monoxyde de carbone fournit une cétone  $\alpha,\beta$ -acétylénique **107**, laquelle réagit *in situ* avec un dérivé de l'hydrazine (Schéma 41).



Ar = Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-thienyl, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

R<sup>1</sup> = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>

R<sup>2</sup> = H, Me

**Schéma 41**

<sup>38</sup> M. S. M. Ahmed, K. Kobayashi, A. Mori, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4487.

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole

En 2007, Lizuka et Kondo présentent la carbonylation palladocatalysée d'acétyléniques sur des iodures d'aryles en présence de molybdène hexacarbonylé comme source de CO et de tri-*tert*-butylphosphine comme ligand du palladium, pour accéder de manière similaire à des pyrazoles substitués en position C3 et C5 avec d'excellents rendements (Schéma 42).<sup>39</sup>

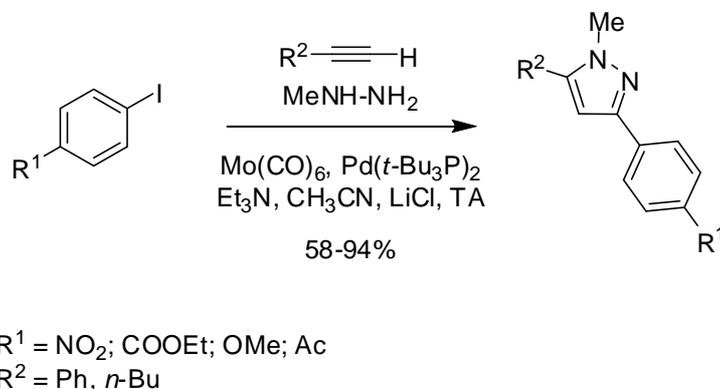


Schéma 42

Bien que le rôle de la tri-*tert*-butylphosphine n'ait pas été identifié, elle semble importante pour faciliter la formation de l'intermédiaire **108** lors de l'utilisation d'iodures d'aryles porteurs de groupements électroattracteurs, et ainsi limiter la réaction concurrente de Sonogashira sans incorporation de monoxyde de carbone (Schéma 43).<sup>40</sup>

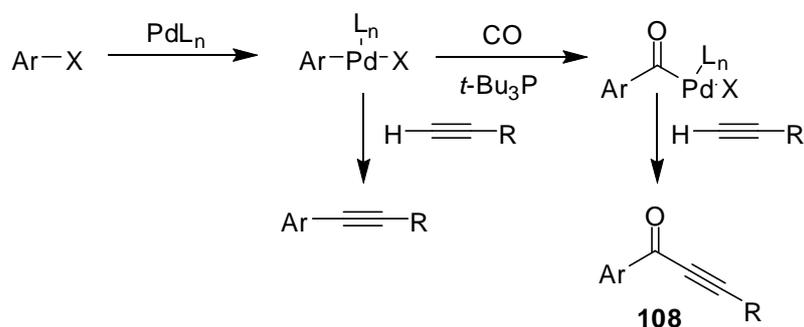


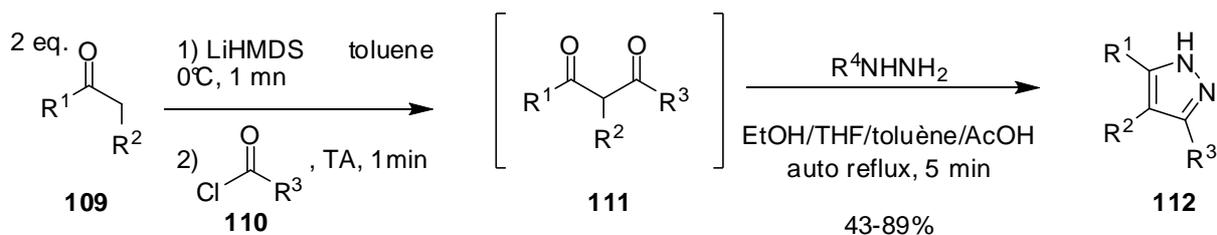
Schéma 43

Heller et Natarajan ont proposé une synthèse de pyrazoles passant par la formation *in situ* de 1,3-dicétones.<sup>41</sup> En effet, les synthèses de 1,3-dicétones diversement substituées sont fastidieuses car ce sont des composés difficiles à purifier et souvent obtenus en mélange avec des produits de condensation. Les auteurs préconisent la synthèse *in situ* des 1,3-dicétones **111** par réaction de cétones **109** sur des chlorures d'acide **110**, puis leur conversion en pyrazoles **112** après ajout d'hydrazine en milieu acide (Schéma 44).

<sup>39</sup> M. Iizuka and Y. Kondo, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5180.

<sup>40</sup> B. Liang, M. Huang, Z. You, Z. Xiong, K. Lu, R. Fathi, J. Chen, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6097.

<sup>41</sup> S. T. Heller, S. R. Natarajan, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2675.

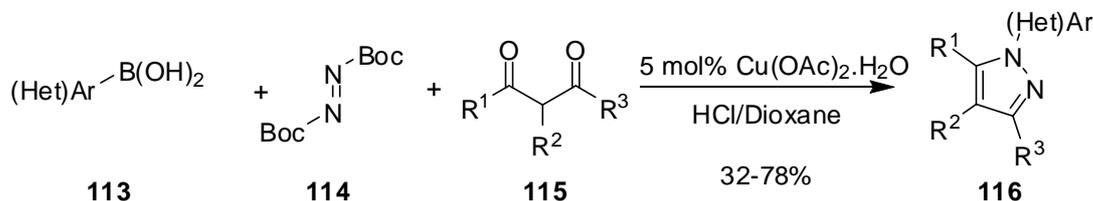


$\text{R}^1 = \text{Aryl, hétéroaryl}; \text{R}^2 = \text{H, } n\text{-propyl, Ph, } \text{R}^1/\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Boc})\text{CH}_2, (\text{CH}_2)_4;$   
 $\text{R}^3 = \text{Aryl, } n\text{-C}_5\text{H}_{11}, \text{R}^4 = \text{H, Me, Ph.}$

Schéma 44

### I.3.2. Formation *in situ* d'hydrazines:

Les hydrazines substituées étant parfois difficiles à obtenir, il est également possible de les générer *in situ* par couplage cupro-catalysé entre le diazodicarboxylate de di-*tert*-butyle **114** et divers acides boroniques aryliques **113**.<sup>42</sup> Les dérivés d'hydrazines ainsi formés peuvent réagir avec des 1,3-dicétones **115** pour former le noyau pyrazole **116**. La grande disponibilité commerciale des acides boroniques rend cette réaction très intéressante pour la synthèse de bibliothèques de pyrazoles (Schéma 45).



$\text{R}^1, \text{R}^3 = \text{H, Me, Ar}$   
 $\text{R}^2 = \text{Cl, Br, Ar,}$

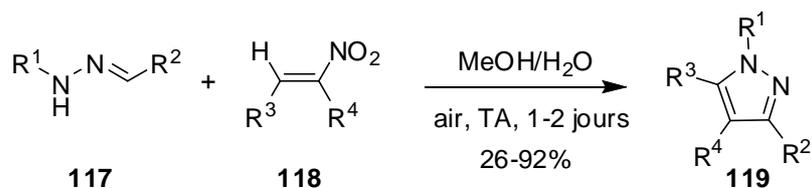
Schéma 45

### I.3.3. Formation *in situ* d'hydrazones:

En 2006, Deng et Mani décrivent la réaction monotopie entre une hydrazone **117** et une nitrooléfine **118** pour former sélectivement des pyrazoles 1,3,5-trisubstitués **119** (Schéma 46).<sup>43</sup>

<sup>42</sup> R. E. Beveridge, D. Fernando, B. S. Gerstenberger, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 5005.

<sup>43</sup> X. Deng, N. S. Mani, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3505.



$\text{R}^1 = \text{Me, } i\text{-Pr, Bn, Ph}$   
 $\text{R}^2 = \text{Ar, Bn, Et, } t\text{-Bu}$   
 $\text{R}^3 = \text{Ar, cyclohexène}$   
 $\text{R}^4 = \text{H, Me}$

Schéma 46

Les hydrazones **117** sont obtenues après réaction de l'hydrazine sur l'aldéhyde correspondant puis la nitrooléfine **118** est introduite dans le milieu réactionnel. Les rendements sont moindres lors de l'utilisation d'arylhydrazines électro-déficientes par rapport aux alkyhydrazines. Le mécanisme proposé par les auteurs passe par une réaction 1,3-dipolaire réversible, en compétition avec une réaction d'addition de Michaël irréversible conduisant à l'adduit **120**. Cette dernière devient prédominante lorsque le substituant  $\text{R}^3$  de la nitrooléfine est électro-attracteur. La pyrazolidine intermédiaire **121** est alors oxydée lentement à l'air en pyrazoline **122** puis le pyrazole **119** est obtenu après une élimination rapide d'acide nitreux (Schéma 47).

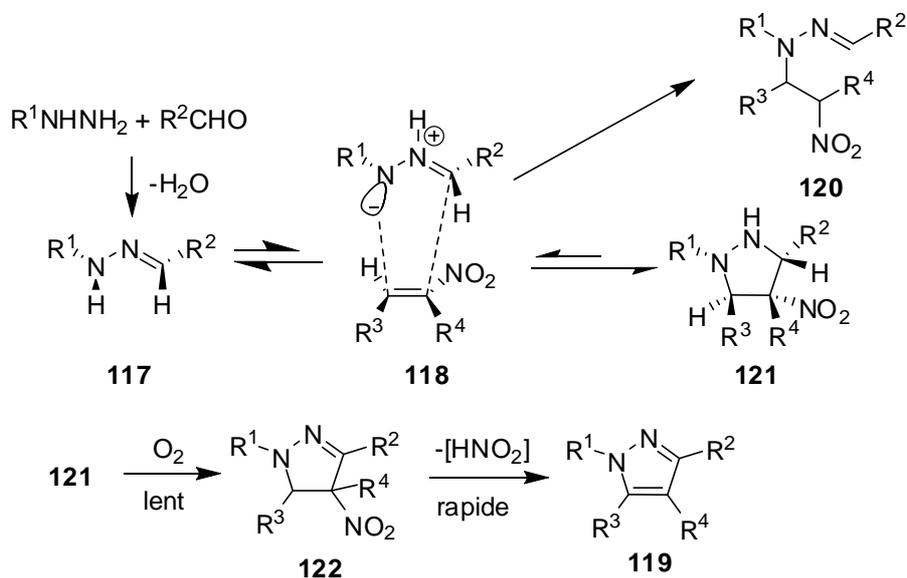


Schéma 47

A la suite de ces travaux, les mêmes auteurs ont proposé une autre stratégie de synthèse basée sur l'utilisation des mêmes substrats et conduisant de manière sélective à des pyrazoles substitués en position 1, 3 et 4. Dans cette nouvelle approche, la cyclocondensation des nitrooléfines

## Chapitre 1 – Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole

**118** sur les hydrazones **117** est réalisée à l'aide d'une base forte comme le *t*-BuOK.<sup>44</sup> Après traitement par un acide fort, le pyrazole **123** désiré est obtenu sous la forme d'un seul régioisomère (Schéma 48).

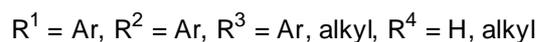
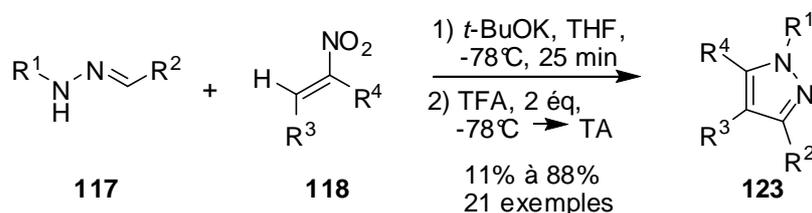


Schéma 48

Le mécanisme proposé par les auteurs passe par une addition de Michael de l'hydrazone déprotonée **124** sur la nitrooléfine **118** pour donner l'intermédiaire **125**. Une cyclisation intramoléculaire fournit ensuite l'intermédiaire **126**, lequel, en présence de TFA, aboutit de manière irréversible au composé **127**. Après élimination d'acide nitreux et oxydation, les pyrazoles tétrasubstitués **123** sont obtenus (Schéma 49).

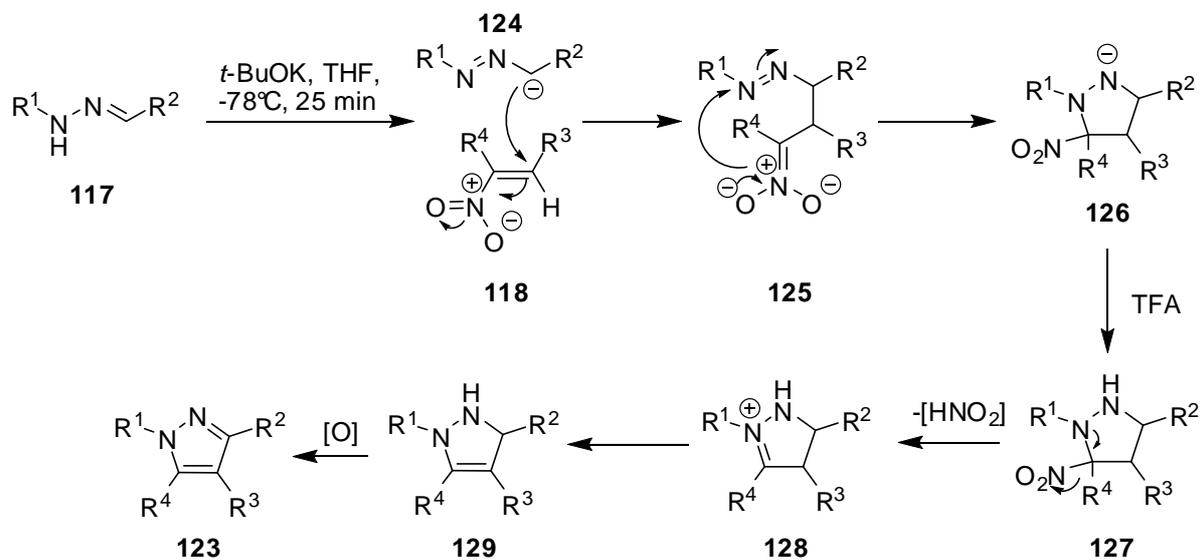


Schéma 49

La complémentarité de ces deux approches est illustrée dans le schéma suivant. Selon les conditions de la réaction, il est possible d'accéder sélectivement à chacun des deux composés régioisomères **119a** et **123a** (Schéma 50).

<sup>44</sup> X. Deng, N. S. Mani, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1307.

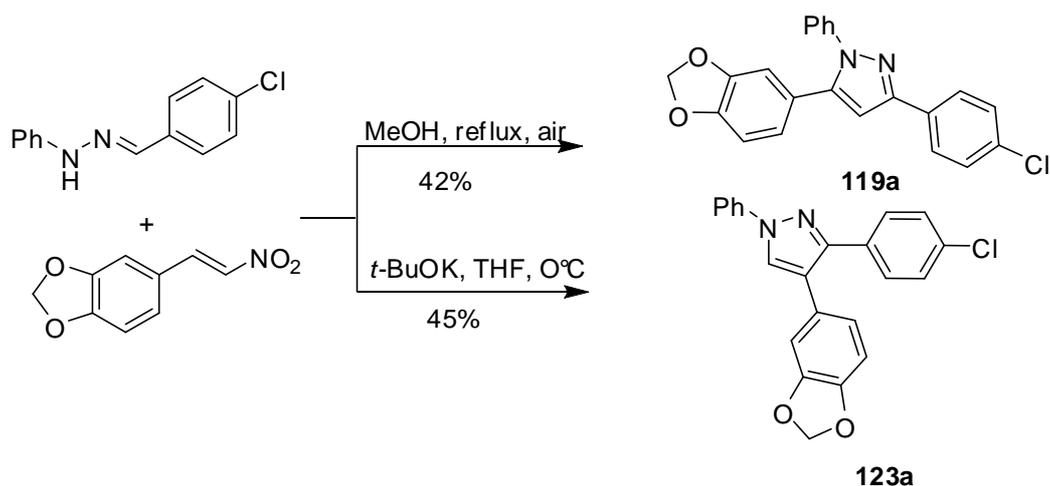


Schéma 50

Il a été montré que le perfluoro-octanoate (PFO) d'ytterbium(III) pouvait catalyser la condensation entre la phénylhydrazine, un aldéhyde et un composé 1,3-dicarbonylé en l'absence de solvant (Schéma 51).<sup>45</sup> Les deux premiers réactants génèrent *in situ* une diarylhydrazone.

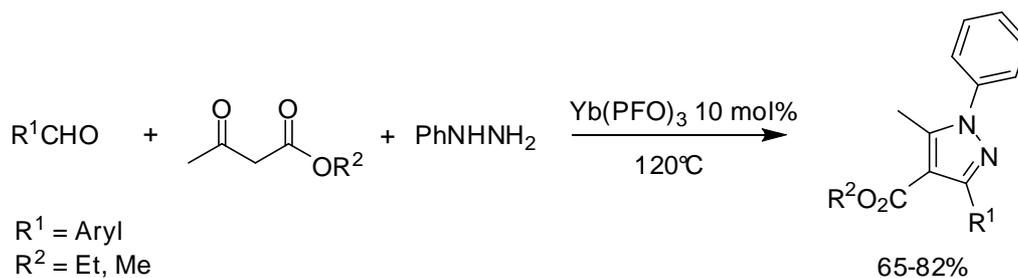


Schéma 51

Les auteurs proposent un mécanisme réactionnel mettant en jeu l'attaque de l'hydrazone **117b** sur l'espèce énolique complexée **130** pour conduire, après cyclisation, à l'intermédiaire hydroxypyrazolidine **131**, lequel après déshydratation et aromatisation forme le noyau pyrazole **132** (Schéma 52).

<sup>45</sup> L. Shen, S. Cao, N. Liu, J. Wu, L. Zhu, X. Qian, *Synlett*, **2008**, 1341.

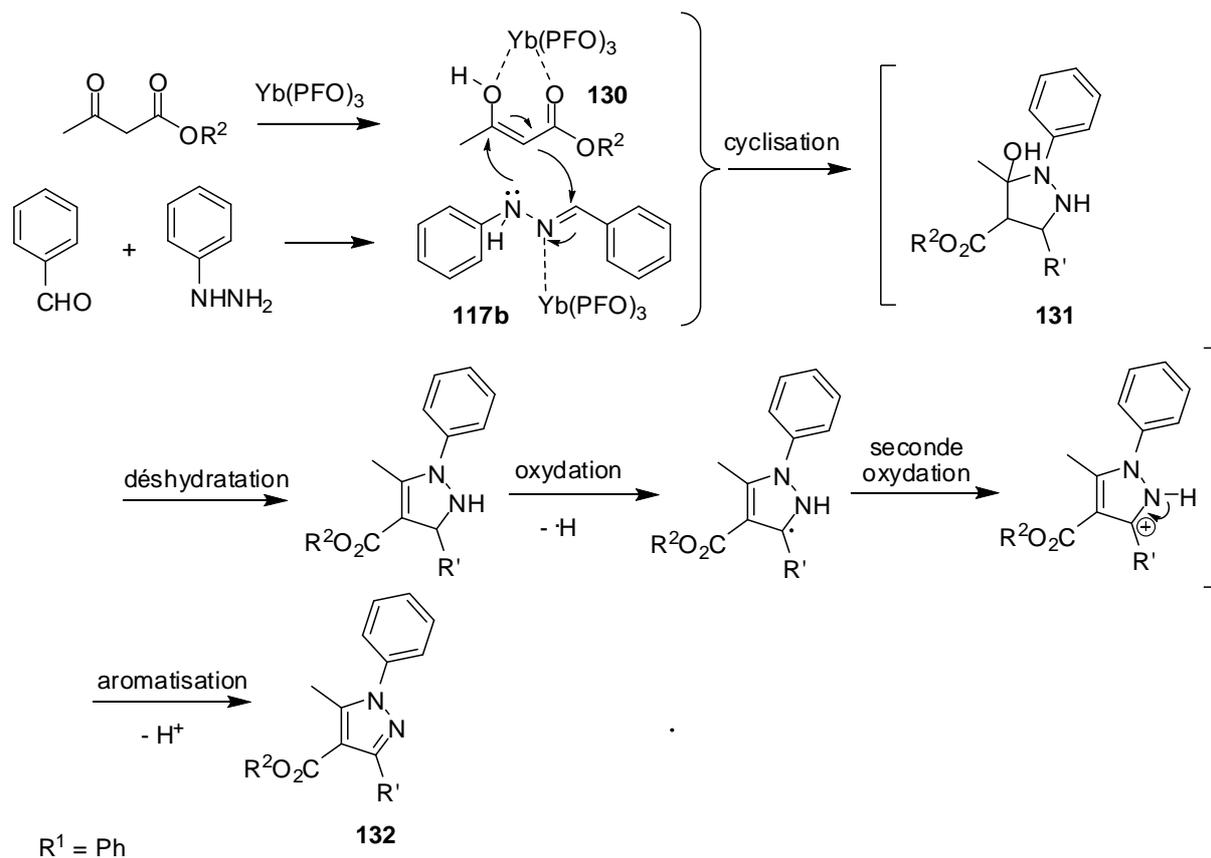


Schéma 52

#### I.3.4. Formation *in situ* de composés diazo :

L'équipe d'Aggarwal a développé un procédé multicomposants dans lequel des dérivés diazo **133** sont générés *in situ*, à partir de divers aldéhydes et de tosylhydrazine, limitant ainsi les risques liés à l'isolation de ces composés. Ceux-ci sont ensuite mis en jeu dans une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire (Schéma 53).<sup>46</sup>

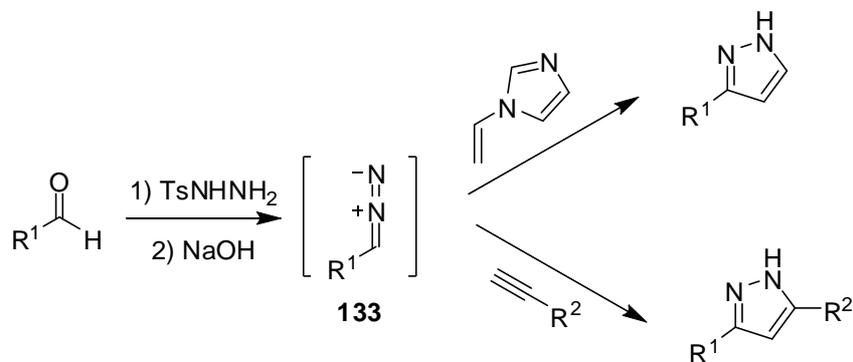


Schéma 53

<sup>46</sup> V. K. Aggarwal, J. de Vicente, R V. Bonnert, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 5381.

#### **I.4. Bilan de l'étude bibliographique :**

Nous avons vu dans ce chapitre que plusieurs méthodes sont déjà connues pour préparer des pyrazoles substitués par des groupements aromatiques ou hétéroaromatiques.

Pour chaque méthode exposée, on peut effectuer une comparaison entre les avantages et les inconvénients de celle-ci vis-à-vis des objectifs que nous souhaitons atteindre.

- **Cyclocondensation avec l'hydrazine** : Cette méthode développée par Knorr au début du siècle dernier possède de nombreuses variantes. Bien que très courte, cette voie de synthèse possède l'inconvénient d'être non convergente, ce qui la rend difficilement applicable à la synthèse de nombreux analogues.
- **Cyclisation 1,3-dipolaire entre un alcyne et le diazométhane** : Cette méthode permet là aussi un accès rapide à une grande variété de pyrazoles malgré le manque de convergence. Cette voie d'accès requiert l'utilisation de composés diazo réputés pour leur explosivité ce qui en fait un inconvénient majeur.
- **Cycloaddition de type [3+2] (sydnone, nitrilimine, tétrazole)** : Ces méthodes permettent l'accès rapide à de nombreux pyrazoles substitués mais de manière peu convergente.
- **Réactions multicomposants** : cette méthode permet l'accès rapide à une très grande variété de composés de manière convergente. Le problème majeur de ce type de réactions réside dans le fait qu'elles nécessitent une mise au point complexe et sont susceptibles d'être davantage substrats dépendantes.

Toutes les méthodes présentées permettent un accès rapide au noyau pyrazole mais présentent un manque de convergence puisque la diversification est apportée par les synthons de départ. Comme nous le verrons, elles peuvent néanmoins s'avérer intéressantes pour l'élaboration de pyrazoles polyfonctionnels susceptibles d'être utilisés comme « scaffold » pour préparer de larges séries de composés analogues, par exemple, via l'installation de divers noyaux (hétéro)aromatiques par couplages croisés successifs.

## II. Aperçu bibliographique portant sur la synthèse de pyrazoles fonctionnalisés.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, de nombreuses méthodes existent pour accéder aux pyrazoles substitués, mais très peu d'entre elles sont convergentes et elles nécessitent souvent la synthèse de nombreux composés de départ fonctionnalisés pour introduire la diversification. Dans ce chapitre, nous allons nous intéresser aux précédents de la littérature qui concernent la formation de pyrazoles fonctionnalisés susceptibles d'être utilisés comme « scaffolds » pour la synthèse de pyrazoles polysubstitués de manière convergente.

Une première catégorie de méthodes concerne des transformations effectuées sur le noyau pyrazole déjà formé. Elles font appel à des réactions de métallation ou d'halogénéation (ou formation de composés apparentés). Dans la deuxième catégorie, l'espèce réactive est formée au cours de la construction de cycle.

### II.1. Fonctionnalisation directe du noyau pyrazole

De manière générale, les réactions de substitution nucléophiles sont orientées sur la position C5 du cycle pyrazole, la plus acide, rendant la fonctionnalisation de cette position relativement aisée. La fonctionnalisation de la position C3 par déprotonation est plus problématique. Cependant, elle peut être rendue possible par migration du groupement protecteur de l'azote et ainsi le carbone en position C3 devient C5. Enfin la position C4 est accessible aux substitutions électrophiles.

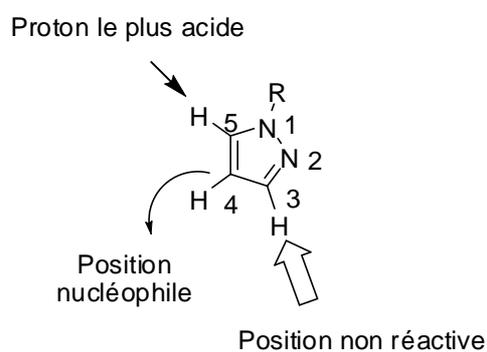


Figure 6

### II.1.1. Métallation :

La métallation permet d'accéder à des pyrazoles fonctionnels stables tels que les esters pyrazolylboroniques, les halopyrazoles ou les pyrazolylstannanes, mais également à des espèces plus réactives telles que les zinciques.

#### II.1.1.1. Déprotométallation :

La déprotométallation du noyau pyrazole a lieu préférentiellement en position C5.<sup>47</sup> La position C3 est moins réactive du fait de la présence du doublet libre de l'azote en position  $\alpha$  qui ne participe pas à l'aromaticité du cycle. La présence de ce doublet déstabilise l'anion en position C3. Une étude relative de l'échange hydrogène-deutérium réalisée en milieu basique sur le *N*-méthylpyrazole confirme l'effet de la paire d'électrons libres. Une approximation de la réactivité des positions C3, C4 et C5 du pyrazole a été donnée en étudiant les rapports d'échange dans le MeOD-NaOMe à 139°C. L'étude montre que la position C5 est 1500 fois plus réactive que la position C3 et environ 750 fois plus réactive que la position C4.<sup>48</sup>

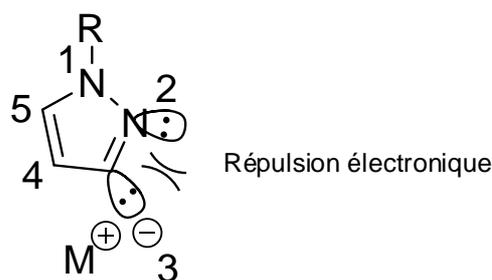


Figure 7

#### ▪ Métallation en position C-5 par les alkyllithiums

Les réactions de lithiation sont très utilisées pour la borylation du noyau pyrazole. Par exemple, Rault et collaborateurs présentent la synthèse d'esters pyrazolylboroniques **134** dont l'azote est protégé par un groupement SEM ou THP avec d'excellents rendements (Schéma 54).<sup>49</sup>

<sup>47</sup> M. R. Grimmet, B. Iddon, *Heterocycles*, **1994**, 37, 2087.

<sup>48</sup> M. L. Kohn, *Diss. Abstr. Int.B*, **1972**, 33, 89.

<sup>49</sup> N. Primas, A. Bouillon, S. Rault, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 8121.

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole

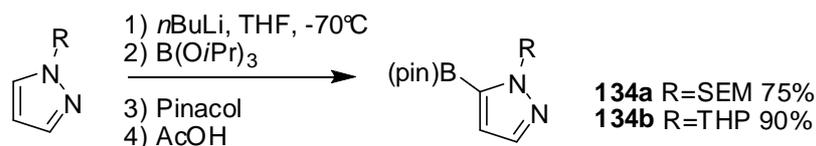


Schéma 54

D'autres applications sont également envisageables. Ainsi, Cottineau et Chenault ont montré que l'ajout d'un électrophile tel qu'un dihalogène, ou encore le chlorure de zinc, le borate de triisopropyle ou le chlorure de tributylstannane, sur le pyrazole lithié **135**, pouvait permettre d'accéder à diverses espèces **136** utilisables dans les réactions de couplages organopalladiés de type Suzuki-Miyaura, Negishi ou Heck (Schéma 55).<sup>50</sup>

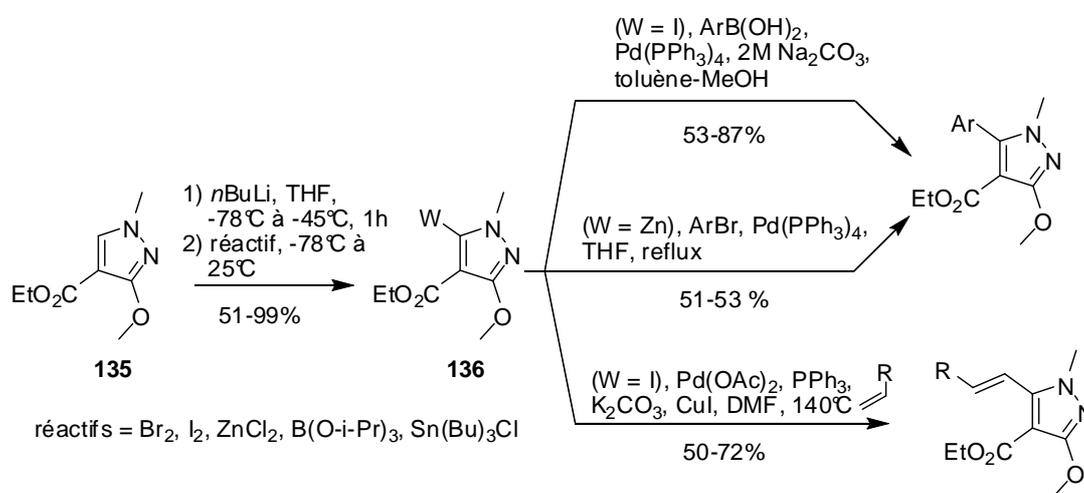


Schéma 55

### ▪ Méallation en position C-3 par migration du groupement protecteur

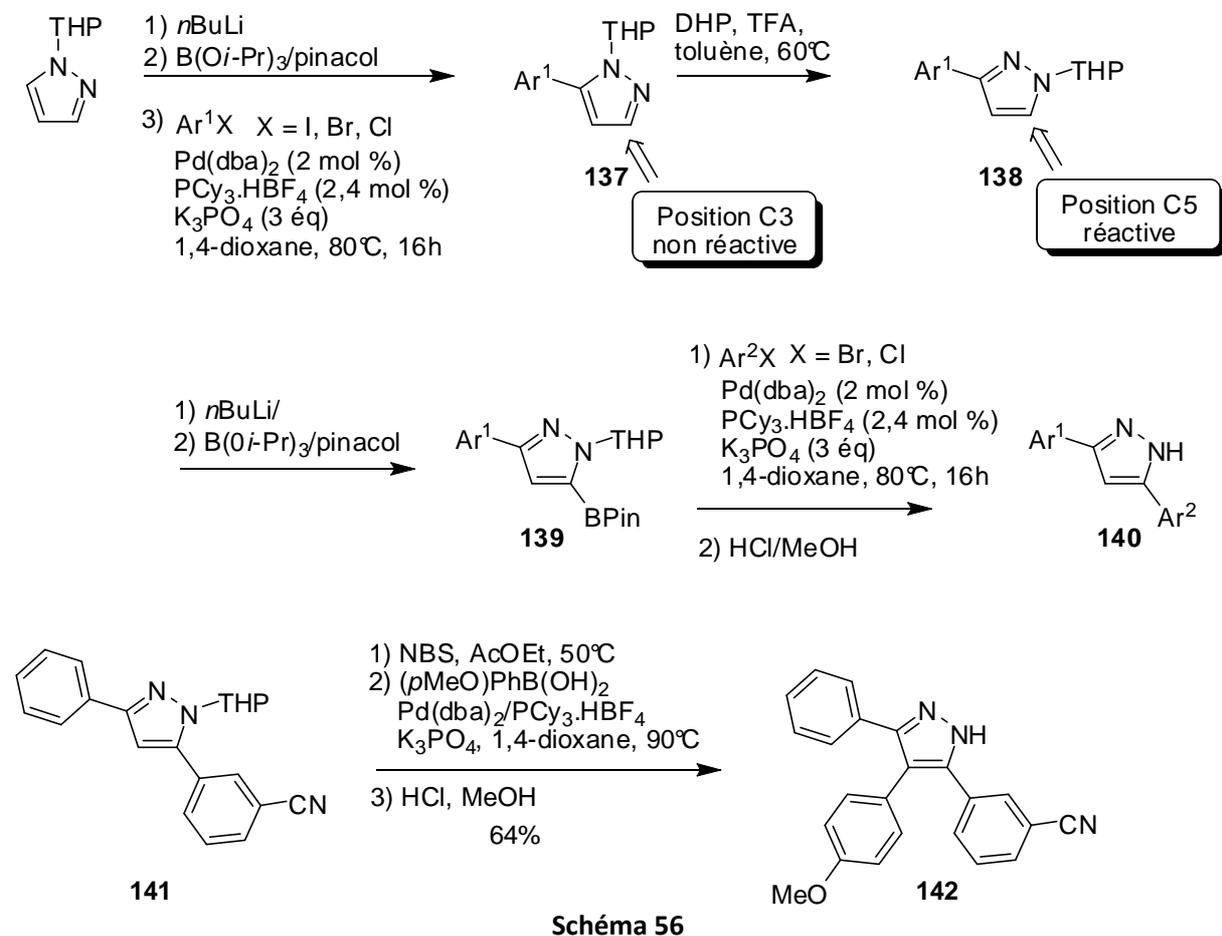
Comme nous l'avons déjà mentionné, une manière simple mais relativement longue de fonctionnaliser la position C3 du noyau pyrazole consiste en une migration du groupement protecteur de l'azote. Ainsi, en 2008, la société Merck propose une méthode permettant d'effectuer des arylations successives du noyau pyrazole sur les positions C3 puis C5, *via* la migration du groupement THP utilisé comme groupement orienteur de la lithiation.<sup>51</sup> Une séquence réactionnelle mettant en jeu une étape de lithiation/borylation, suivie d'un couplage croisé permet d'accéder aux 5-arylpzazoles **137**. Une migration du groupement THP est ensuite réalisée par simple déprotection/reprotection *in situ*, transformant ainsi la position C3 en position C5. La même séquence que précédemment permet l'accès aux 3,5-diarylpzazoles **140**. La position C4 du pyrazole

<sup>50</sup> B. Cottineau, J. Chenault, *Synlett*, **2002**, 769.

<sup>51</sup> M. McLaughlin, K. Marcantonio, C. Chen, I. W. Davies, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 4309.

## Chapitre 1 – Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole

**141** peut également être fonctionnalisée au moyen d'un couplage de Suzuki après halogénéation (Schéma 55)

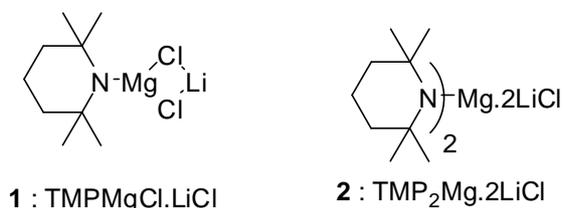
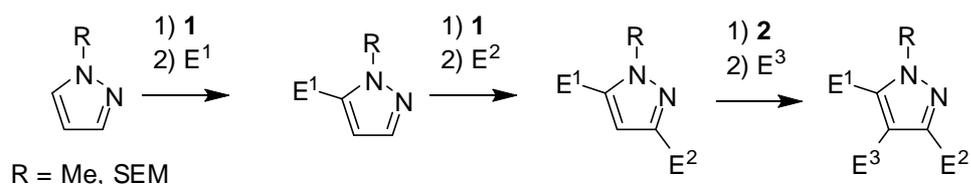


### ▪ Méallation en position C-5 et C-3 par les organomagnésiens

Très récemment, une méthode permettant la métallation et la fonctionnalisation sélective et successive des positions C5, C3 puis C4 du noyau pyrazole a été développée par le groupe de Knochel.<sup>52</sup> Cette méthode repose sur l'utilisation de TMPMgCl.LiCl ou de TMP<sub>2</sub>Mg.2LiCl à température ambiante pour accéder à des pyrazoles magnésiés qui seront ensuite piégés par divers électrophiles (Schéma 57).

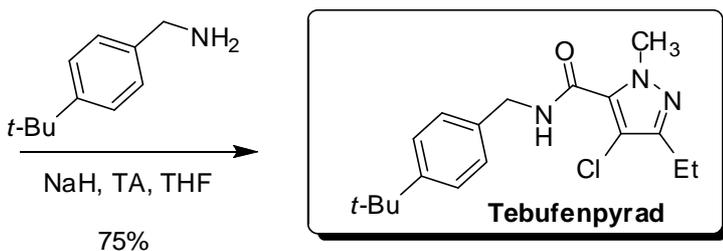
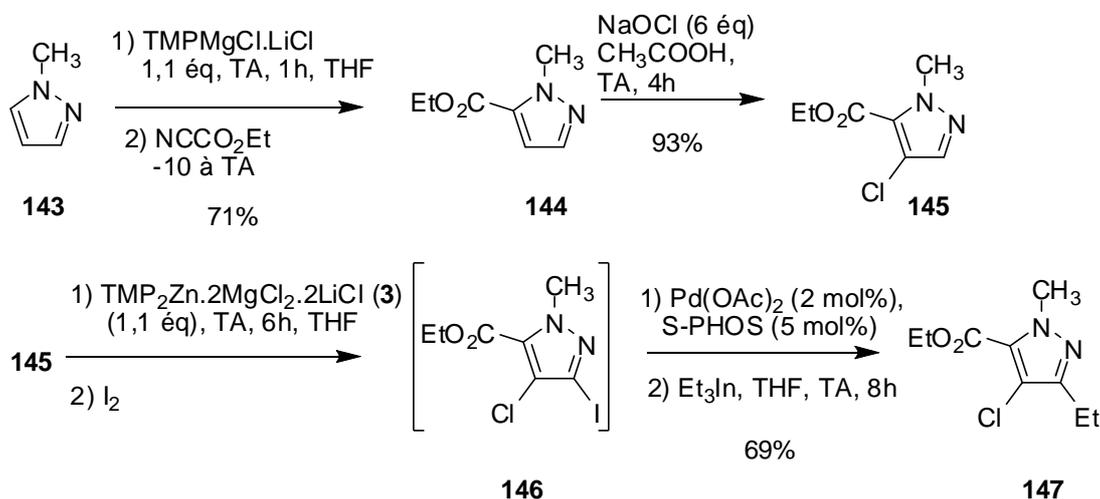
<sup>52</sup> C. Despotopoulou, L. Klier, P. Knochel, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3326.

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole



**Schéma 57**

Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse d'un acaricide, le Tebufenpyrad (Schéma 58). Ainsi, le méthylpyrazole **143** mis en présence de TMPMgCl.LiCl puis de NCCO<sub>2</sub>Et fournit l'ester **144** qui est ensuite chloré en position C4 avec un excellent rendement. Cette chloration active la position C3 du pyrazole, permettant ainsi une nouvelle métallation suivie d'une iodation. Le 4-chloro-3-iodopyrazole **146** obtenu n'est pas isolé mais est engagé directement dans une réaction de couplage croisé palladocatalysée permettant d'introduire le groupement éthyle par l'utilisation de triéthylindium. Le Tebufenpyrad est isolé après traitement de l'intermédiaire **147** par la 4-tert-butylbenzylamine en milieu basique.



**Schéma 58**

▪ **Métallation des *N*-hydroxypyrazoles: un cas particulier :**

Le groupe de Begtrup s'est intéressé à la C3-(Hétéro)arylation de 1-*N*-hydroxypyrazoles **148** (Schéma 59). Il a été montré qu'une réaction de benzylation permet de générer des 2-benzylpyrazole-1-oxydes **149** dans lesquelles la position C3 est rendue sensible aux attaques électrophiles et autorise ainsi la bromation de cette position en milieu basique. Les 3-bromo-2-*p*-méthoxybenzylpyrazole-1-oxydes **150** ainsi obtenus peuvent être métallés par échange halogène /métal et subir un couplage de Negishi avec d'excellents rendements. Les 3-aryl-2-*p*-méthoxybenzylpyrazole-1-oxydes **151** ont ensuite été déprotégés en milieu acide avec de bons rendements.<sup>53</sup>

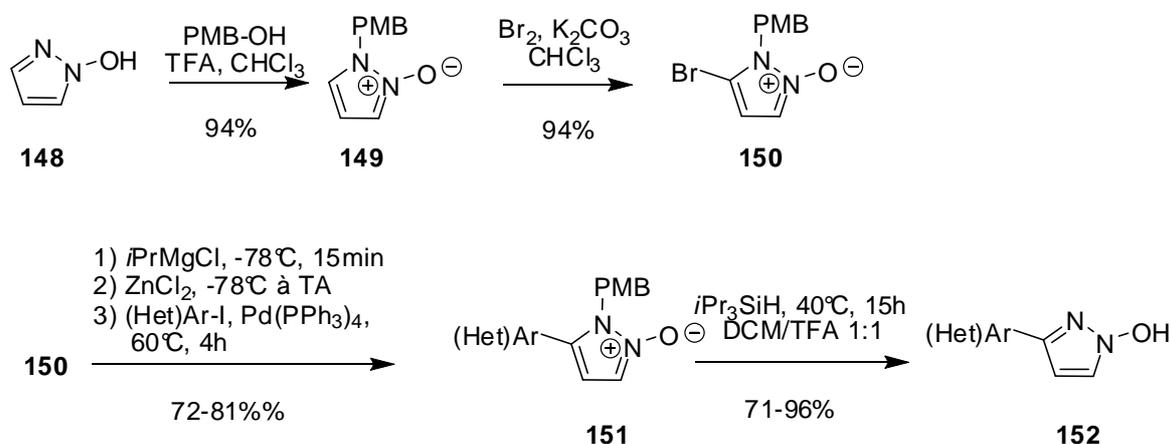


Schéma 59

Cette méthodologie a ensuite été appliquée par les mêmes auteurs à la synthèse des 3,5-diarylpypyrazole-1-oxydes **154** et 3,4,5-triarylpypyrazole-1-oxydes **157** (Schéma 60).<sup>54</sup> La métallation des 3-bromo-2-*p*-méthoxybenzylpyrazole-1-oxydes **150** par le LDA a lieu en position C5 et est suivie de la formation de l'organozincique qui est ensuite couplé avec divers halogénures aromatiques. Le composé **153** subit la même réaction, l'échange halogène métal a lieu en position C3 et est également suivi d'un couplage de Negishi pour donner le pyrazole 154. Les *N*-oxyypyrazoles trisubstitués en position 3, 4 et 5 peuvent également être obtenus par cette méthode. Le composé **154** est halogéné en présence de *N*-bromosuccinimide avec un rendement de 98% et subit ensuite une réaction de métallation par *i*PrMgCl puis une transmétallation en position 5 suivie d'un couplage de Negishi. Le 4-bromo-1-*N*-oxyypyrazole **156** résultant est ensuite engagé dans un couplage de type Suzuki-Miyaura ou dans un couplage de type Negishi après une réaction de métallation et de transmétallation.

<sup>53</sup> J. Eskildsen, J. Kristensen, P. Vedsø, M. Begtrup, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 8654.

<sup>54</sup> A. Sif Paulson, J. Eskildsen, P. Vedsø, M. Begtrup, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3904.

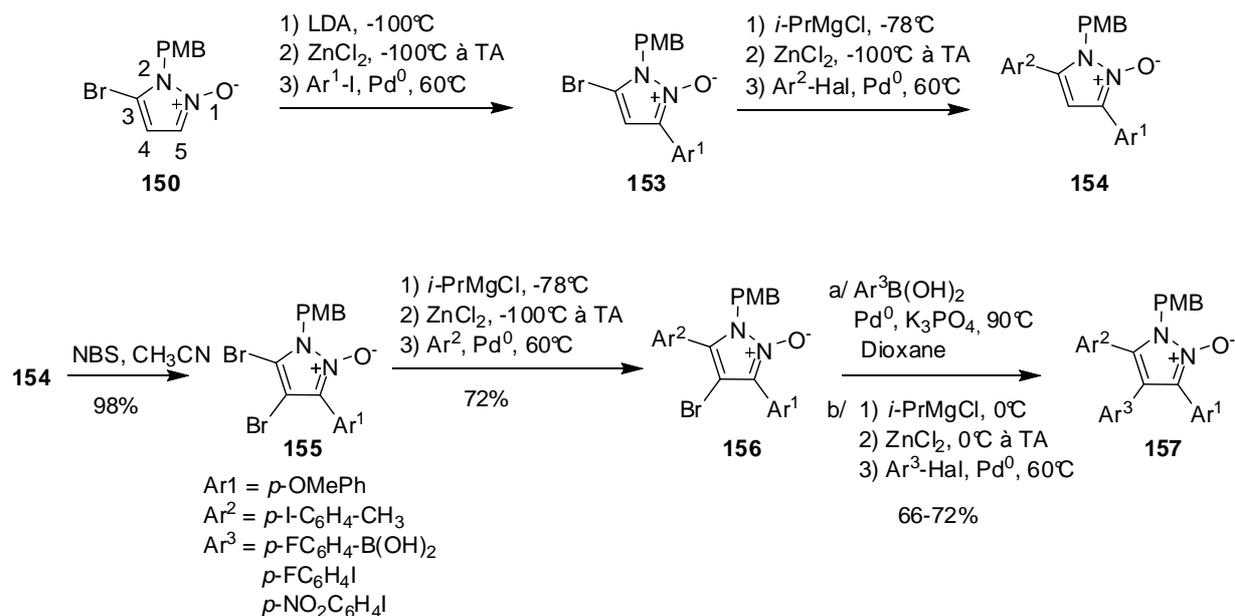


Schéma 60

Le groupement protecteur *p*-méthoxybenzyle des *N*-1-oxypyrazoles **154** et **157** peut ensuite être enlevé en présence de TFA et de triisopropylsilane pour donner des *N*-1-oxypyrazoles **158** et **159** avec des rendements allant de 69% à 84% (Schéma 61).

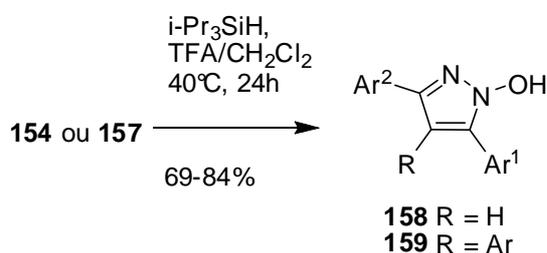


Schéma 61

### II.1.1.2. Métallation par échange halogène-métal :

La métallation en position C3 et C5 par échange halogène-métal est peu utilisée car elle nécessite la préparation de précurseurs halogénés relativement difficile d'accès (voir § II.2). Très récemment, le groupe d'Harrity a décrit la préparation de l'ester pyrazolylboronique **161** à partir du 5-iodopyrazole **160** par échange lithium-iodure suivie de l'addition *in situ* d'isopropoxy-pinacol borane.<sup>55</sup> Cet ester boronique, mis en présence d'azote de sodium et de quantités catalytiques de CuSO<sub>4</sub> puis d'un alcyne terminal, permet l'obtention du composé bis-hétéroaromatique **162** correspondant avec d'excellents rendements (Schéma 61).

<sup>55</sup> D. L. Browne, J. B. Taylor, A. Plant, J. P. A. Harrity, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 984.

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole

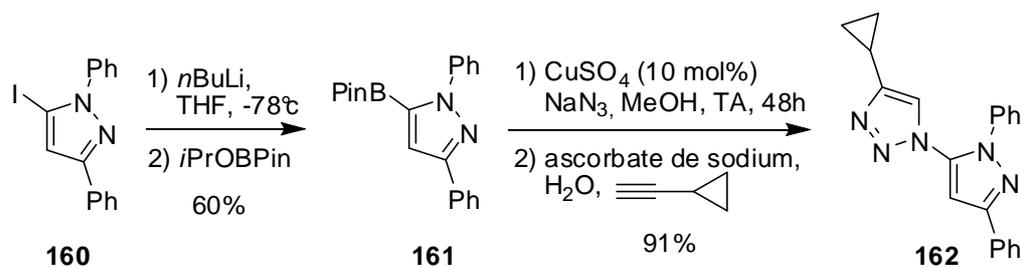


Schéma 62

En 2009, l'équipe de Zhou décrit la préparation de l'ester boronique **164**, à partir d'un 4-halogéno-pyrazole **163**, comme précurseur d'inhibiteurs de kinases (Janus Kinases).<sup>56</sup> L'échange halogène-métal a lieu en présence de chlorure d'isopropylmagnésium et est suivi d'un traitement par un alcoxy-pinacol borane. L'ester boronique **164** obtenu est alors engagé dans une réaction de couplage de type Suzuki-Miyaura avec divers chlorures hétéroaryliques et les pyrazoles **165** sont ensuite déprotégés *in situ* (Schéma 63).

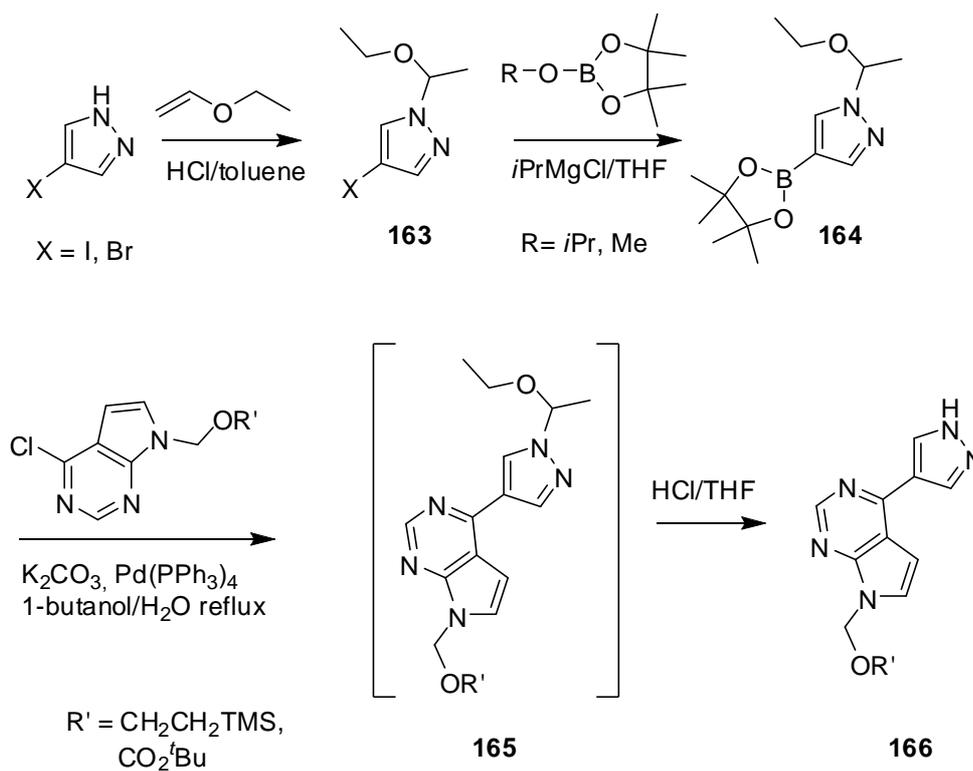


Schéma 63

<sup>56</sup> Q. Lin, D. Meloni, Y. Pan, M. Xia, J. Rodgers, S. Shepard, M. Li, L. Galya, B. Metcalf, T.-Y. Yue, P. Liu, J. Zhou, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1999.

### II.1.2. Halogénations.

Comme nous l'avons rappelé précédemment, la position C4 du noyau pyrazole est sensible aux attaques électrophiles et est donc halogénée facilement en présence de réactifs de type *N*-halogénosuccinimide<sup>57</sup> ou de dihalogènes<sup>58</sup>. La position C5 peut, quant à elle, être halogénée par une méthode déjà illustrée ci-dessus, c'est à dire via échange proton-lithium et ajout in situ d'un électrophile halogéné. Toutefois, les rendements obtenus restent souvent modestes.<sup>59,60</sup> Une autre méthode, indirecte, proposée par le groupe de Begtrup consiste en l'activation de l'atome d'azote sous la forme d'un *N*-oxyypyrazole. De manière intéressante, le procédé d'halogénéation mettant en jeu l'oxytrihalogénure de phosphore fournit directement le composé halogéné. Toutefois, cette dernière méthode n'a pas été à notre connaissance réutilisée depuis (Schéma 64).<sup>61</sup>

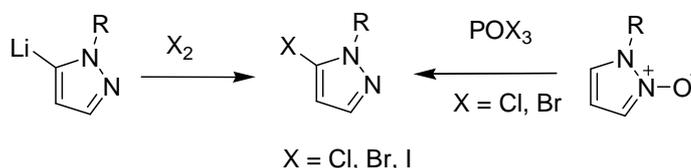


Schéma 64

Il est à noter qu'aucune méthode générale ne permet l'halogénéation directe et sélective du noyau pyrazole en position C-3. Les méthodes alternatives les plus utilisées passent par l'halogénéation de 3-aminopyrazoles (via la réaction de Sandmeyer) ou de 3-pyrazolones (voir §II.1).

### II.1.3. Réactions d'activation des liaisons C-H

En 2009, le groupe de Sames propose l'utilisation de réactions d'activation des liaisons C-H des positions C3 et C5 du noyau pyrazole comme méthode rapide d'arylation de ce noyau, évitant ainsi la pré-installation de fonctions réactives requises dans les couplages croisés (Schéma 65).

<sup>57</sup> (a) M. M. Kim, R. T. Ruck, D. Zhao, M. A. Huffman, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 4026. (b) Z.-G. Zhao, Z.-X. Wang, *Synth. Commun.*, **2007**, 137.

<sup>58</sup> (a) P. R. Mullens, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 6783. (b) S. Basak, P. Hui, R. Chandrasekar, *Synthesis*, **2009**, 4042.

<sup>59</sup> J.-M. L'Helgoual'ch, A. Seggio, F. Chevallier, M. Yonehara, E. Jeanneau, M. Uchiyama, F. Mongin, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 177.

<sup>60</sup> F. Effenberger, A. Krebs, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4687. (b) : A. Heim-Riether, *Synthesis*, **2008**, 883.

<sup>61</sup> J. Eskildsen, P. Vedsø, M. Begtrup, *Synthesis*, **2001**, 1053.

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole

Toutefois, cette méthode n'est efficace que sur les pyrazoles déjà substitués en position C4 afin d'éviter l'obtention de mélange de composés mono-, di- et triarylés. Un premier groupement aryle est donc d'abord installé en position C4 par une bromation suivie d'un couplage de Suzuki pour conduire aux composés **167**. La première réaction de C-H activation se fait assez facilement sur la position C5 du pyrazole **168** avec une relativement bonne sélectivité. L'arylation de la position C3 s'est par contre avérée peu efficace et a nécessité la migration du groupement protecteur, le 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle (SEM), suivant le mécanisme détaillé Schéma 66. Il est également possible d'obtenir des pyrazoles *N*-substitués **170** en déprotégeant le groupement SEM après le deuxième couplage et en procédant à une alkylation sélective de l'azote.

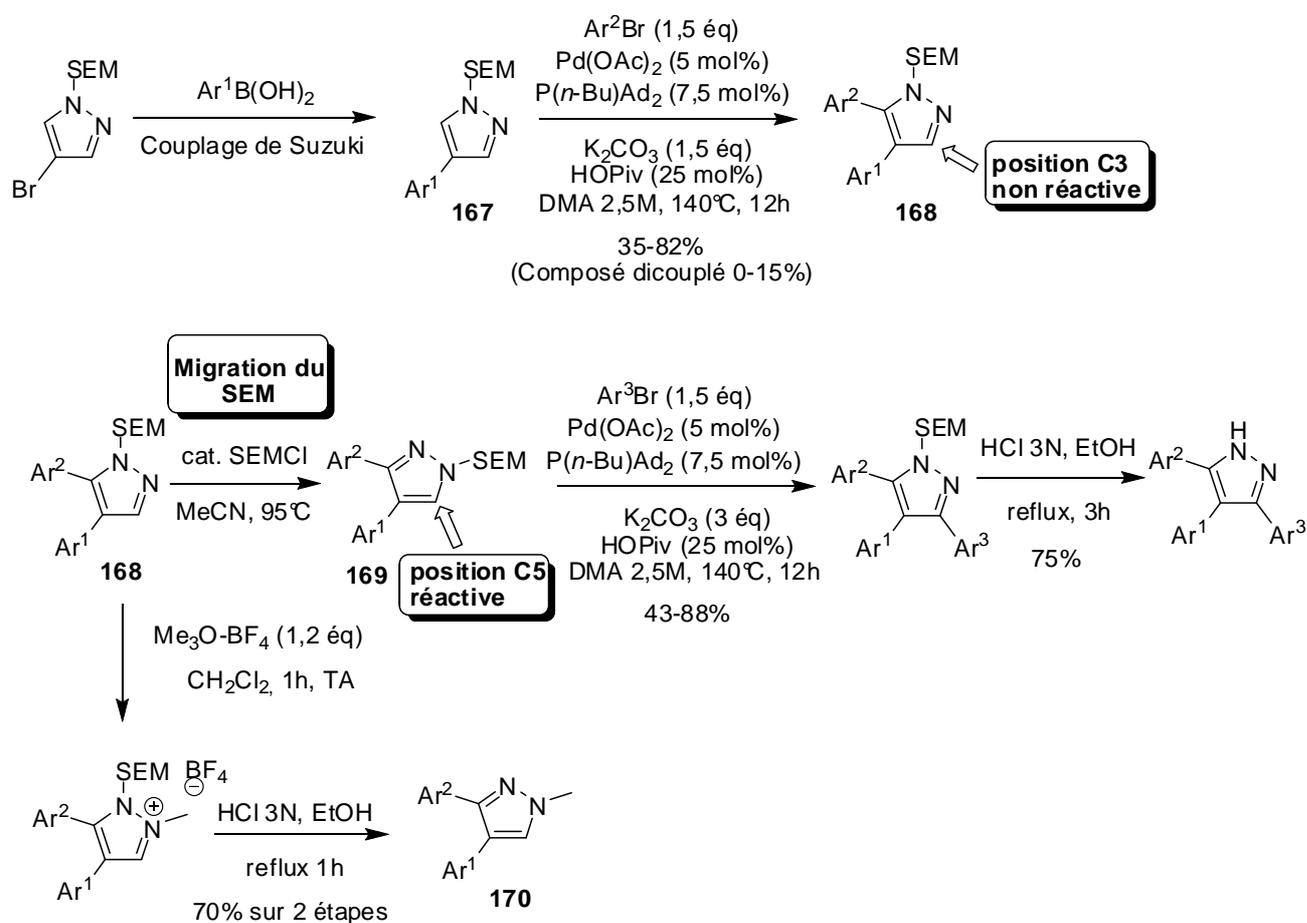


Schéma 65

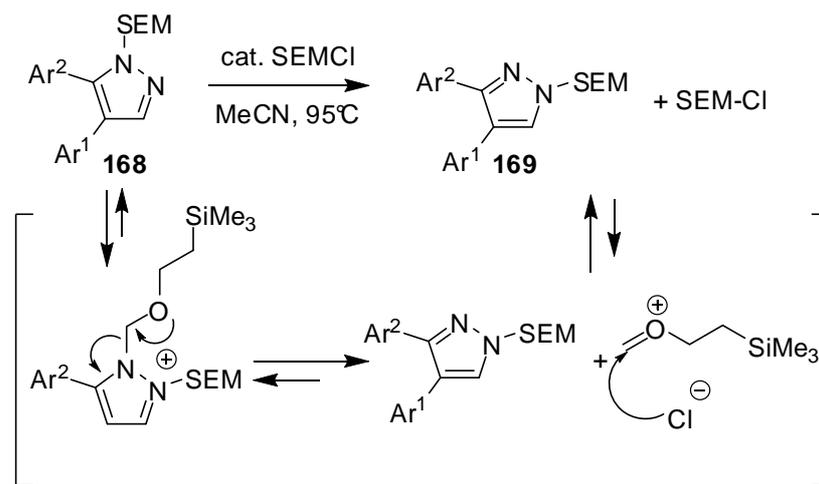


Schéma 66

## II.2. Fonctionnalisation par construction de cycle

### II.2.1. Par cyclocondensation d'hydrazines (ou d'hydrazones) sur des dérivés carbonylés

Les réactions de cyclocondensation d'hydrazines sur des dérivés carbonylés permettent l'accès à des 3(5)-pyrazolones ou des 3(5)-aminopyrazoles qui sont très utiles comme précurseurs de dérivés halogénés (Schéma 67). En effet les aminopyrazoles peuvent être aisément convertis en halogéno-pyrazoles correspondants via les réactions de diazotation. L'halogénéation des pyrazolones peut être réalisée en présence d'oxyhalogénure de phosphore. Elle permet également d'introduire une fonction aldéhyde en position C4 de manière concomitante par une réaction de Vilsmeier-Haack. Les pyrazolones sont également des précurseurs intéressants de triflates et composés apparentés. Ces différentes méthodes seront illustrées dans la suite de ce chapitre.

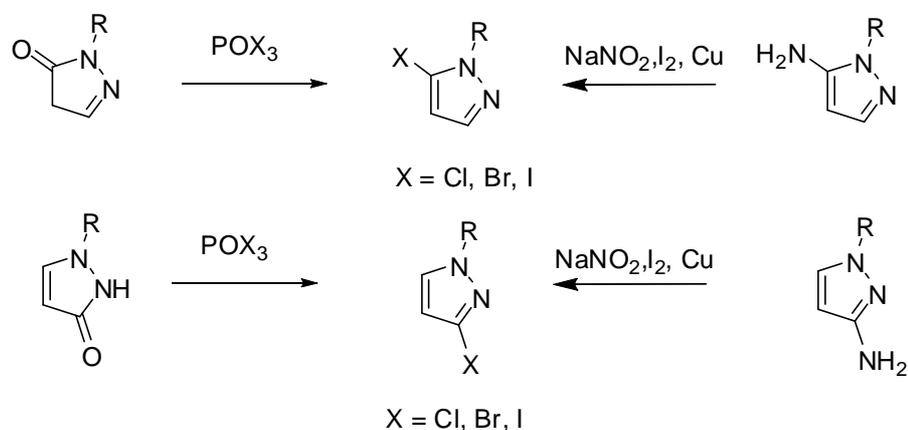


Schéma 67

▪ Accès aux halogéno-pyrazoles :

En 2002, Organ et Mayer ont voulu préparer une série d'analogues **172** du Celecoxib.<sup>62</sup> Les auteurs ont pour cela synthétisé les méthylsulfonate **171a** et diéthylphosphonate pyrazoles **171b** afin de réaliser des réactions de couplage avec divers acides boroniques. Toutefois, les différentes tentatives réalisées en présence de complexes de palladium ou de nickel ont échoué (Schéma 68).

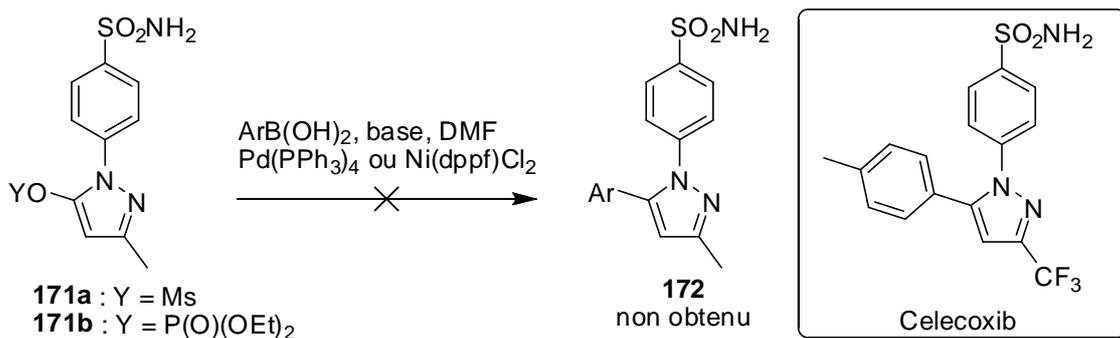
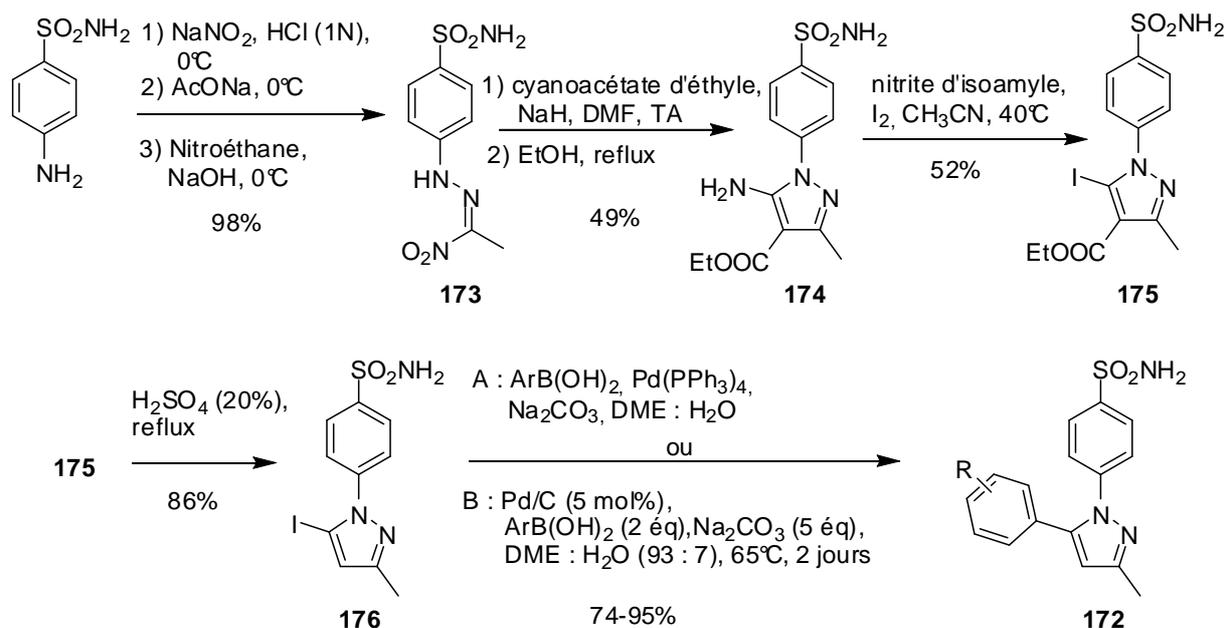


Schéma 68

Les auteurs ont donc décidé de synthétiser le précurseur iodé **175**. Pour cela, la nitrohydrazone **173** a été préparée en quantité importante avec un excellent rendement. Cette dernière a été alors mise en réaction avec le cyanoacétate d'éthyle pour conduire, après cyclisation, au pyrazole correspondant **174**. Le composé iodé **176** a été obtenu en deux étapes via une réaction de type Sandmeyer suivie d'une décarboxylation. Les réactions de couplage de Suzuki ont ensuite été réalisées avec d'excellents rendements allant de 74 à 95% (Tableau 2).

<sup>62</sup> : M. G. Organ, S. Mayer, *J. Comb. Chem.*, **2003**, 5, 118.

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole



Entrée	R	Méthode	Rendements
<b>172</b>			
1	4-Ac	A	85
2	4-Ac	B	89
3	4-OMe	B	95
4	2-Me	B	74
5	3-Me	B	85
6	4-Me	B	84
7	H	B	87
8	2-F	B	91
9	3-F	B	88
10	4-F	B	93

Tableau 2

En 2000, Zhang et collaborateurs présentent la synthèse d'antagonistes du récepteur ETA et ETB de l'andothéline.<sup>63</sup> Ils synthétisent pour cela le 3-bromopyrazole **178** par réaction de la 3-pyrazolone **177** avec l'oxybromure de phosphore (V) et réalisent ensuite des couplages de Suzuki-Miyaura avec des rendements allant de 55 à 82%. Des couplages de Stille ont également été réalisés sur le composé **179** avec de bons rendements (Schéma 69).

<sup>63</sup> J. Zhang, S. Didierlaurent, M. Fortin, D. Lefrançois, E. Uridat, J.-P. Vevert, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 2575.

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole

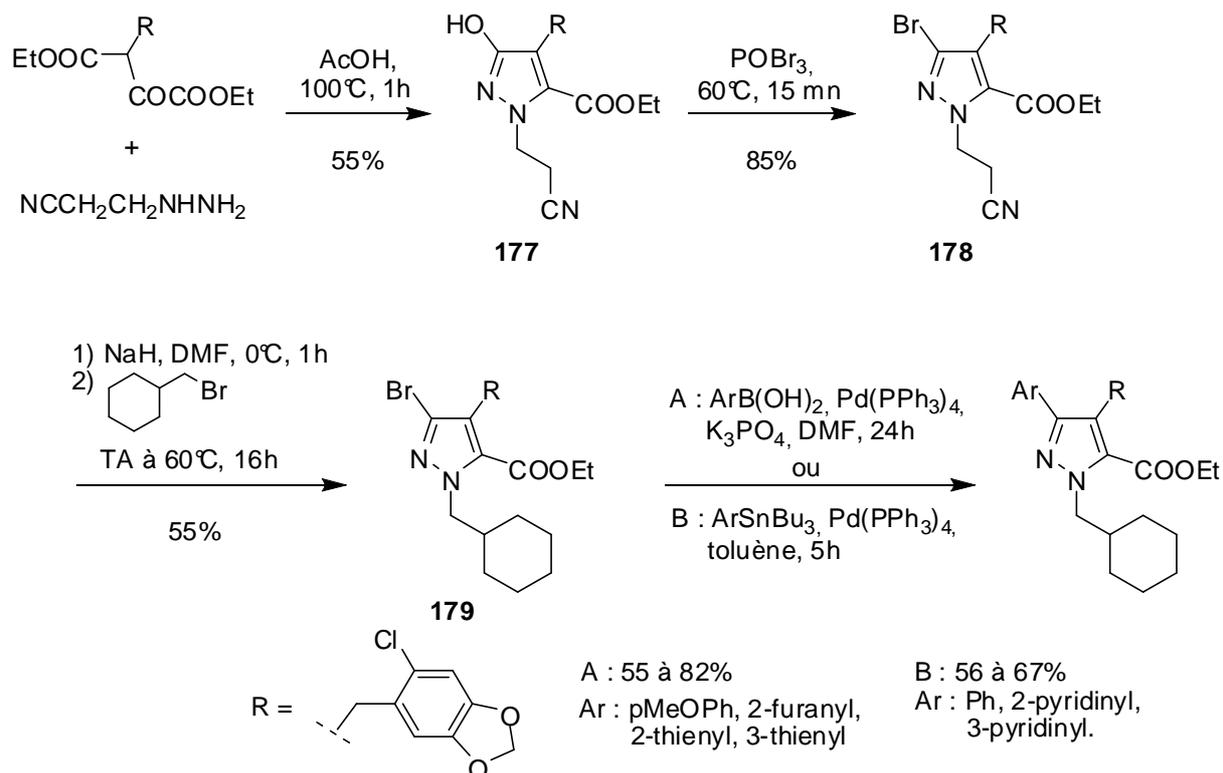


Schéma 69

Comme illustré dans l'exemple suivant (Schéma 70), les 5-pyrazolones **181** peuvent également être obtenues par cyclocondensation d'hydrazines sur des  $\beta$ -cétoesters **180** puis subir une réaction de bromation par le tribromure de bore. Des couplages de type Sonogashira ont été réalisés sur le 5-bromopyrazole **182** en présence de bromure de cuivre et de  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  dans la triéthylamine pour conduire aux alcynylpyrazoles correspondants **183** avec des rendements allant de 65 à 85%.<sup>64</sup>

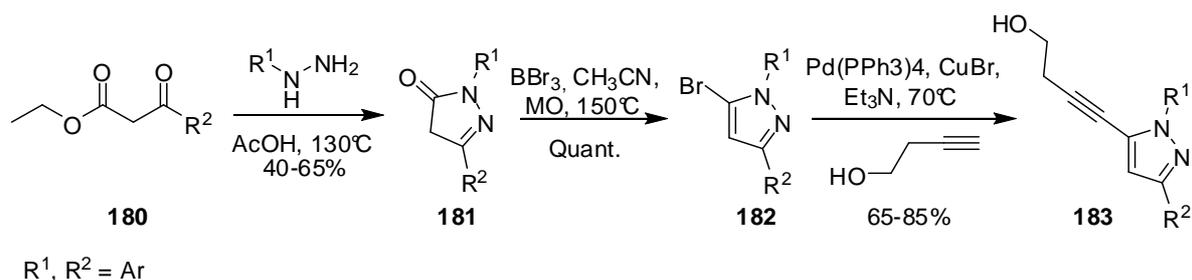


Schéma 70

<sup>64</sup> A. B. Pinkerton, D. Huang, R. V. Cube, J. H. Hutchinson, M. Struthers, J. M. Ayala, P. P. Vicario, S. R. Patel, T. Wisniewski, J. A. DeMartino, J.-M. Vernier, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 807.

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole

Pour la première fois, en 2007, le groupe Pfizer utilise des pyrazoles chlorés en position C5 pour intégrer divers groupements aryliques par des couplages de types Suzuki-Miyaura (Schéma 71).<sup>65</sup> Ces 5-chloropyrazoles **185** sont issus d'une réaction d'halogéno-formylation de type Vilsmeier-Haack sur les 5-pyrazolones **184**.

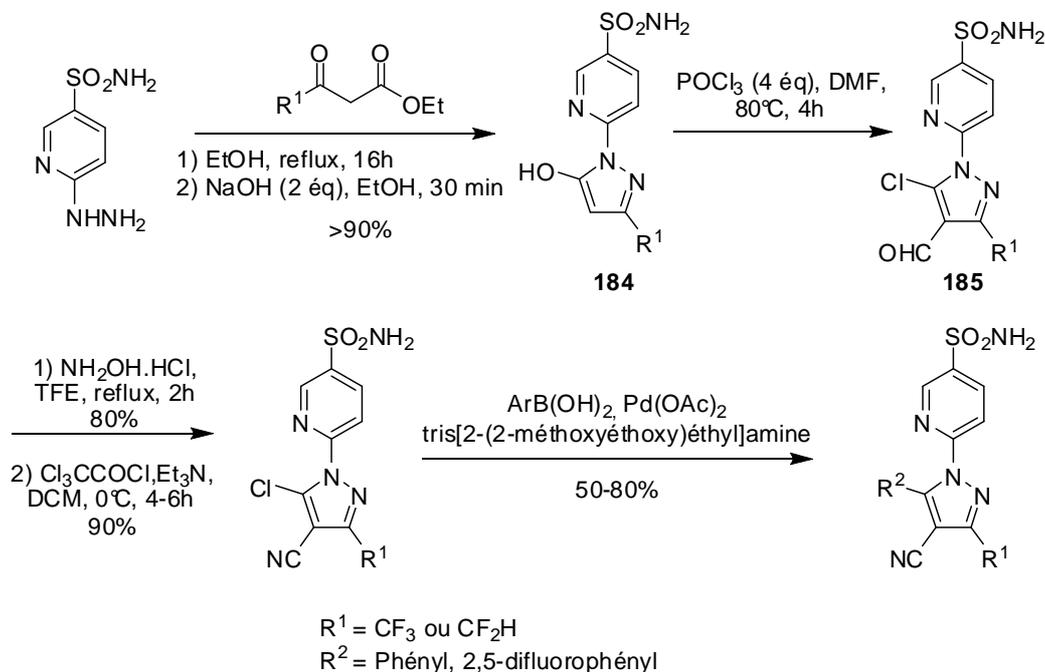


Schéma 71

### ▪ Accès aux trifluorométhylsulfonylpyrazoles et composés apparentés :

Les trifluorométhylsulfonylpyrazoles sont les composés les plus couramment utilisés pour effectuer des couplages de type Suzuki-Miyaura<sup>66</sup> car ils sont très facilement accessibles à partir des pyrazolones correspondantes.<sup>67</sup>

En 2005, la société Johnson & Johnson publie la synthèse de pyrazoles fonctionnalisés en position C5 par un groupement triflate **187**.<sup>68</sup> Ces derniers sont obtenus par traitement des pyrazolones **186** avec le *N*-phényltrifluorométhanesulfonimide en présence de la base de Hunigs, puis engagés dans des couplage de type Suzuki en présence de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  et de  $\text{K}_3\text{PO}_4$  dans le 1,4-dioxane. Les produits couplés **188** sont isolés avec d'excellents rendements allant de 71% à 92%.

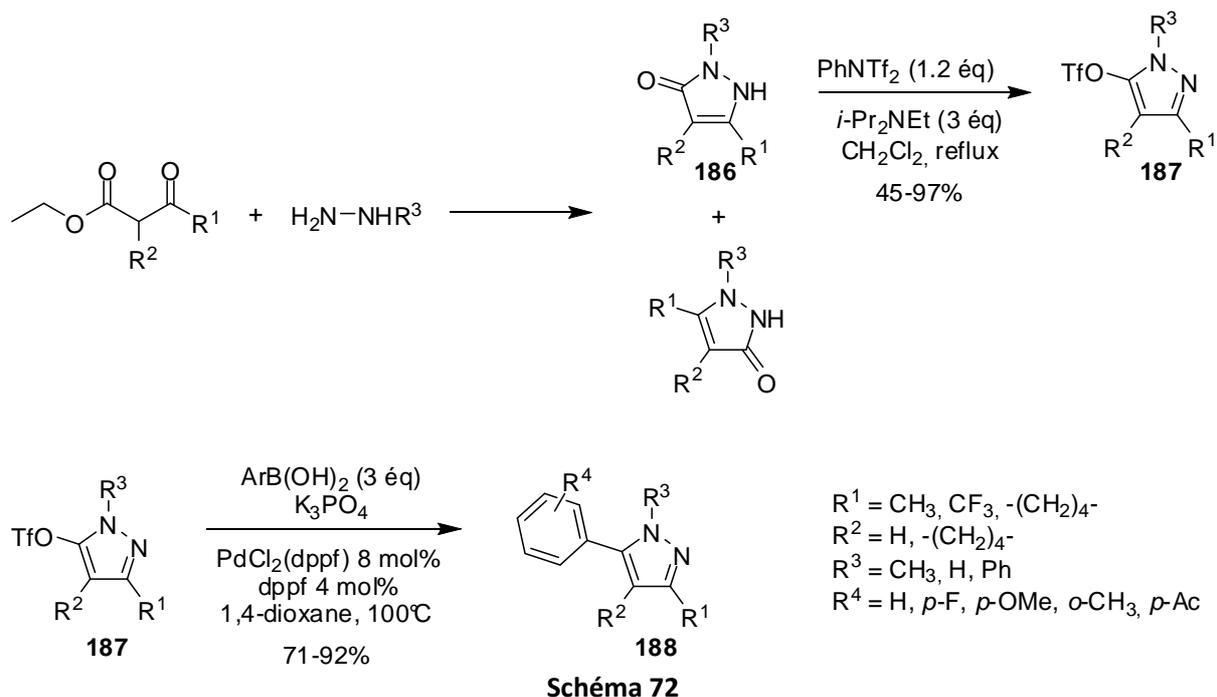
<sup>65</sup> (a) : S. M. Sakya, B. Rast, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 7629. (b) : S.M. Sakya, X. Hou, M.L. Minich, B. Rast, A. Shavnya, K.M.L. Demello, H. Cheng, J. Li, B.H. Jaynes, D.W. Mann, C.F. Petras, S.B. Seibel and M.L. Haven, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 1067.

<sup>66</sup> O. Dirat, A. Clipson, J. M. Elliott, S. Garrett, A. B. Jones, M. Reader, D. Shaw, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 1729.

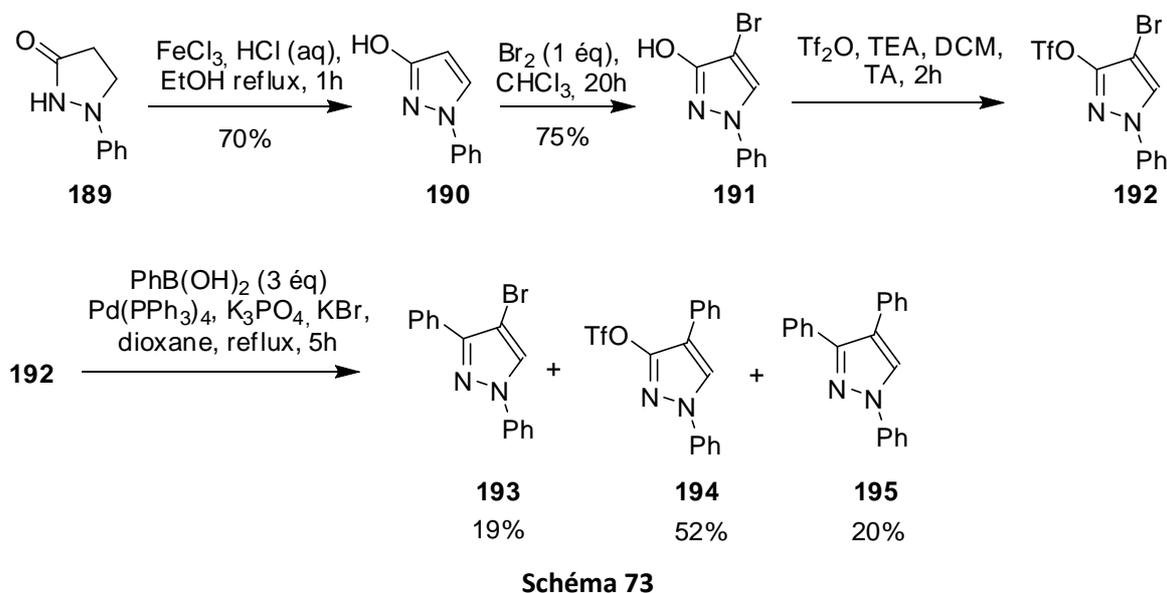
<sup>67</sup> P. S. Dragovich, T. M. Bertolini, B. K. Ayida, L-S. Li, D. E. Murphy, F. Ruebsam, Z. Sun, Y. Zhou, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1154.

<sup>68</sup> C. A. Dvorak, D. A. Rudolph, S. Ma, N. I. Carruthers, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4188.

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole



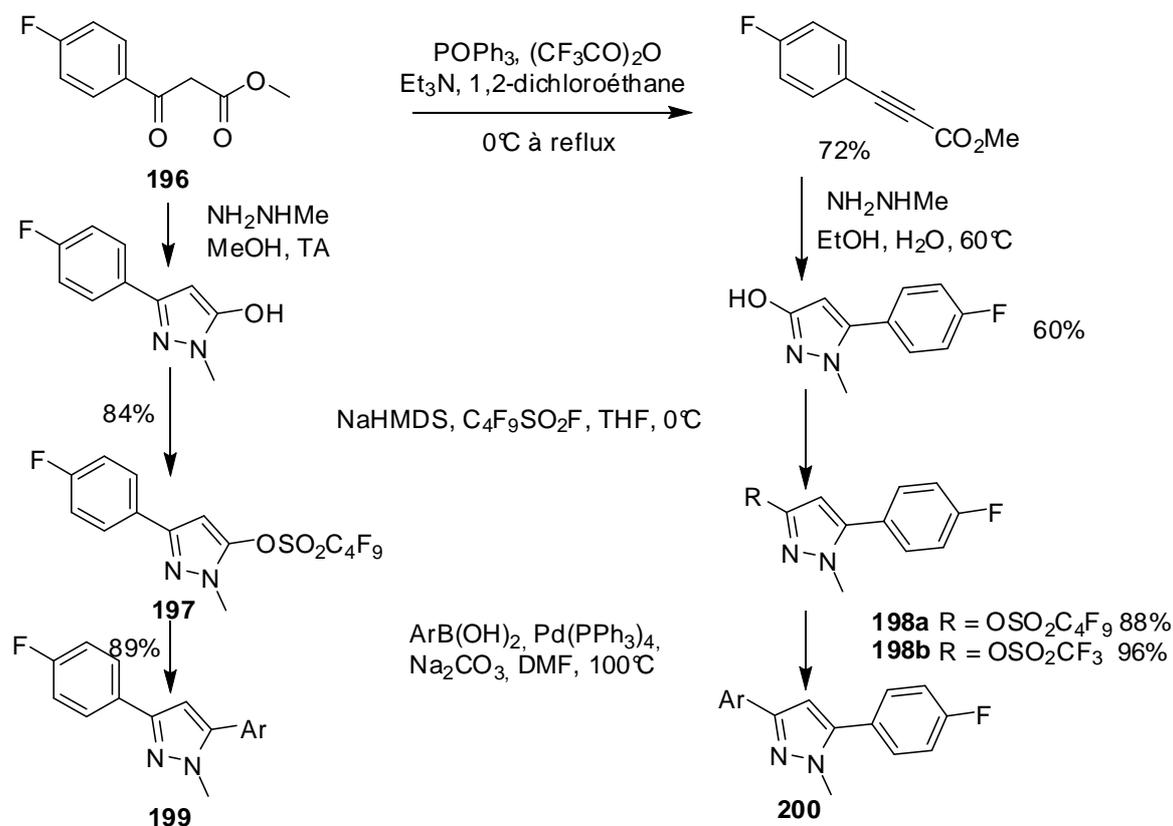
La synthèse d'un 4-bromo-5-trifluorométhylsulfonypyrazole **192**, obtenu en 3 étapes à partir de la 1-phénylpyrazolidin-3-one **189**, a été publiée en 2009.<sup>69</sup> Les réactions de couplage réalisées sur ce composé se sont avérées non sélectives et ont conduit à un mélange de composés mono- ou diarylés **193**, **194** et **195** (Schéma 73).



<sup>69</sup> E. Arbačiauskienė, G. Vilkauskaitė, G. A. Eller, W. Holzer, A. Šačkus, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 7817.

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole

En 2004, le groupe de Collins utilise des 3(5)-pyrazolynonaflates comme précurseurs des 1-méthyl-3,5-diarylpyrazoles **199** et **200**.<sup>70</sup> Les nonaflates ont l'avantage de présenter une plus grande stabilité à l'eau par rapport aux triflates. Les auteurs ont développé deux voies de synthèse permettant d'accéder de manière divergente à des pyrazolynonaflates régioisomères **197** et **198a** à partir d'un précurseur commun de type  $\beta$ -cétoster **196**. Celles-ci font appel à des méthodologies classiques de synthèse pyrazolique, basées sur l'utilisation de dérivés de l'hydrazine. Des couplages de Suzuki sont ensuite réalisés sur les deux nonaflates régioisomères en utilisant les mêmes conditions réactionnelles, démontrant une plus grande réactivité du 5-pyrazolynonaflates **197** (Tableau 3).



Entrée	Ar	Rendement	Rendement
		<b>199</b> (%)	<b>200</b> (%)
1	Ph	56	34
2	<i>p</i> MeOPh	64	32
3	3-NO <sub>2</sub> Ph	32	10
4	2-MePh	53	37

Tableau 3

<sup>70</sup> S. Bourrain, M. Ridgill, I. Collins, *Synlett*, **2004**, 795.

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole

Ces mêmes auteurs ont également synthétisé les *N*-méthyl-3-bromo-5-nonaflate(ou triflate)-pyrazoles **204** à partir de la 1,1,3,3-tétrabromopropan-2-one **201** (Schéma 74). Cette dernière subit un réarrangement de Favorsky conduisant à l'acide 3,3-dibromopropénoïque, lequel est ensuite transformé en chlorure d'acide **202** avec un bon rendement. Une réaction de cyclocondensation avec le 3-méthylhydrazinecarboxylate d'éthyle en milieu basique conduit à la bromopyrazolone **203**, précurseur des bromononaflate **204a** et bromotriflate **204b**. Des couplages de Suzuki et Negishi ont ensuite été réalisés avec de bonnes chimiosélectivités en faveur de la position C5. Toutefois, au cours de ces couplages, les auteurs ont observé une décomposition partielle (<10%) du nonaflate en pyrazolone. Il est à noter que, dans le cas de l'utilisation du triflate correspondant, cette décomposition s'élevait à 30-50%. Les 3-bromopyrazoles **205** ont été soumis à un second couplage de type Suzuki qui a nécessité des températures de réaction plus élevées et a conduit à une série de pyrazoles 3,5-bis(hétéro)aromatiques avec des rendements relativement modestes.

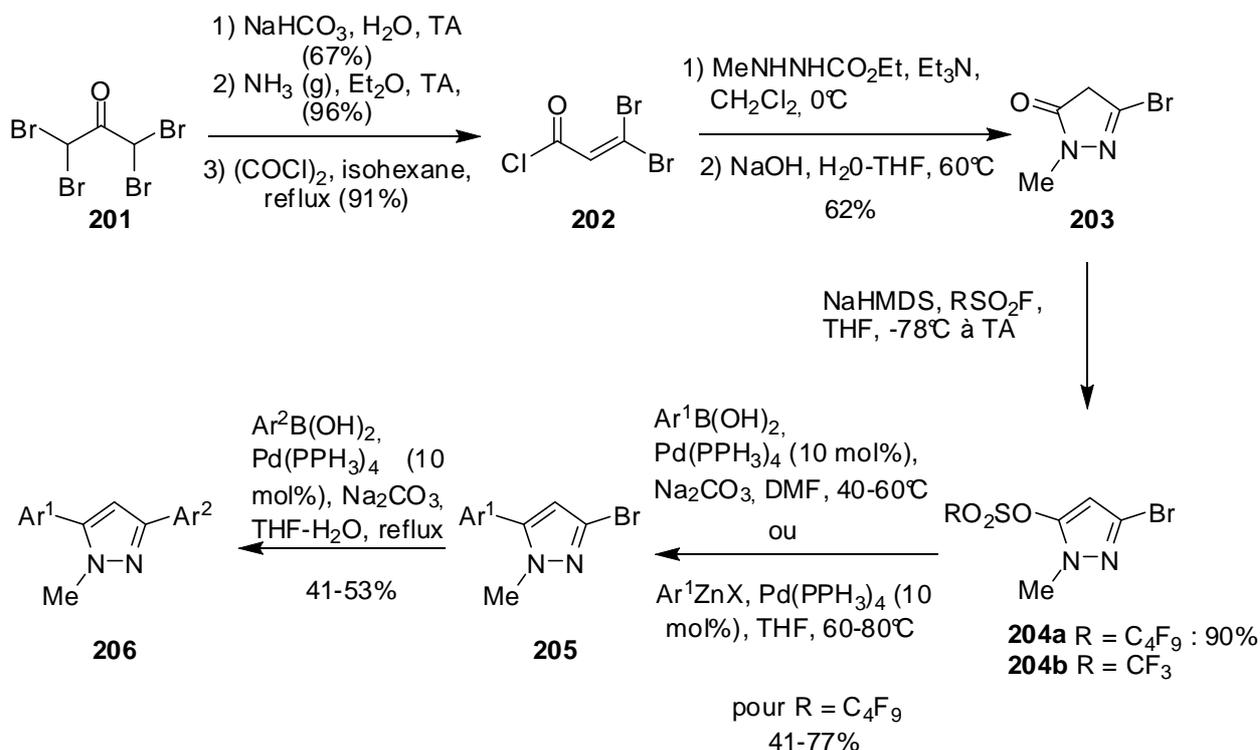


Schéma 74

### ▪ Accès aux méthylthiopyrazoles :

En 2005, Junjappa et collaborateurs réalisent la synthèse de pyrazoles **208** et **210** comportant un groupement thioéther en position C3 ou C5 à partir de dithioacétals d' $\alpha$ -oxocétones **207** ou de  $\beta$ -

## Chapitre 1– Formation et fonctionnalisation du noyau pyrazole

oxodithioesters **209**.<sup>71</sup> Ainsi, la réaction de divers dithioacétals d' $\alpha$ -oxocétènes **207** sur des hydrazines substituées en milieu basique permet d'accéder de manière régiosélective aux 5-aryl-3-thiopyrazoles **208** avec de bons rendements. Leurs régioisomères **210** peuvent, quant à eux, être obtenus sélectivement par cyclocondensation de l'hydrazine sur un  $\beta$ -oxodithioester **209** (Schéma 75).

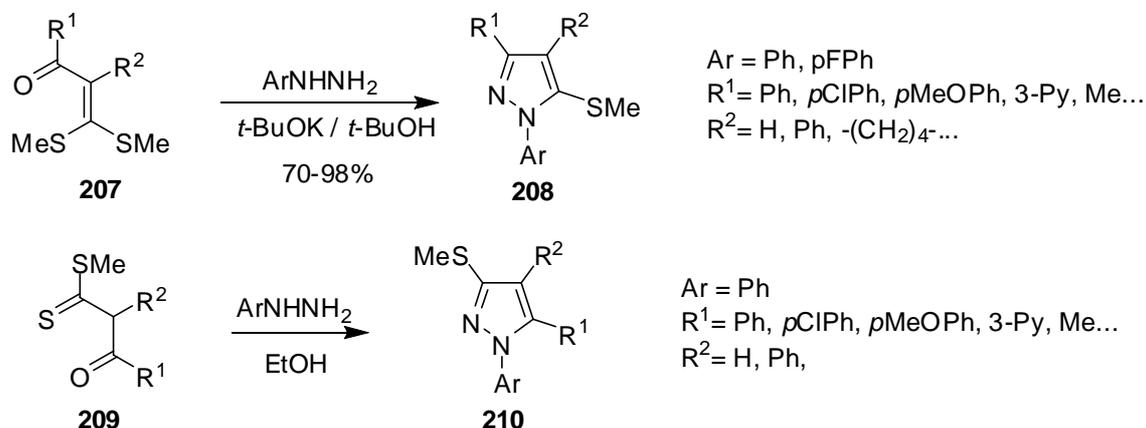


Schéma 75

Les auteurs ont ensuite montré qu'il était possible d'utiliser le groupement méthylthio des composés **208a** et **210b** comme groupement labile permettant d'effectuer des couplages en présence d'un catalyseur à base de Nickel et d'un aryl ou alkylmagnésien (Schéma 76).

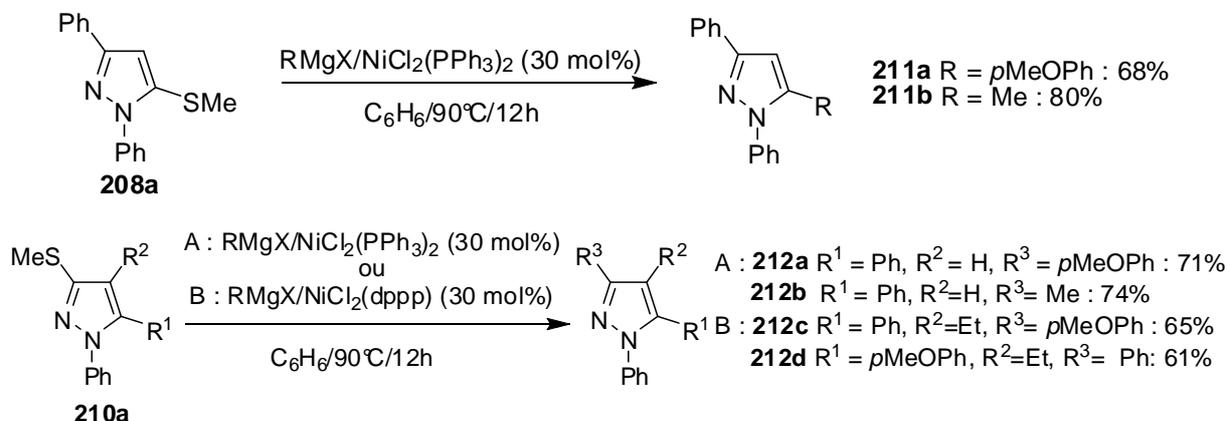


Schéma 76

Les pyrazoles **208a** et **210a** peuvent également être oxydés en présence de MCPBA et les sulfones **213** et **215** obtenues sont alors couplées dans les mêmes conditions (Schéma 77).

<sup>71</sup> S. Peruncheralathan, T. A. Khan, H. Ila, H. Junjappa, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 10030.

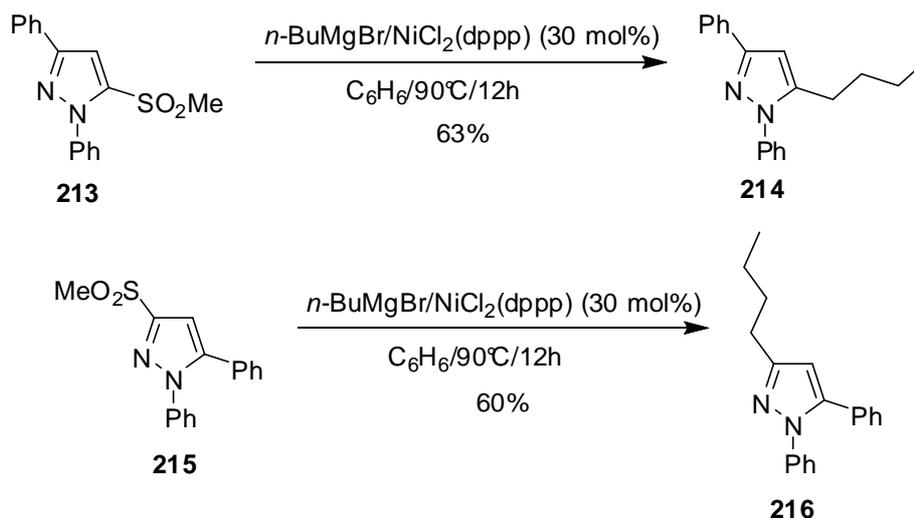


Schéma 77

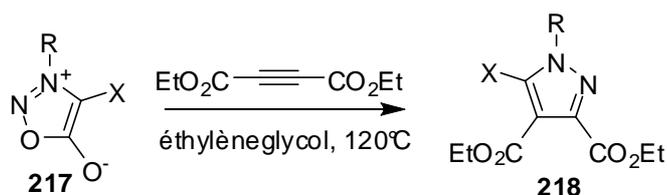
### II.2.2. Par réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires

Les réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires permettent d'accéder directement à des pyrazoles fonctionnalisés par un halogène ou des groupements stannyles ou boryles. Ces groupements peuvent être introduits soit par le dipôle, soit par le partenaire insaturé, essentiellement un dérivé acétylénique.

- Accès aux dérivés halogénés

Les sydnones halogénées **217** en position C4 sont d'excellents substrats pour les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires avec des acétyléniques activés. Ainsi, en 1974, Dickopp a synthétisé des 5-bromo- et 5-chloropyrazoles **218** par réaction de diverses 4-bromo ou 4-chlorosydnones sur le DMAD (Tableau 4).<sup>72</sup>

<sup>72</sup> H. Dickopp, *Chem. Ber.*, **1974**, *107*, 3036.



Entrée	R	X	Rendement
1	Ph	Cl	74%
2	Ph	Br	70%
3	Me	Cl	12%
4	Me	Br	82%

Tableau 4

Les 3-bromopyrazoles **221** peuvent être obtenus par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'une bromonitrilimine **220** sur un alcyne (Schéma 78).<sup>73</sup> Celle-ci est générée *in situ* par traitement de la dibromohydrazone **219** avec la triéthylamine avant l'ajout de l'alcyne. La mise en jeu d'alcènes dans ce type de cycloaddition constitue une voie d'accès alternative aux 3-bromopyrazoles, et en particulier aux pyrazoles bicycliques **221d**. Elle nécessite toutefois une étape supplémentaire d'aromatisation des pyrazolines **222**.

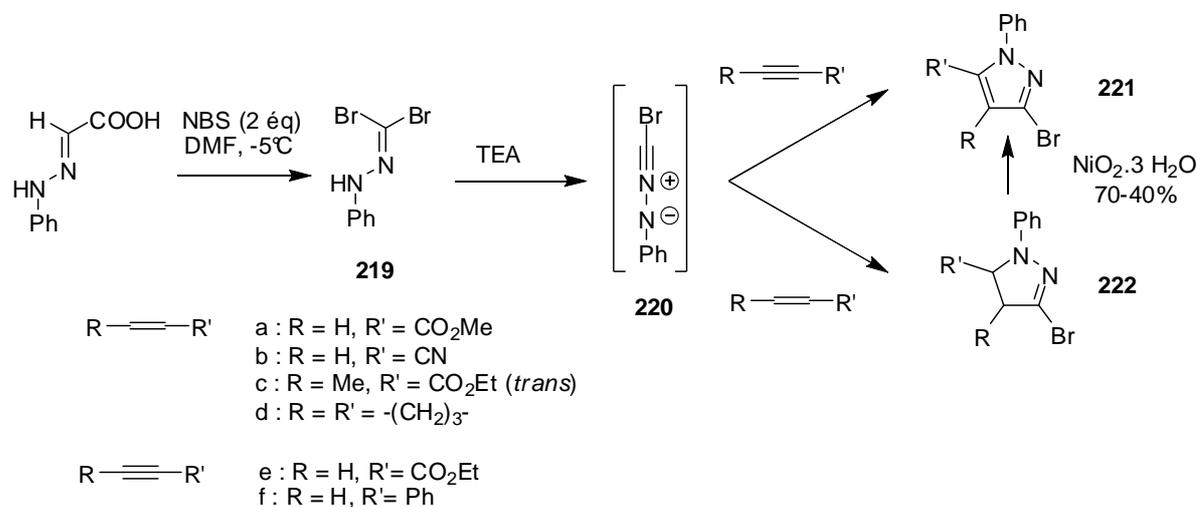


Schéma 78

#### ▪ Accès aux esters pyrazolylboroniques

Le groupe de Harrity publie pour la première fois en 2007 une méthode d'accès aux pyrazoles fonctionnalisés par un ester boronique *via* une réaction de cycloaddition [3+2] d'alcynylboronates

<sup>73</sup> F.Foti, G. Grassi, F. Risitano, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2605.

**223** sur des sydnones **78a**.<sup>74</sup> Cette réaction conduit à un mélange de deux pyrazoles régioisomères **224** et **225** avec un ratio de 98 : 2 en faveur du composé borylé en position C4. Ce dernier est ensuite mis en jeu dans une réaction de couplage de type Suzuki (Schéma 79).

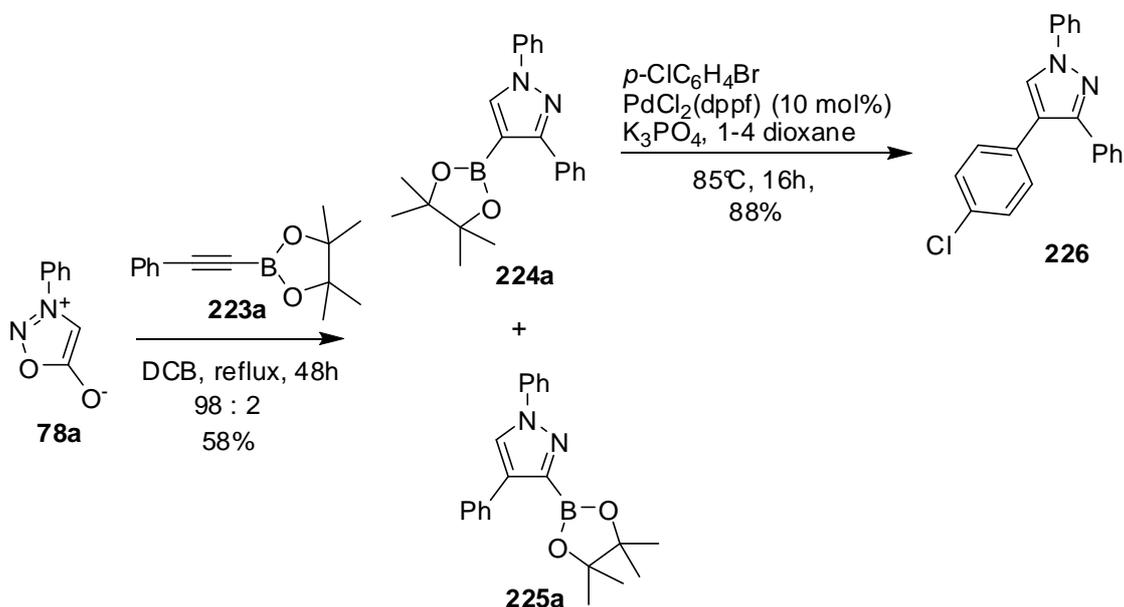


Schéma 79

#### ▪ Accès aux pyrazolystannanes

Comme illustré ci-dessous, les 3-stannylpyrazoles **229** peuvent également être obtenus par cycloaddition des sydnones **227** sur des alcynes stannylés **228** (Schéma 80).<sup>75</sup>

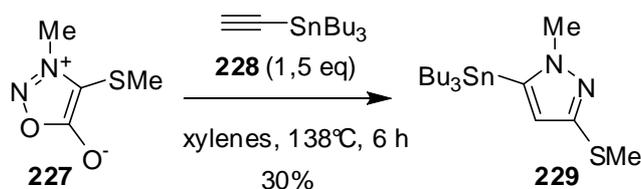


Schéma 80

En 2007, le groupe de Hanamoto présente la synthèse et la mise en réaction de 4-fluoro-5-tributylstannyl-1H-pyrazoles.<sup>76</sup> La méthode consiste à préparer *in situ* le fluoro(tributylstannyl)acétylène **231**, composé instable, à partir du 1,2-difluoroéthène **230**, avant de le mettre en réaction avec le diazométhane pour obtenir le composé ciblé **232** avec un rendement de 98%. Celui-ci a ensuite été mis en jeu dans une série de couplages de type Stille (Schéma 81).

<sup>74</sup> D. L. Browne, M. D. Helm, A. Plant, J. Harrity, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 8656.

<sup>75</sup> K. C. Nicolaou, B. A. Pratt, S. Arseniyadis, M. Wartmann, A. O'Brate, P. Giannakakou, *Chem. Med. Chem.*, **2006**, *1*, 41.

<sup>76</sup> T. Hanamoto, T. Suetake, Y. Koga, T. Kawanami, H. Furuno, J. Inanaga, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 5062.

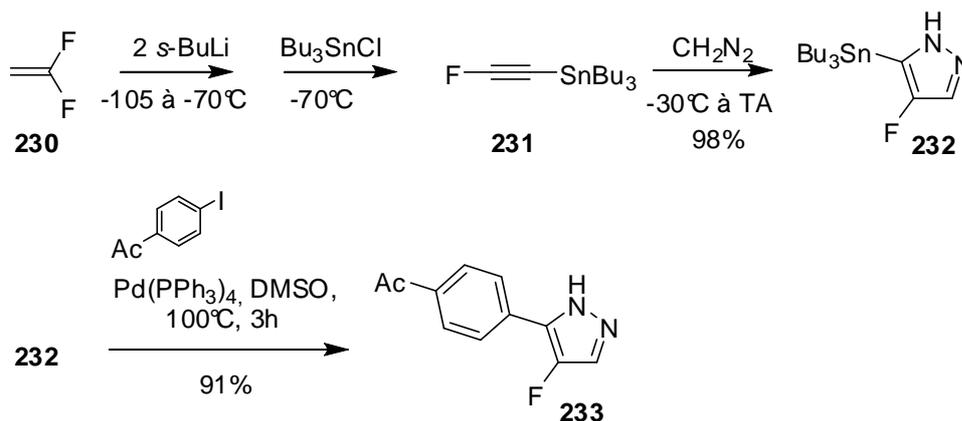


Schéma 81

### III. Conclusion :

Les réactions de fonctionnalisation par métallation permettent d'obtenir facilement et sélectivement des pyrazoles substitués en position C5. Malgré les récentes avancées dans ce domaine, peu de méthodes permettent la fonctionnalisation par métallation en position C3 de manière directe. La méthode développée par Knochel semble être efficace mais elle repose sur l'utilisation d'organomagnésiens peu disponibles commercialement et requiert également des conditions anhydres strictes.

Les réactions de cyclisation permettant d'obtenir des pyrazoles fonctionnalisés en position C3 et /ou C5 sont plus nombreuses. Un mélange de deux régioisomères est souvent observé lors des réactions de cycloaddition. Comme pour les réactions de métallation, la fonctionnalisation de la position C3 semble plus difficile.

Nous avons également vu que la position C4 du pyrazole pouvait être très facilement fonctionnalisée par substitution électrophile et que diverses réactions de couplages et métallation ont été décrites dans la littérature.

Chapitre 2 -Synthèse de pyrazoles  
diversement fonctionnalisés par réactions de  
cyclocondensation d'hydrazines et leur mise  
en jeu dans des procédés de couplages  
originaux

## Chapitre 2 -Synthèse de pyrazoles diversement fonctionnalisés par réactions de cyclocondensation d'hydrazines et leur mise en jeu dans des procédés de couplages originaux

Dans ce chapitre, nous nous proposons de synthétiser des pyrazoles substitués en position C3 et C5 par des groupements (hétéro)aromatiques. Diverses stratégies de synthèse basées sur les réactions de cyclocondensation d'hydrazines sur des substrats carbonyles nous permettront d'accéder rapidement à des pyrazoles portant des fonctionnalités de type acide carboxylique, triflate ou thioéther. Ces dernières seront utilisées pour introduire séquentiellement et sélectivement différents substituants (hétéro)aromatiques par des réactions de couplages pallado-catalysées de type Suzuki, Gooßen, ou Liebeskind et Srogl (Schéma 82).

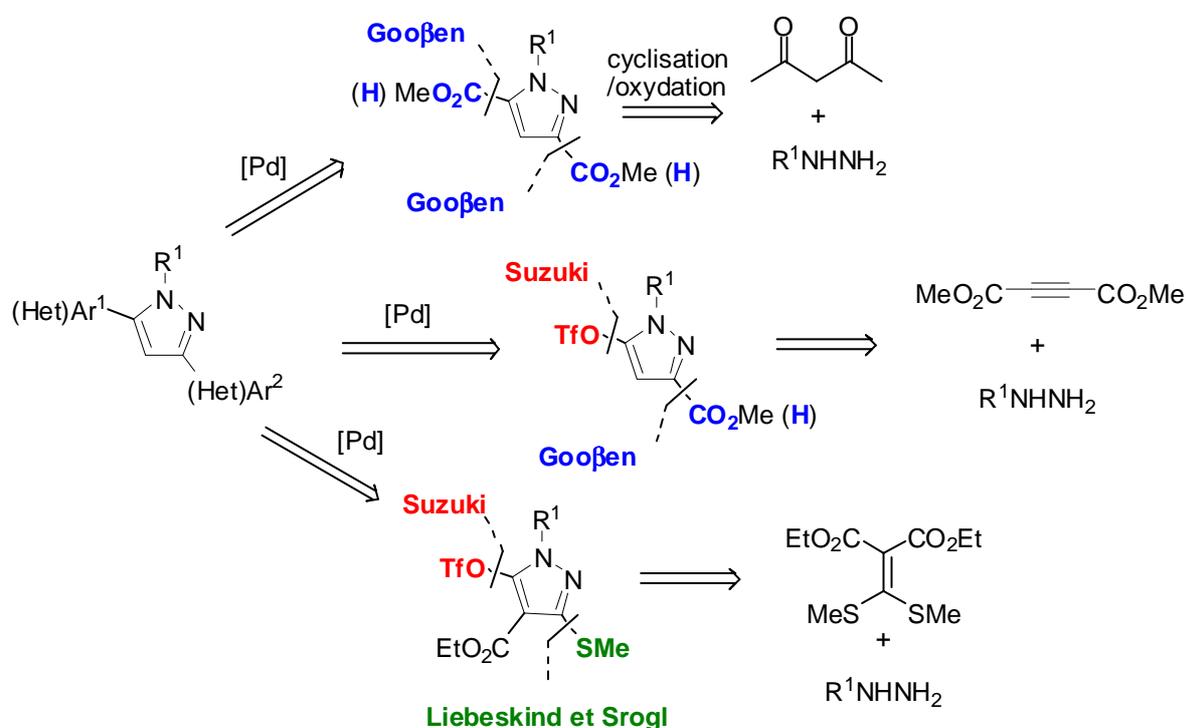


Schéma 82

## I. Synthèse et application des 3,5-diméthoxycarbonyl-pyrazoles dans les réactions de couplage de type Gooßen :

Le pyrazole substitué en position C3 et C5 par divers substituants (hétéro)aromatiques sera obtenu après deux couplages par décarboxylation successifs (Schéma 83). Notre stratégie repose sur la possibilité de pouvoir saponifier sélectivement l'ester en position C5 permettant ainsi une fonctionnalisation sélective de cette position.

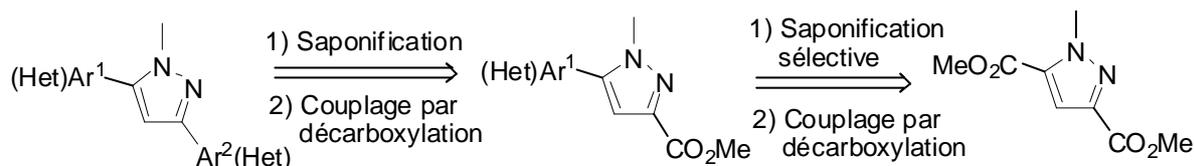


Schéma 83

### I.1. Rappels sur les réactions de couplage par décarboxylation<sup>77</sup> :

La première réaction de couplage croisé par décarboxylation a été effectuée par Nilson en 1966.<sup>78</sup> Un composé biarylique a été synthétisé par une réaction de type Ullmann entre un arylcuprate, généré par décarboxylation thermique en présence de sel de cuivre (I), et d'iodoanisole. Cette réaction n'a pas été ensuite développée en raison des températures élevées requises (Schéma 84).

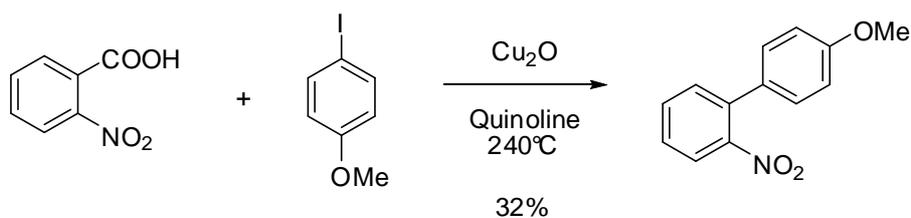


Schéma 84

En 1997, Steglich et son équipe utilisent une réaction de couplage intramoléculaire impliquant une décarboxylation lors de la synthèse du Lamellarin G triméthylether (Schéma 85).<sup>79</sup> Ce même type de stratégie a été plus tard employé dans une synthèse du Lamellarin L.<sup>80</sup>

<sup>77</sup> Revue : O. Baudoin, *Angew. Chem. Ed. Engl.*, **2007**, 46, 1373.

<sup>78</sup> M. Nilson, *Acta Chem. Scand.*, **1966**, 20, 423.

<sup>79</sup> A. Heim, A. Terpin, W. Steglich, *Angew. Chem. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 155.

<sup>80</sup> C. Peschko, C. Winklhofer, W. Steglich, *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, 1147.

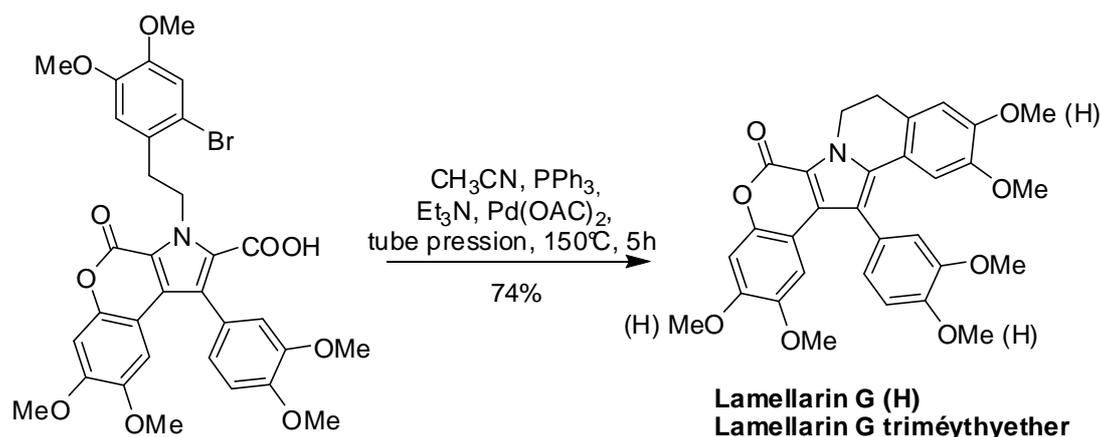


Schéma 85

L'utilisation d'acides carboxyliques pour accéder à des réactifs organométalliques n'a trouvé de réel intérêt que quelques années plus tard lorsque Myers et collaborateurs décrivent un couplage de type Heck entre un acide carboxylique arylique **234** et une oléfine **235** dans des conditions relativement douces en présence de carbonate d'argent.<sup>81</sup> Ce même type de couplage a également été réalisé sur des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées **236**. Toutefois, cette méthode est limitée aux acides carboxyliques aryliques substitués en position ortho (Schéma 86).

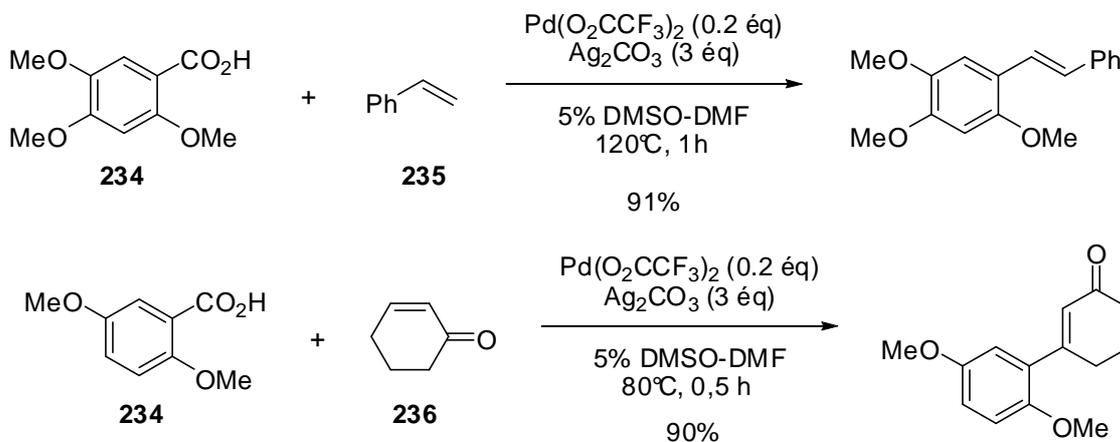
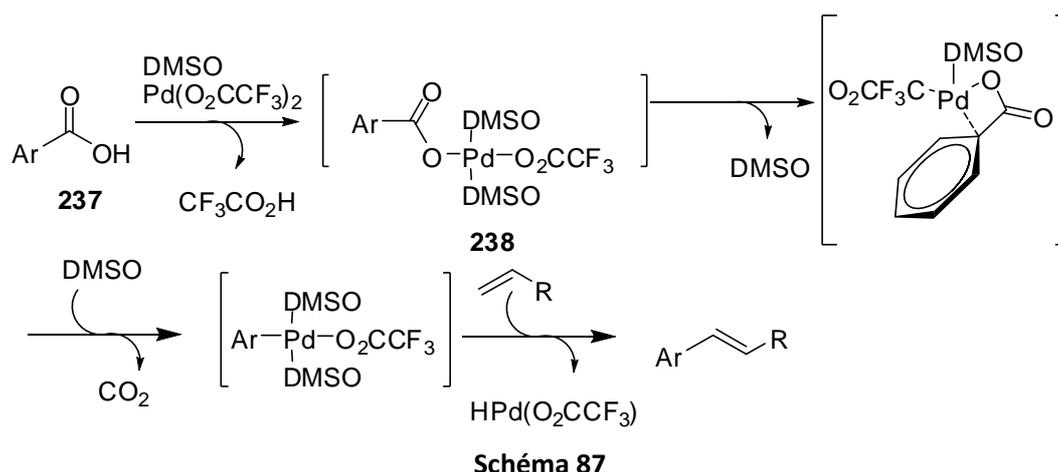


Schéma 86

L'utilisation de la spectroscopie RMN a permis de mettre en évidence une réaction de substitution électrophile aromatique impliquant une attaque Ipso d'un intermédiaire palladium électrophile Pd(II) sur l'acide carboxylique arylique **237** pour conduire à une espèce palladiée arylique **238** avec perte de dioxyde de carbone. Cet intermédiaire réagit ensuite sur diverses oléfines *via* une réaction de type Heck. Enfin, le palladium(II) est régénéré par une réoxydation *in situ* ce qui permet de compléter le cycle catalytique (Schéma 87).

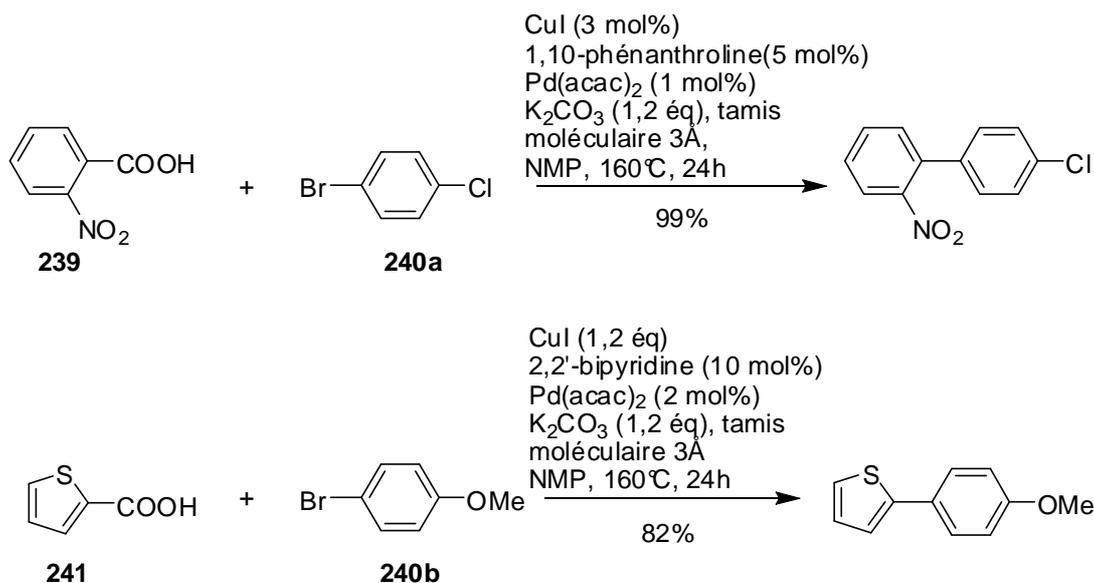
<sup>81</sup> A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 11250.



Deux variantes de couplage par décarboxylation, permettant la synthèse de composés bis(hétéro)aromatiques, ont été développées récemment par l'équipe de Gooßen, d'une part, et l'équipe de Forgone et Bilodeau, d'autre part.

▪ **Couplage de type Gooßen**

Les couplages de type Gooßen mettent en jeu des acides carboxyliques aromatiques et des bromures aryliques. Différentes conditions réactionnelles ont été mises au point en présence de sels de cuivre. Toutefois, dans la majorité des cas, les substrats **239** doivent être activés par un groupement électroattracteur en position ortho de type NO<sub>2</sub>. Un seul exemple de couplage avec un acide carboxylique hétéroaromatique **241** a été décrit avec un rendement de 82% (Schéma 88).



Le mécanisme proposé passe par la formation d'un aryle cuivreux **243** obtenu par décarboxylation du substrat **242** à l'aide d'un sel de cuivre. Cette étape est suivie d'une réaction de transmétallation de l'espèce formée sur une espèce de type  $\text{ArPdX}$  **244**. Le produit biarylique **246** correspondant est généré après élimination réductrice (Schéma 89).

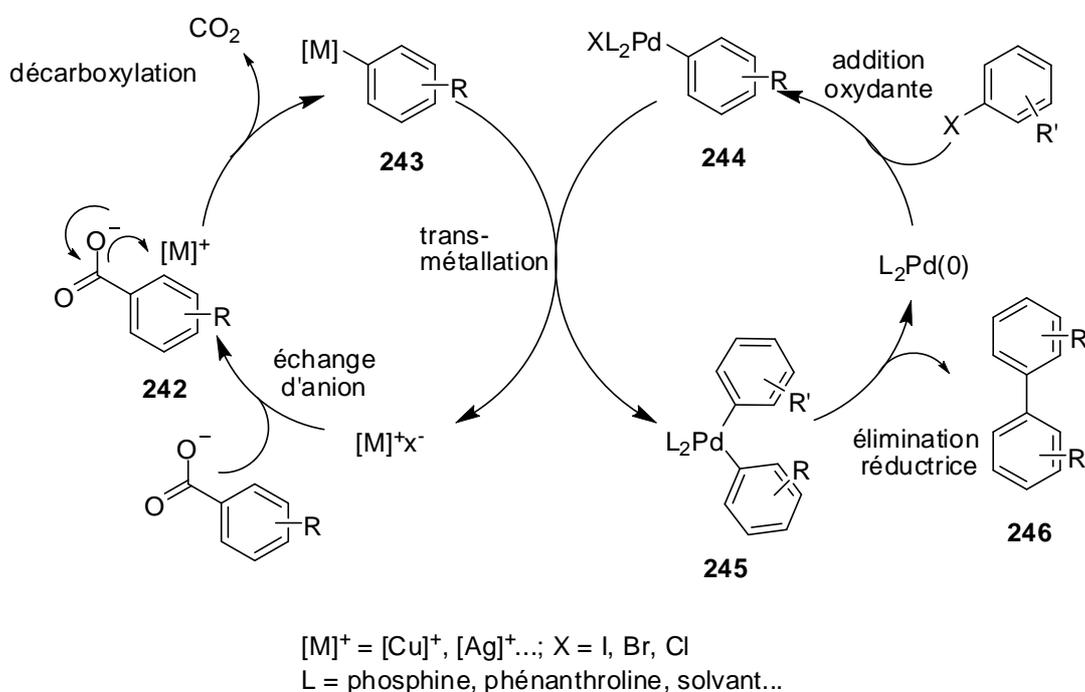


Schéma 89

Ces travaux ont également conduit au développement d'une méthode de décarboxylation d'acides carboxyliques aryliques catalysée par l'oxyde de cuivre.<sup>82</sup> L'optimisation du ligand de type 1-10-phénanthroline et d'un mélange de solvant quinoléine/NMP a permis l'obtention de rendements moyens à élevés sur différents substrats (Schéma 90).

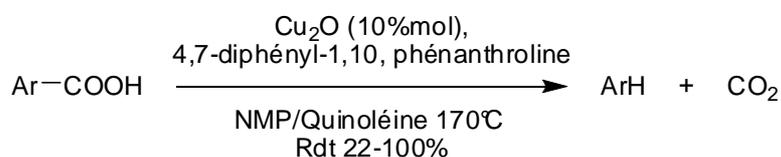


Schéma 90

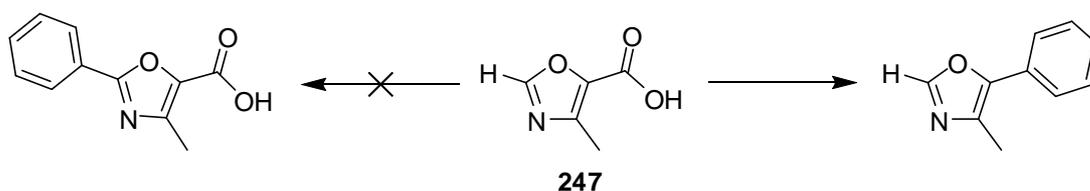
#### ▪ Couplage de type Forgione et Bilodeau

De manière fortuite, le groupe de Forgione et Bilodeau a observé une réaction de couplage entre l'acide carboxylique hétéroaromatique **247** et le bromobenzène au cours d'une tentative de

<sup>82</sup> L. J. Gooßen, W. R. Thiel, N. Rodriguez, C. Linder, B. Melzer, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 2241.

## Chapitre 2– Synthèse de pyrazoles à partir des dérivés de l'hydrazine et leur utilisation

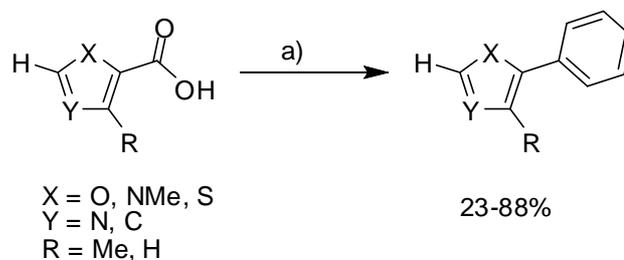
fonctionnalisation de ce composé lors d'une réaction d'activation de la liaison C-H en présence de palladium(0) (Schéma 91).<sup>83</sup>



Conditions : PhBr, DMF,  $n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ ,  $\text{Pd}(\text{P}(t\text{-Bu})_3)_2$ , MO, 170°C, 8 min.

**Schéma 91**

Après optimisation de la réaction, de nombreux cycles hétéroaromatiques (benzofuranes, furanes, oxazoles, pyrroles et thiophènes) ont pu être couplés avec le bromobenzène en présence d'une quantité catalytique de  $\text{Pd}(\text{P}(t\text{-Bu})_3)_2$ , de carbonate de césium, de chlorure de tétrabutylammonium dans le DMF sous irradiation micro-ondes. Des rendements acceptables, allant de 23 à 88% ont été obtenus avec toutefois la nécessité d'utiliser deux équivalents d'acide carboxylique (Schéma 92).

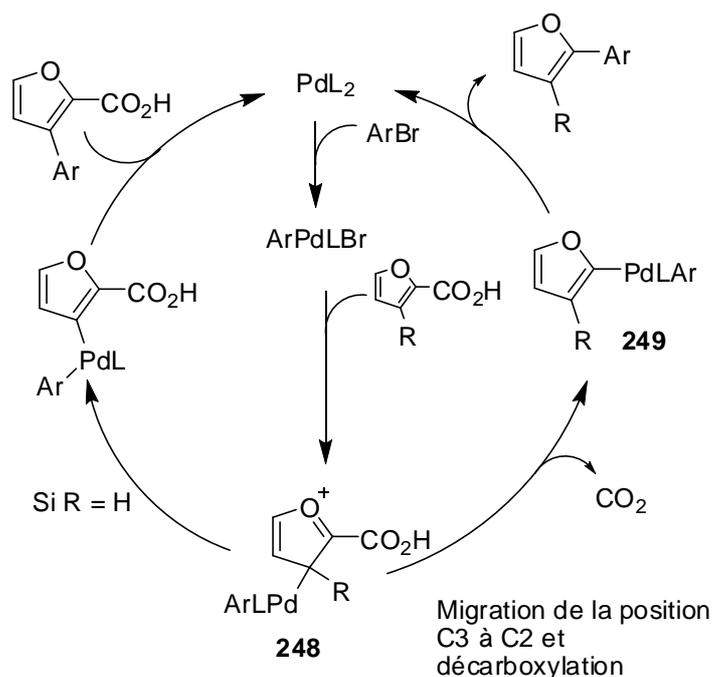


a) Conditions : PhBr, DMF,  $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ ,  $\text{Pd}(\text{P}(t\text{-Bu})_3)_2$ , MO, 170°C, 8 min.

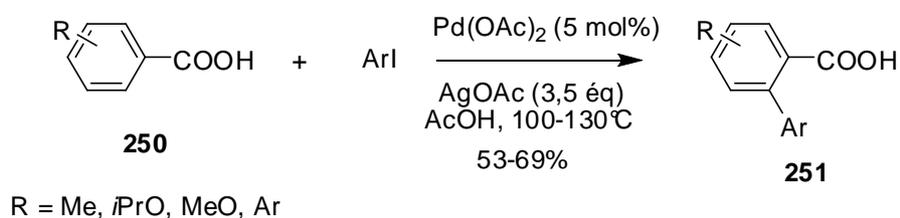
**Schéma 92**

Le sel d'ammonium est ajouté afin de minimiser l'arylation en  $\alpha$  de l'acide carboxylique qui a lieu lorsque cette position n'est pas substituée. Un mécanisme a ainsi pu être postulé impliquant une addition du palladium en position C3 de l'hétérocycle **248**, suivie d'une migration du palladium de la position C3 à C2 avec une décarboxylation concomitante (intermédiaire **249**), et d'une élimination réductrice (Schéma 93). Ce mécanisme implique une limitation du procédé à l'utilisation d'hétérocycles aromatiques possédant un acide carboxylique en  $\alpha$  de l'hétéroatome.

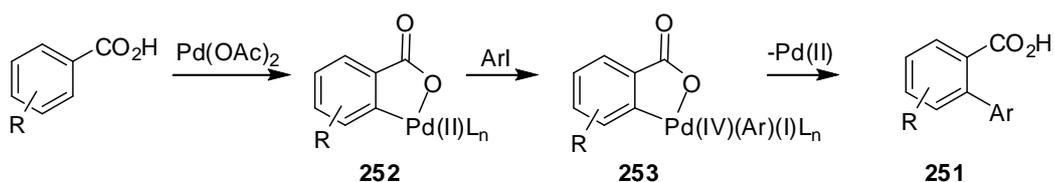
<sup>83</sup> P. Forgione, M.-C. Brochu, M. St-Onge, K. H. Thesen, M. D. Bailey, F. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 11350.



Cette réaction secondaire d'arylation sur l'atome de carbone en  $\alpha$  de l'acide carboxylique peut avoir un intérêt. Ainsi en 2007, le groupe de Daugulis décrit deux méthodes différentes d'arylation directe de la position en ortho d'acides benzoïques **250**.<sup>84</sup> La première utilise des iodures d'aryle en présence de palladium(0) et d'acétate d'argent dans l'acide acétique. Les composés biaryliques **251** issus du couplage sont isolés avec des rendements allant de 53% à 69% (Schéma 94).



Le mécanisme proposé passe par la formation d'un palladacycle **252** suivie de l'addition oxydante de l'iodure arylique sur cet intermédiaire pour former le composé **253**. Une réaction d'élimination réductrice fournit le produit d'arylation **251** (Schéma 95).



<sup>84</sup> H. A. Chiong, Q.-N. Pham, M. O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 9879.

## Chapitre 2– Synthèse de pyrazoles à partir des dérivés de l'hydrazine et leur utilisation

La deuxième méthode proposée utilise les chlorures aryliques **254** en présence de *n*-butyl-di-1-adamantylphosphine, d'acétate de palladium et de carbonate de césium dans le DMF et de tamis moléculaire (Schéma 96).

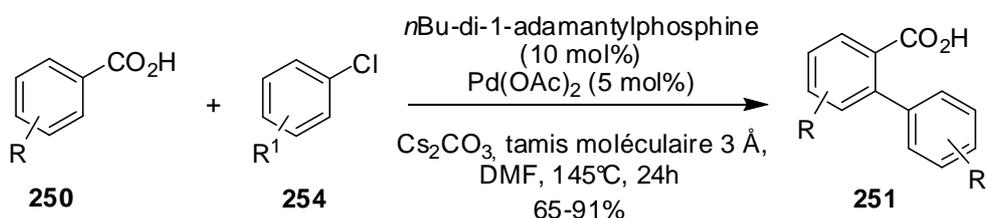
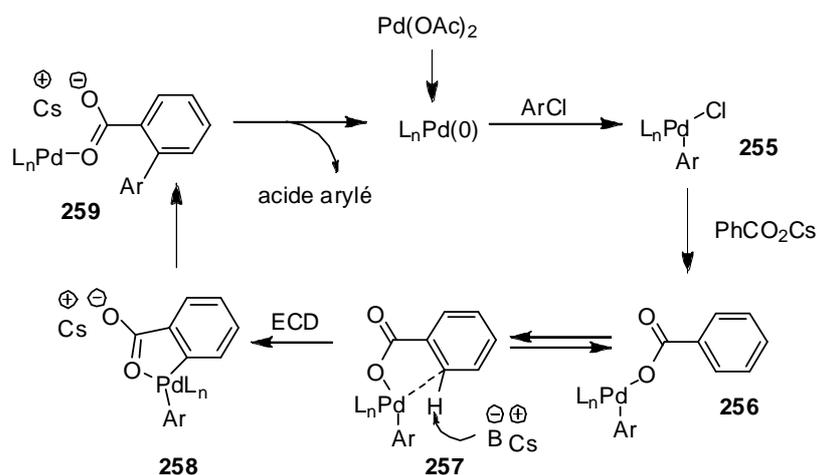


Schéma 96

Le mécanisme proposé débute par la réduction du Pd(II) en Pd(0), suivie de l'addition oxydante du chloroaryle (Schéma 97). L'espèce palladiée **255** s'additionne alors sur le carboxylate aryle pour conduire à l'intermédiaire **256**. Le palladium est ensuite transféré en  $\alpha$  du carbone portant l'acide carboxylique. Le composé arylé en  $\alpha$  de l'acide est ensuite généré après élimination réductrice.



ECD : Etape cinétiquement déterminante

Schéma 97

En 2008, Miura et collaborateurs ont développé une méthode permettant d'effectuer une tétrasubstitution d'acides thiophène(ou furane)-3-carboxyliques **260**.<sup>85</sup> Ce couplage pallado-catalysé, réalisé en présence d'un excès de bromoaryle, entraîne la coupure de 3 liaisons C-H et la décarboxylation du substrat pour permettre l'introduction de 4 groupements aryliques identiques (Schéma 98).

<sup>85</sup> M. Nakano, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1851.

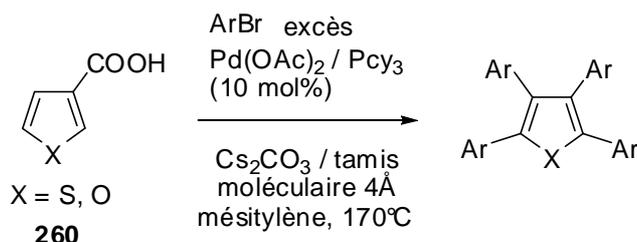


Schéma 98

Dans la même année, Becht et Le Drian<sup>86</sup> décrivent la synthèse de composés biaryliques **263** via un couplage pallado-catalysé par décarboxylation entre des acides carboxyliques aryliques **261** et des triflates diaryliodoniums **262** en utilisant  $\text{PdCl}_2/\text{DPEphos}$  comme système catalytique en présence de carbonate d'argent dans le DMSO (Schéma 99). Une grande variété de composés a ainsi été synthétisée avec des rendements allant de 37 à 85%.

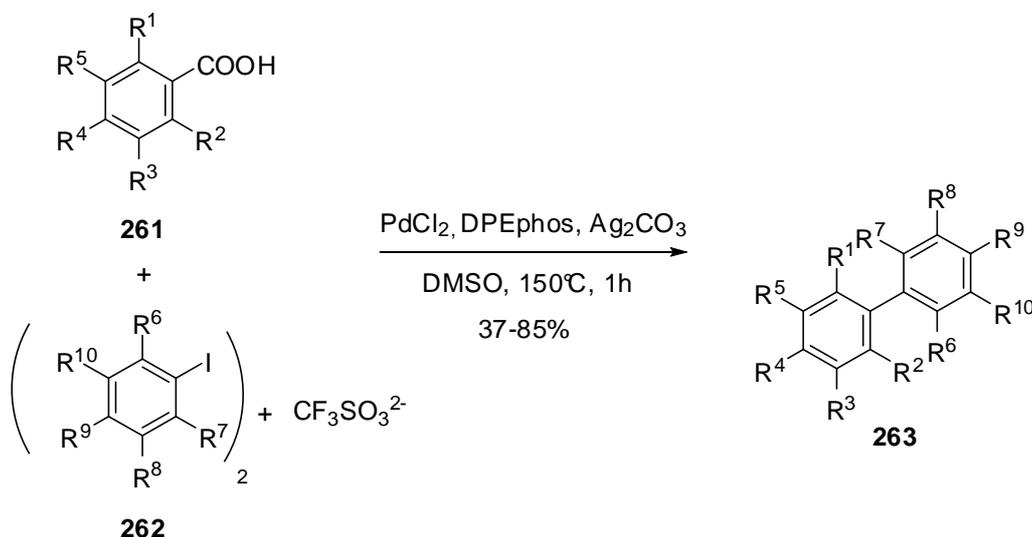


Schéma 99

En résumé, parmi les différentes méthodes récemment proposées pour réaliser des réactions de couplage à partir d'acides carboxyliques, deux approches principales se dégagent possédant chacune leur domaine d'application et leurs inconvénients. La méthode proposée par Forgione et Bilodeau concerne plus généralement le couplage d'acides carboxyliques hétéroaromatiques dont les positions en  $\alpha$  de la fonction acide carboxylique doivent être de préférence substituées afin d'éviter des réactions d'arylation non souhaitées en ces positions. La méthode de Gooßen a, quant à elle, surtout concerné des couplages d'acides carboxyliques aryliques. De plus, elle génère des intermédiaires de type aryle cuivre et requiert donc des conditions anhydres rigoureuses. Toutefois, cette dernière méthode semble la plus adaptée à nos objectifs.

<sup>86</sup> J.-M. Becht, C. Catala, C. Le Drian, A. Wagner, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1781.

## I.2. Résultats et discussions :

### ▪ Synthèse des acides pyrazole-carboxyliques :

A notre connaissance, aucun exemple de couplage par décarboxylation sur le noyau pyrazole n'avait été décrit dans la littérature lorsque nous avons débuté cette étude. La voie de synthèse étudiée présente deux couplages par décarboxylation successifs et utilise la synthèse développée par Denny et collaborateurs pour accéder aux acides pyrazole-3-(ou 5-)carboxyliques **266** et **267** à partir d'un précurseur diester commun **265**. Ce dernier est facilement accessible en deux étapes à partir du diacide pyrazole-3,5-dicarboxylique **264** avec un rendement global de 78%. Le diacide **264** est disponible commercialement mais peut être facilement obtenu en deux étapes à partir de l'hydrazine et de la 2,4-pentanedione. Notre stratégie repose ensuite sur la possibilité de saponifier sélectivement la fonction ester portée par le carbone en C5 avec un bon rendement de 89%. Alternativement, il est également envisageable d'hydrolyser sélectivement l'ester en position C3 (Schéma 100). Les auteurs expliquent la sélectivité de la réaction de saponification par un effet électronique. L'attaque de la base serait assistée par l'atome d'azote N1, ce dernier étant le plus électrophile. De même, l'hydrolyse acide de l'ester en position C3 est également favorisée par l'atome d'azote N2 situé en  $\alpha$  qui est le plus électro-négatif (Schéma 100).<sup>87</sup>

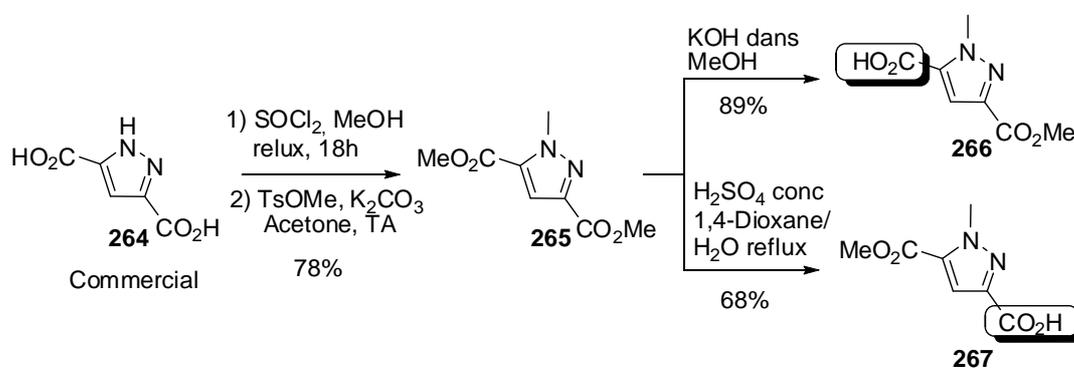
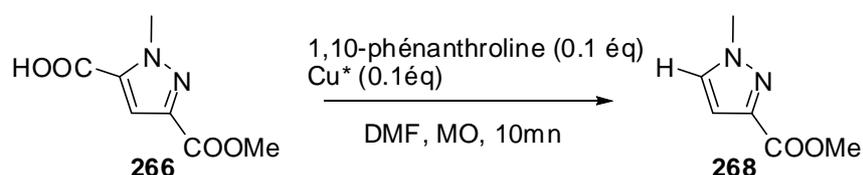


Schéma 100

<sup>87</sup> H. H. Lee, B. F. Cain, W. A. Denny, J. S. Buckleton, G. R. Clark, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 428.

▪ **Etude préliminaire de la réaction de décarboxylation :**

L'étude sur le couplage par décarboxylation pallado-catalysée a été précédée par une étude de la décarboxylation du composé **266** dans les conditions de Gooßen mettant en jeu un catalyseur à base de cuivre et de phénanthroline dans le DMF. Nous avons préféré, pour des raisons d'efficacité, réaliser ces réactions sous irradiation micro-ondes. En absence de cuivre, une température de 250°C s'est avérée nécessaire pour observer une réaction de décarboxylation (Tableau 5, Entrée 4). Lors de l'utilisation catalytique de carbonate de cuivre, d'oxyde de cuivre ou d'iodure de cuivre, la température de la réaction de décarboxylation est abaissée à 200°C pour obtenir une conversion totale (Tableau 5, Entrées 6, 8, 10).



Entrée	Cuivre	Température	Résultat
1	-	170°C	Pas de décarboxylation
2	-	200°C	«
3	-	220°C	Trace de décarboxylation
4	-	250°C	<b>Conversion totale</b>
5	CuCO <sub>3</sub>	170°C	Trace de décarboxylation
6	“	200°C	<b>Conversion totale</b>
7	CuO	170°C	Pas de décarboxylation
8	“	200°C	<b>Conversion totale</b>
9	CuI	170°C	Pas de décarboxylation
10	“	200°C	<b>Conversion totale</b>

Tableau 5

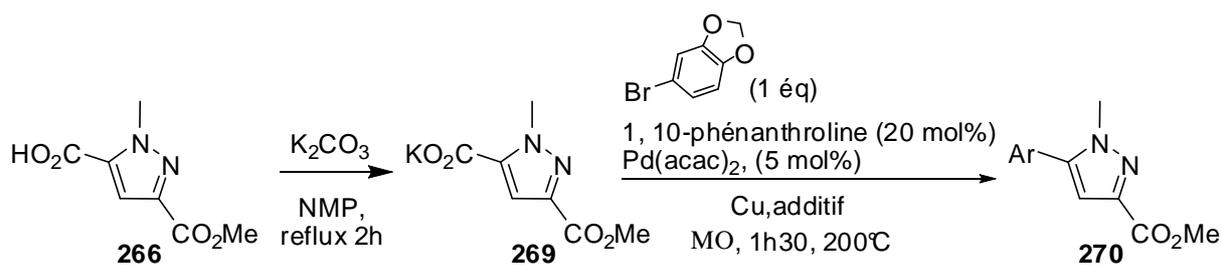
Ainsi cette étude nous indique la nécessité d'utiliser de hautes températures pour permettre une décarboxylation rapide et complète du composé **266**.

▪ **Etude du couplage de type Gooßen en position C5 du pyrazole :**

Une étude préliminaire de la réaction de couplage en position C5 a été réalisée sur le sel de potassium du monoacide **269** (préparé par traitement de l'acide **266** par le carbonate de potassium

## Chapitre 2– Synthèse de pyrazoles à partir des dérivés de l'hydrazine et leur utilisation

dans la NMP) en présence du bromure de pipéronyle (1 équivalent), de 5 mol% de Pd(acac)<sub>2</sub> et de 20 mol% de phénanthroline. Les réactions ont été effectuées sous irradiation micro-ondes en faisant varier principalement la source de cuivre et le solvant. Divers sels de cuivre ont été testés, en particulier l'iodure de cuivre a permis de limiter la réaction d'homocouplage de l'espèce bromée. La réaction nécessite des conditions anhydres strictes. Ainsi, l'ajout de tamis moléculaire permet d'améliorer les rendements de manière significative (Tableau 6, Entrée 3, 8, 9). L'ajout de la quinoléine, comme co-solvant à la NMP, permet d'obtenir une conversion totale de l'acide carboxylique, toutefois le rendement isolé de cette réaction n'est que de 55%.



Entrée	Equivalent d'acide	Solvant	Cuivre 0,1 éq	additif	Rendement 270a
1	1	NMP	CuCO <sub>3</sub>	-	33%
2	2	NMP	CuCO <sub>3</sub>	-	15%
3	2	NMP	CuCO <sub>3</sub>	MS 3Å	41%
4	1	NMP	CuI*	-	31%
5	1	NMP	CuCO <sub>3</sub> (1,5 eq)	MS 3Å	Pas de décarboxylation 180°C
6	1	NMP	CuCO <sub>3</sub> (1,5 eq)	MS 3Å	Seulement décarboxylation 200°C
7	1.5	NMP	CuI	P(Cy) <sub>3</sub>	Seulement décarboxylation
8	1.5	NMP	CuI	MS 3Å KF 0.3éq	Conversion RMN 55%
9	1.5	NMP/Quinoléine 3:1	CuI	MS 3Å	(conversion totale) 54% <sup>+</sup>

\* Avec CuI il y a moins d'homocouplage de l'espèce bromée

<sup>+</sup> Non reproductible

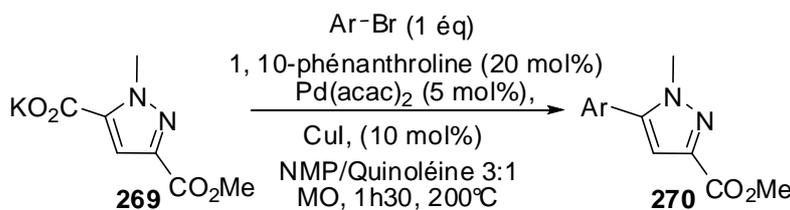
**Tableau 6**

Cette étude préliminaire nous indique que la réaction de couplage par décarboxylation est difficile à mettre en œuvre car elle nécessite que tous les réactifs soient rendus rigoureusement anhydres

## Chapitre 2– Synthèse de pyrazoles à partir des dérivés de l'hydrazine et leur utilisation

avant chaque réaction, ce qui peut expliquer le manque de reproductibilité observé dans les résultats. La réalisation de ce type de réaction est donc très contraignante et ne semble pas bien adaptée à la synthèse rapide de chimiothèques.

Nous avons toutefois voulu explorer brièvement la mise en jeu d'autres dérivés bromés tels que le bromobenzène et le bromure de *p*-fluorophényle (Tableau 7). Encore une fois, les produits désirés ont été obtenus avec des rendements très faibles.



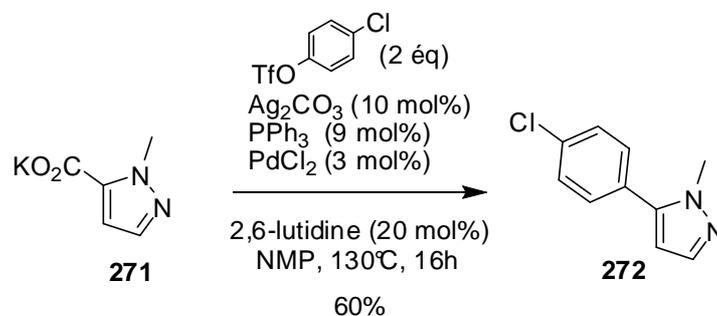
Entrée	Halogénure d'aryle	Acide (éq)	Rendement*
1		1	9% ( <b>270b</b> )
2		2	34% ( <b>270c</b> )

\* les rendements correspondent à des essais uniques

**Tableau 7**

Au vu des résultats décevants obtenus au cours de cette étude préliminaire basée sur une catalyse par le cuivre, nous avons envisagé l'utilisation de sels d'argent qui pourrait permettre une mise en œuvre plus aisée de la réaction. Toutefois, des résultats prometteurs obtenus lors de l'exploration d'autres voies d'approche des pyrazoles bis(hétéro)aromatiques nous ont conduits à suspendre cette étude.

Quelques temps plus tard, l'efficacité des sels d'argent dans la réalisation de couplages décarboxylants de l'acide pyrazole carboxylique **271** était démontrée par l'équipe de Gooßen (Schéma 101).<sup>88</sup>



**Schéma 101**

<sup>88</sup> L. J. Gooßen, P. P. Lange, N. Rodríguez, C. Linder, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 3906.

## II. Synthèse et application des 3-méthoxycarbonyl-5-(trifluorométhylsulfonyloxy)pyrazoles dans les réactions de couplage de Suzuki et Gooßen :

Parallèlement aux travaux discutés précédemment, une autre voie basée sur la synthèse de 3-hydroxypyrazoles développée par Athina<sup>89</sup> a été étudiée. Cette autre approche consiste à réaliser un couplage de type Suzuki sur la position C5 portant un groupement triflate, puis d'un couplage de type Gooßen sur la position C3 après saponification de la fonction ester (Schéma 102).

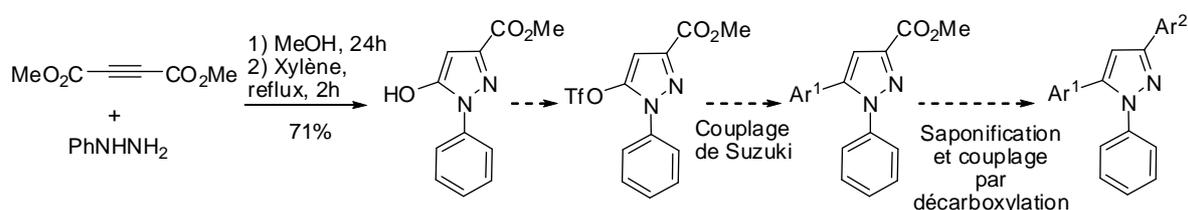


Schéma 102

### II.1. Rappel sur les réactions de couplages croisés de type Suzuki :

La réaction de Suzuki-Miyaura permet de coupler un organoborane avec un halogénure aryle ou vinylique. Elle a été décrite pour la première fois par Akira Suzuki et Norio Miyaura<sup>90</sup> en 1979 avec un acide boronique vinylique et en 1981 avec un acide boronique aryle (Schéma 103).

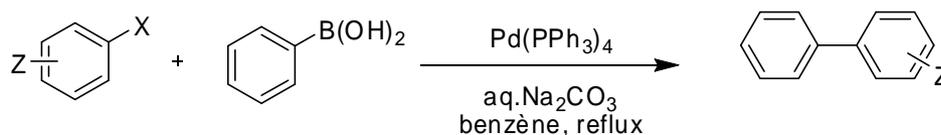


Schéma 103

Cette réaction a de nombreuses applications en synthèse, car les organoboranes sont stables, faciles à préparer et présentent un grand intérêt dans les domaines où les produits formés doivent être testés en milieu biologique. En effet, les organoboranes sont peu sensibles à l'humidité et à l'oxygène, et sont moins toxiques que les organostanniques par exemple. De plus, cette réaction tolère de nombreux groupes fonctionnels et permet de coupler des substrats très encombrés. Elle a

<sup>89</sup> G. Athina, E. Babaev, J. Dearden, W. Dehaen, D. Filimonov, I. Galaeva, V. Krajneva, A. Lagunin, F. Macaev, G. Molodavkin, V. Poroikov, S. Pogrebnoi, V. Saloutin, A. Stepanchikova, E. Stingaci, N. Tkach, L. Vlad, T. Voronina, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 6559.

<sup>90</sup> (a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 3437. (b) N. Miyaura, A. Suzuki *Chem. Commun.*, **1979**, 866 ; (c) N. Miyaura, K. Yanagi, A. Suzuki *Synth. Commun.*, **1981**, 513.

## Chapitre 2– Synthèse de pyrazoles à partir des dérivés de l'hydrazine et leur utilisation

donc été très étudiée et de nombreuses modifications ont été apportées au protocole initial portant sur:

- la base ( $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{CsF}$ ,  $\text{NaOH}$ ...)
- le solvant (DME,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , DMF, Toluène, mélange solvant organique/ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  seule...)
- les ligands (phosphines hydrosolubles, phosphines encombrées...)
- la source de palladium ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}/\text{C}$ ...)
- les nouveaux partenaires électrophiles (phosphates, sels d'arène diazonium...)

Nous allons maintenant aborder l'évolution de ces différents paramètres au fil des années après une étude mécanistique de la réaction.

### ▪ Mécanisme :

Le cycle catalytique généralement admis pour la réaction de Suzuki est celui représenté dans le schéma ci-dessous (Schéma 104). Les intermédiaires **273** et **174** ont pu être isolés ou caractérisés par des analyses spectroscopiques<sup>91</sup>.

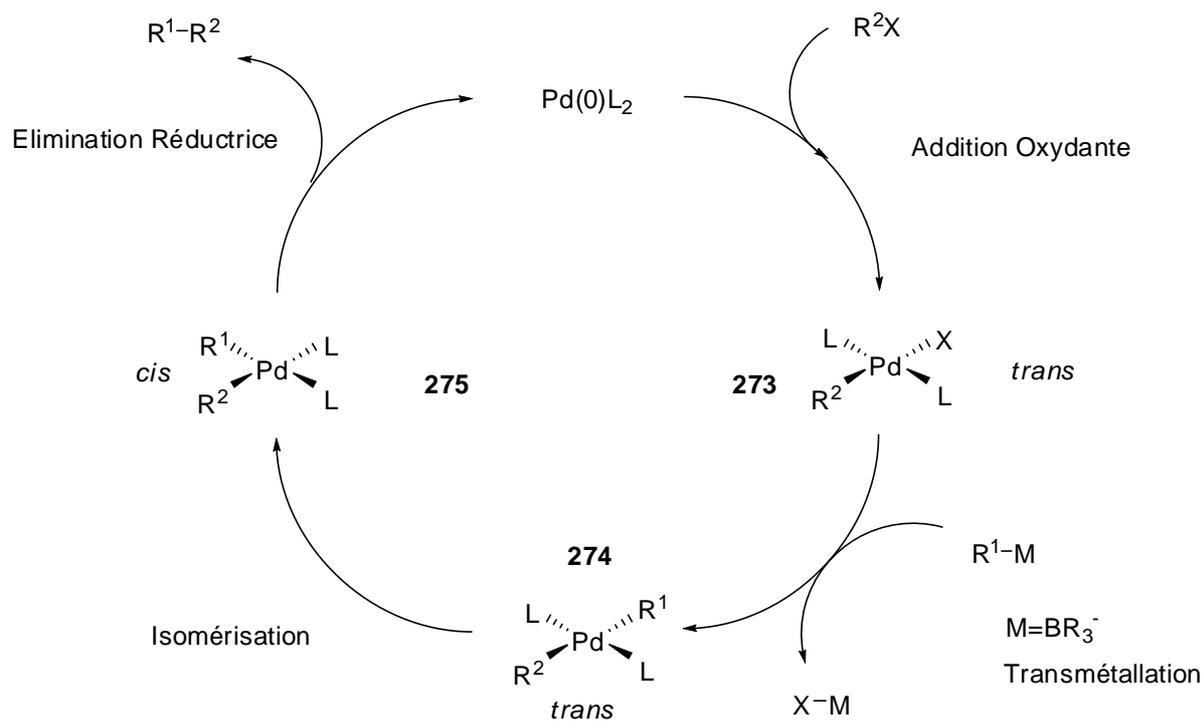


Schéma 104

Le mécanisme de la réaction fait intervenir du palladium au degré d'oxydation zéro. Lorsque des sels de palladium(II) sont utilisés comme source de palladium, souvent en raison de leur coût et

<sup>91</sup> A. O. Aliprantis, J. W. Canary *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 6985.

## Chapitre 2– Synthèse de pyrazoles à partir des dérivés de l'hydrazine et leur utilisation

de leur facilité d'emploi, le métal est alors réduit *in situ* par le solvant, la base<sup>92</sup>, l'acide boronique<sup>93</sup> ou les phosphines<sup>94</sup>.

La première étape de ce cycle catalytique est l'addition oxydante<sup>95</sup> d'un halogénure insaturé sur un complexe de palladium(0) pour conduire à un complexe *trans*- $\sigma$ -palladium(II) **273** stable. Elle constitue souvent l'étape limitante du cycle<sup>96</sup>. La réactivité des halogénures décroît dans l'ordre suivant : -I > -OTf > -Br >> -Cl. La seconde étape du cycle catalytique correspond à la transmétallation alors que la dernière étape est une élimination réductrice qui fournit le produit de couplage et régénère le complexe de palladium(0)<sup>97</sup>. L'élimination réductrice n'a lieu qu'après isomérisation du complexe *trans*- **274a** en complexe *cis*- **275a** (Schéma 105).<sup>98</sup> Cette isomérisation s'effectue par la perte d'un ligand conduisant à un complexe de palladium ne possédant que 14e<sup>-</sup> qui peut ainsi se réarranger en composé *cis* et donner lieu à l'élimination réductrice.

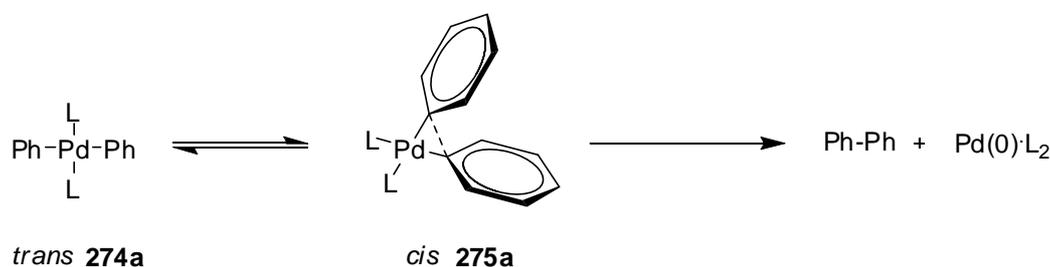


Schéma 105

L'élimination réductrice tout comme l'addition oxydante sont des étapes dont les mécanismes sont raisonnablement connus. Au contraire, le mécanisme de la transmétallation est moins bien connu, car il dépend des conditions de réaction mises en œuvre lors du couplage.

Dans la réaction de Suzuki, il apparaît que la présence d'une base est essentielle. En effet, les dérivés organoborés sont des espèces peu nucléophiles, en raison de la faible différence d'électronégativité entre le carbone (2,5) et le bore (2,0). C'est cette faible réactivité qui les rend compatibles avec de nombreuses fonctions. La présence de la base permet d'augmenter le caractère nucléophile du bore.

<sup>92</sup> R. McCrindle, G. Ferguson, G. J. Arsenault, A. J. McAlees *Chem. Commun.*, **1983**, 571.

<sup>93</sup> M. Moreno-Manas, M. Perez, R. Pleixats *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2346.

<sup>94</sup> C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki *Organometallics*, **1992**, *11*, 3009.

<sup>95</sup> J. K. Stille, K. S. Y. Lau *Acc. Chem. Res.*, **1977**, *10*, 434.

<sup>96</sup> (a) J. F. Fauvarque, A. Jutand *J. Organomet. Chem.*, **1981**, *209*, 109; (b) J. K. Stille *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, *25*, 508.

<sup>97</sup> A. Gille, J. K. Stille *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 4933.

<sup>98</sup> F. Ozawa, Y. Ito, Y. Nakamura, A. Yamamoto *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1981**, *54*, 1868.

Deux mécanismes ont à ce jour été envisagés pour expliquer l'influence de la base<sup>99</sup>.

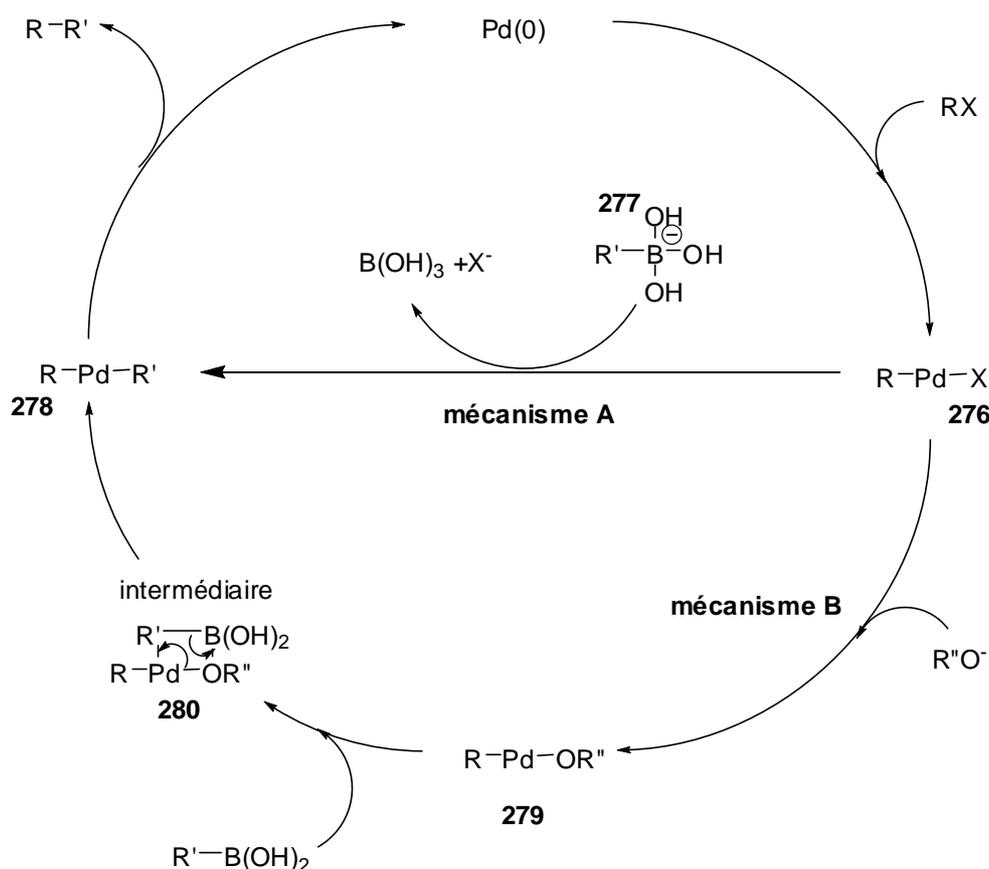


Schéma 106

Bien que les acides boroniques ne réagissent pas avec des complexes de palladium(II), il est connu que les complexes « ate », comme  $Bu_4BLi^{100}$ ,  $[R_3BOMe]Na^{101}$  et  $[ArBF_3]K^{102}$  peuvent engendrer des couplages sans présence de base dans le milieu, prouvant que la quaternisation de l'atome de Bore par une base chargée négativement accroît la nucléophilie du groupement organique présent sur cet atome. Il n'y a pas de preuve formelle quant à la formation d'anions **277** dans le milieu, mais de telles espèces, qui existent en solution alcaline<sup>103</sup>, pourrait alkyler le complexe **276** (Mécanisme A, Schéma 106).

Le mécanisme **B** (Schéma 106) nous montre la possibilité de générer *in situ* un complexe d'alkoxo-, hydroxo-, acétyloxo- ou acétoxopalladium(II) suite à un échange entre le complexe **276** et une base ( $R''O^-$ ), conduisant à un intermédiaire **279** possédant une liaison Pd-O plus polarisée qui va ainsi favoriser l'étape de transmétallation.

<sup>99</sup> N. Miyaura *Top. Curr. Chem.*, **2002**, 219, 11.

<sup>100</sup> N. Miyaura, A. Suzuki *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457.

<sup>101</sup> N. Miyaura, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh, A. Suzuki *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 314.

<sup>102</sup> G. A. Molander, B. Canturk, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, 48, 9240.

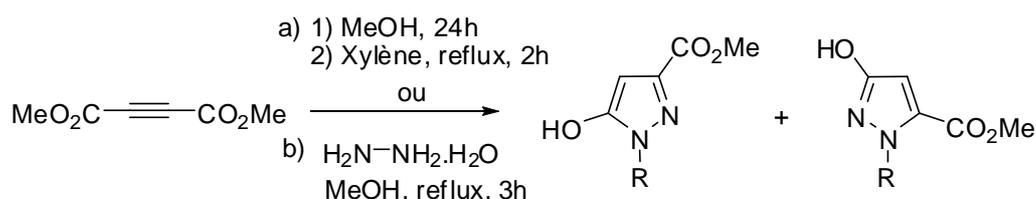
<sup>103</sup> J. P. Lorand, J. O. Edwards *J. Org. Chem.*, **1959**, 24, 769.

Pour le mécanisme **B**, l'étape déterminante de coordination entre le complexe **279** et l'atome de Bore conduit à la formation du complexe **280**, qui participe à la formation du complexe **278** suite à un transfert du groupement organique du Bore au palladium. La grande réactivité du complexe **279** peut provenir de la grande basicité de l'espèce Pd(0), mais aussi du caractère oxophile de l'atome de Bore.

En solution alcaline, les mécanismes **A** et **B** sont envisageables, mais celui qui prédomine n'est pas encore déterminé.<sup>104</sup>

### II.2. Résultats et discussions :

Nous avons, dans un premier temps, entrepris la synthèse de l'hydroxypyrazole **281** selon le mode opératoire proposé par Athina à partir du DMAD et de la phénylhydrazine.<sup>89</sup> Contrairement à ce qui était annoncé par cet auteur, un mélange de produits d'addition **281** et **282** difficilement séparables par chromatographie sur silice (rapport 7 : 3) est isolé à la suite de divers essais avec des rendements faibles ne dépassant pas 32%. Nous nous sommes donc intéressés à l'utilisation d'hydrazine monohydrate qui devait nous conduire à la formation d'un seul composé **283**. D'autres avantages résidaient dans le fait de pouvoir accéder à des *N*-H pyrazoles, mais également de disposer d'une approche moins linéaire dans laquelle la substitution de l'azote se ferait après les étapes de couplage si nécessaire. Ainsi, le *N*-1H-5-hydroxypyrazole **283** est obtenu par simple chauffage au reflux du méthanol d'un mélange d'hydrazine monohydrate et de DMAD avec un rendement de 74% (Schéma 107).



**condition a** : Pour R = Ph, **281** et **282** ratio 7 : 3, 32%

**condition b** : Pour R = H, **283**, 74%

Schéma 107

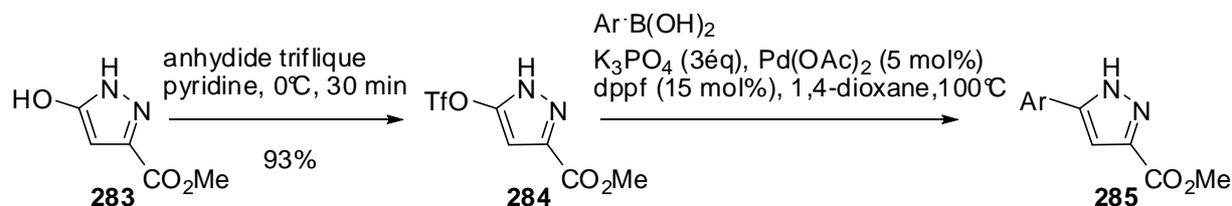
Le triflate **284** est ensuite formé avec un rendement de 93%, puis engagé dans une série de couplages de type Suzuki avec divers acides boroniques hétéroaromatiques. Il est à noter que jusqu'alors, un seul exemple de couplage sur un *N*-H triflate de pyrazole avait été décrit.<sup>105</sup> La mise en jeu d'un acide aryle boronique porteur d'un groupement électrodonneur de type OMe a fourni les

<sup>104</sup> K. Matos, K. A. Soderquist *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 461.

<sup>105</sup> C. A. Dvorak, D. A. Rudolph, S. Ma, N. I. Carruthers, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 4188.

## Chapitre 2– Synthèse de pyrazoles à partir des dérivés de l'hydrazine et leur utilisation

meilleurs rendements (Tableau 8, Entrée 1). Le couplage avec des acides boroniques porteurs de groupements électroattracteurs de type  $mCF_3$  et  $CO_2Me$  conduit aux composés attendus avec des rendements relativement faibles (Tableau 8, Entrées 2 et 5). Le couplage avec l'acide 3-pyridylboronique dans les mêmes conditions n'a permis d'isoler le composé de couplage qu'avec un faible rendement de 11% (Tableau 8, Entrée 3). L'acide 2-thiényboronique n'a pas pu être couplé dans les mêmes conditions (Tableau 8, Entrée 4).



Entrée	Acide boronique	Rendement (285)
1		57% (74%)*(285a)
2		33% (285b)
3		11% (285c)
4		0% (285d)
5		18% (285e)

\*3 équivalents d'acide boronique

**Tableau 8**

Etant donné les rendements relativement faibles obtenus au cours de cette étude préliminaire et les difficultés rencontrées en parallèle de ce travail dans la réalisation des couplages de type Gooßen sur le noyau pyrazole, nous n'avons pas jugé opportun de poursuivre cette étude.

### III. Synthèse et application des 3-thiométhyl-5-(trifluorométhylsulfonyloxy)-pyrazoles dans les réactions de couplage de Suzuki et Liebeskind-Srogl :

Dans cette dernière approche, les pyrazoles 3,5-bis(hétéro)aromatiques **286** ciblés devraient être obtenus au moyen de couplages palladocatalysés successifs réalisés sur les 3-thiométhyl-5-(trifluorométhylsulfonyloxy)-pyrazoles **287**. Ces derniers devraient être obtenus en deux étapes à partir d'hydrazines sur un dithioacétal **288** (Schéma 108).

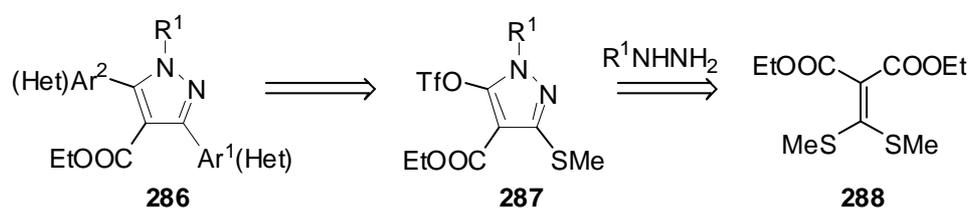


Schéma 108

#### III.1. Rappels sur les couplages croisés de type Liebeskind et Srogl :

Récemment, Linbeskind et Srogl ont développé une méthode de couplage catalysée par le palladium entre des acides boroniques et des composés organiques soufrés. La formation de cette liaison carbone-carbone passe par une étape clé d'addition oxydante du composé soufré sur le palladium. La liaison soufre-métal, très stable doit ensuite être activée pour permettre l'étape de transmétallation de l'acide boronique sur cet intermédiaire « palladium-thiolate ».

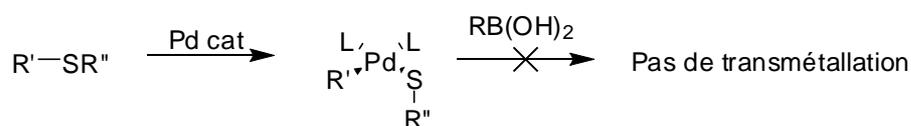


Schéma 109

Ainsi, ces auteurs décrivent pour la première fois, en 2003, le couplage pallado-catalysé entre un acide boronique et un thioéther hétéroaromatique, en présence de thiophène-2-carboxylate de cuivre (I) (CuTC), de palladium et en l'absence de base (Schéma 110).<sup>106</sup> De nombreux thioéthers hétéroaromatiques **289** (de type pyridine, pyrimidine, tétrazole...) ont ainsi été couplés avec divers acides boroniques **290** en présence de Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, de tris(2-furyl)phosphine (TFP) et de CuTC. Dans

<sup>106</sup> L. S. Liebeskind, J. Srogl, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 11260.

## Chapitre 2– Synthèse de pyrazoles à partir des dérivés de l'hydrazine et leur utilisation

certains cas, le groupement SMe ne s'est pas avéré suffisamment réactif et d'autres groupements ont alors été préférés (-SCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub> ou -SCH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub>). Il est à noter que, pour des raisons mal connues, l'ajout d'acétate de zinc, permet dans certains cas, une nette amélioration de la réaction.

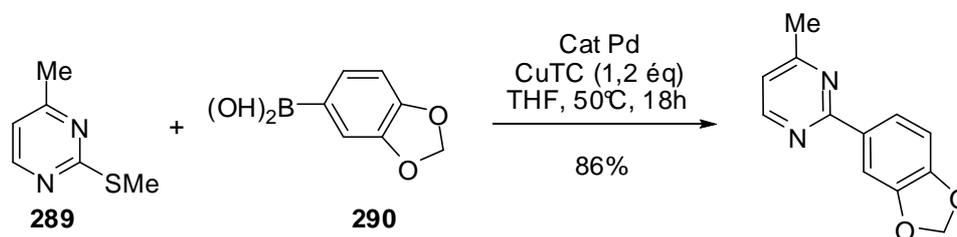


Schéma 110

Dans cette réaction, l'activation de la liaison palladium-soufre par le carboxylate de cuivre (I) est essentielle (intermédiaire **291**). Le CuTc favorise la transmétallation en polarisant cette liaison, et active l'atome de bore (Schéma 111).

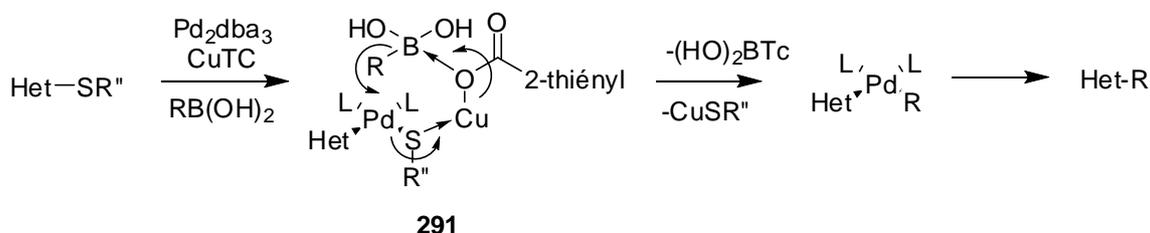


Schéma 111

Il est à noter que le couplage de thioéthers hétérocycliques avec des organostannanes est également possible, là encore la présence de cuivre est nécessaire.<sup>107</sup>

En 2005, l'équipe de Robins a montré que l'utilisation de ligands de type carbénique permettait de réaliser des réactions de couplages croisés entre un thioéther et un acide boronique en absence de CuTc (Schéma 112).<sup>108</sup>

<sup>107</sup> (a) M. Egi, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 801. (b) F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebrat, G. Guillaumet, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 803.

<sup>108</sup> J. Liu, M. J. Robins, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 1149.

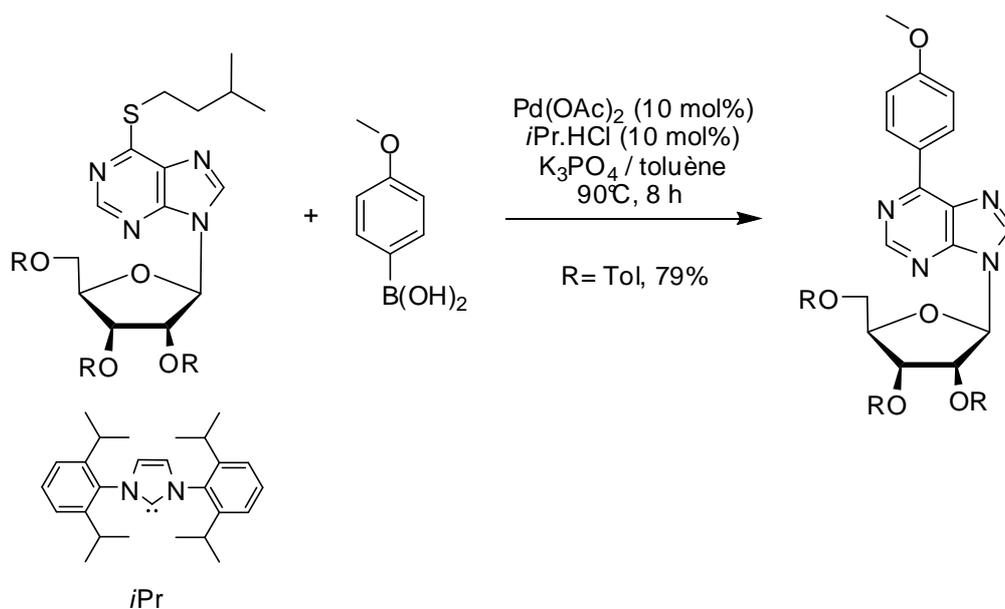


Schéma 112

En 2005, Junjappa et collaborateurs décrivent le couplage des thioéther pyrazoles **208a** et **210a** avec des arylmagnésiens en présence de NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (Schéma 113). Toutefois, l'utilisation d'arylmagnésiens requiert des conditions anhydres et est limitée par la faible disponibilité commerciale des dérivés hétéroaromatiques dans le cadre d'un développement industriel.

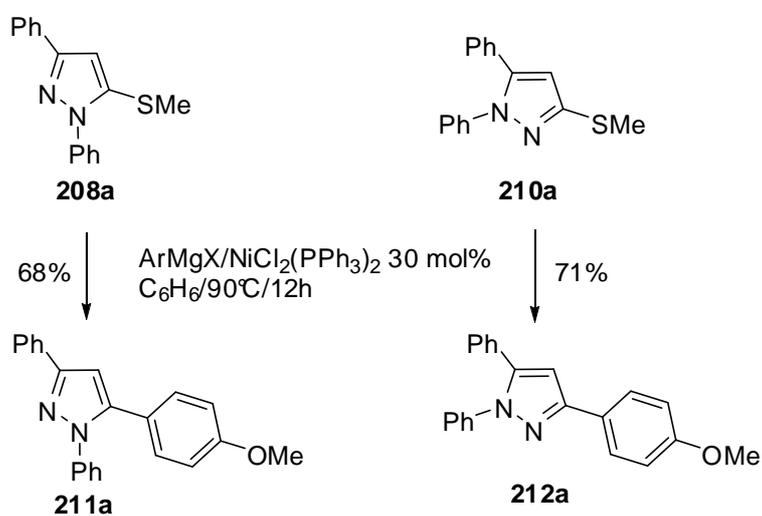


Schéma 113

A notre connaissance, aucun couplage de type Liebeskind et Srogl n'a été effectué sur les thioéther pyrazoles.

### III.2. Résultats et discussions :

Les *N*-Me et *N*-H 5-hydroxypyrazoles **292a** et **292b** ont été obtenus par l'addition de dérivés d'hydrazines sur un thioacétal **288** avec des rendements respectifs de 35 et 40%. Les 5-triflatepyrazoles correspondants **287a** et **287b** ont été ensuite préparés avec des rendements respectifs de 70% et 40% (Schéma 114).

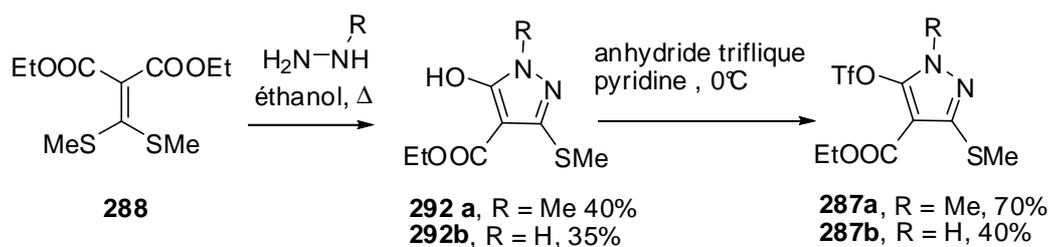


Schéma 114

Le *N*-Me pyrazole **286a** a été engagé dans un couplage de Suzuki en présence d'acide *p*-méthoxyphényl-boronique pour conduire au 5-aryl-3-thioéterpyrazole **293a** correspondant avec un rendement de 77% (Schéma 115). Par ailleurs, il n'a pas été possible de former le produit de couplage issu du *N*-H pyrazole **293b** par ce même procédé.

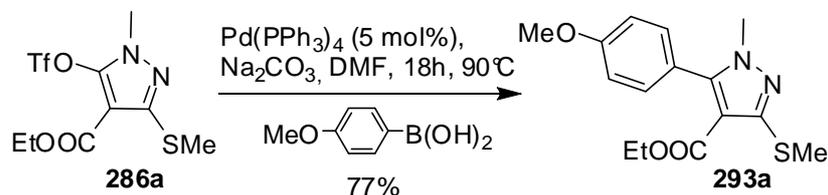
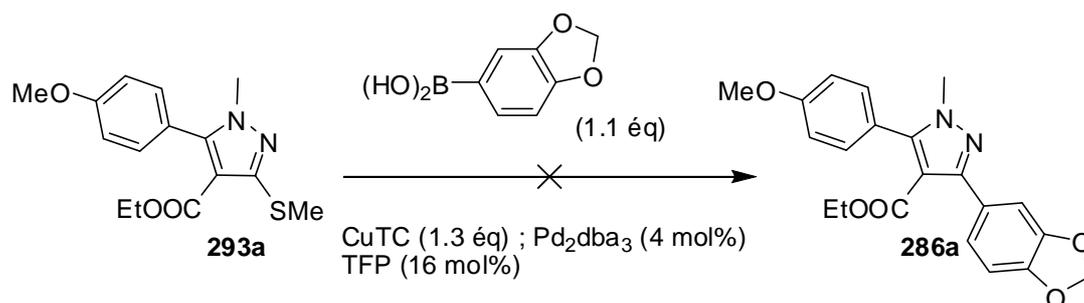


Schéma 115

Le *N*-méthyl-5-aryl-3-thioéterpyrazole **293a** a ensuite été utilisé comme substrat modèle afin d'étudier les couplages de Liebskind et Srogl. Les premiers essais, réalisés dans les conditions décrites dans la littérature par ces auteurs, n'ont pas permis d'obtenir le composé de couplage souhaité (Tableau 9, Entrée 1). L'activation de la réaction par irradiation micro-ondes n'a également pas permis de réaliser le couplage (Tableau 9, Entrée 2). Comme nous l'avons vu dans le bref rappel bibliographique, l'ajout d'acétate de zinc peut permettre d'améliorer ce type de réaction. Toutefois, dans notre cas, l'utilisation de cet additif n'a pas eu d'effet notable (Tableau 9, Entrée 3 et 4).



Entrée	Solvant	Température, temps	Additif	Résultat
1	DMF	50°C, 18h	-	Produit de départ
2	THF	Mo : 160°C, 30 min	-	Produit de départ
3	THF	50°C, 18h	Zn(OAc) <sub>2</sub> , 1,3 éq	Produit de départ
4	THF	Mo : 120°C, 1h	Zn(OAc) <sub>2</sub> , 1,3 éq	Produit de départ

Tableau 9

D'autres conditions de la littérature permettant de réaliser des couplages pallado-catalysés de thioéthers en présence de ligands carbéniques ont été testées sans succès (Schéma 116).

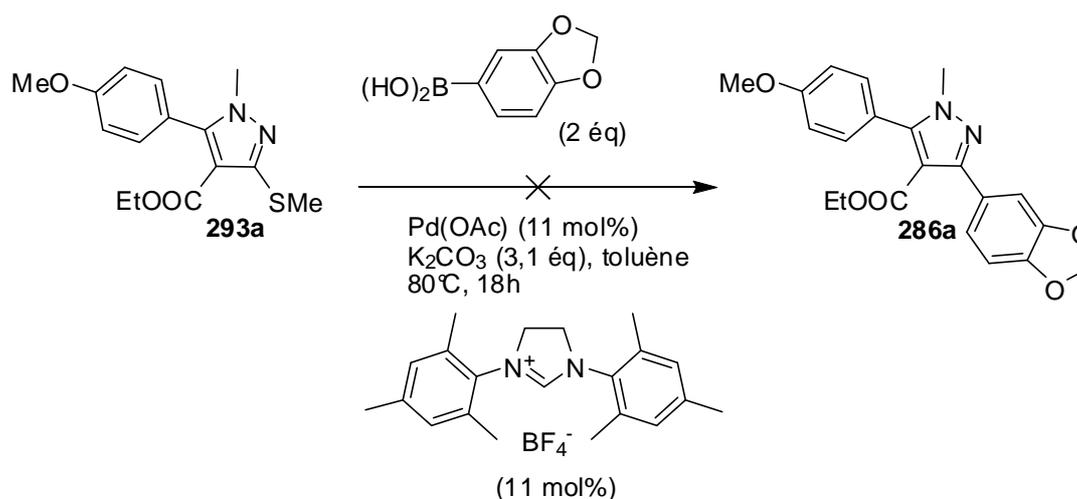


Schéma 116

## IV.Conclusion :

Le bilan de ce chapitre concernant la synthèse de pyrazoles fonctionnalisés par condensation de dérivés d'hydrazines et leurs mises en jeu dans de nouvelles méthodes de couplage est très mitigé. En effet, les couplages réalisés par décarboxylation semblent prometteurs. Toutefois la mise en œuvre de tels couplages s'est avérée fastidieuse et les résultats manquent de reproductibilité. A notre connaissance, peu de groupes ont appliqué cette méthode de couplage de Gooßen, mais les

## Chapitre 2– Synthèse de pyrazoles à partir des dérivés de l'hydrazine et leur utilisation

dernières avancées *via* l'utilisation de sels d'argent devraient rendre cette réaction plus accessible pour une utilisation en routine.

Par ailleurs, certaines observations faites dans le cadre d'autres réactions de couplages exposées ultérieurement peuvent nous laisser supposer que les échecs rencontrés lors des couplages de type Liebeskind et Srogl pourraient être dûs à des problèmes d'encombrement stérique liés à la présence de la fonction ester en position C4.

Le caractère inachevé des différentes approches exposées dans ce chapitre est lié au fait que celles-ci ont été réalisées en parallèle (Schéma 117), et que des résultats très prometteurs obtenus lors de l'exploration d'une voie d'accès alternative aux pyrazoles bis(hétéro)aromatiques basée sur la chimie des sydnones, nous ont conduits à privilégier cette dernière, qui sera exposée dans le chapitre suivant.

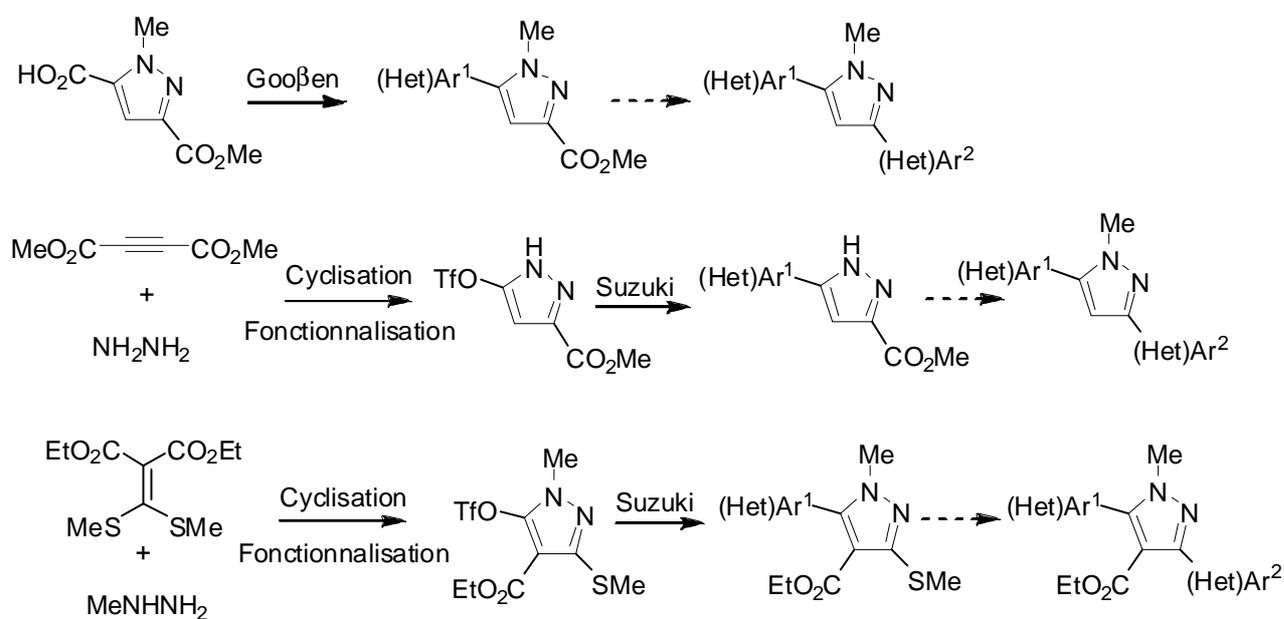


Schéma 117

***Experimental Part***  
***Chapter 2***

## Experimental Part Chapter 2:

### General remarks

#### **Solvents**

Unless mentioned, all solvents (for reaction, extraction or chromatography) were used without further purification.

#### **Reactants and reagents**

Commercially available reagents were used as purchased.

Microwave heating was performed on a Biotage™ microwave oven.

#### **Thin layer chromatography (TLC)**

TLC was carried out on Merck silica 60/F-254 aluminium backed plates using UV light.

#### **Flash chromatographies**

Flash chromatographies were performed using Merck silica gel 60 (40-63 Å) under low or medium pressure or using a combiflash® retrieve™ with appropriate redisep® column.

#### **Nuclear magnetic resonance spectra**

NMR spectra were recorded either on a Bruker DRX 300, a Bruker ALS 300, or a Bruker DRX 400 spectrometer in the solvent indicated. Chemical shifts are given in ppm, coupling constants are given in Hz relative to the internal reference.

Letters s, d, t, q, quint, m refer to the following multiplicity patterns: singlet, doublet, triplet, quartet, quintuplet, multiplet.

#### **Mass spectroscopy**

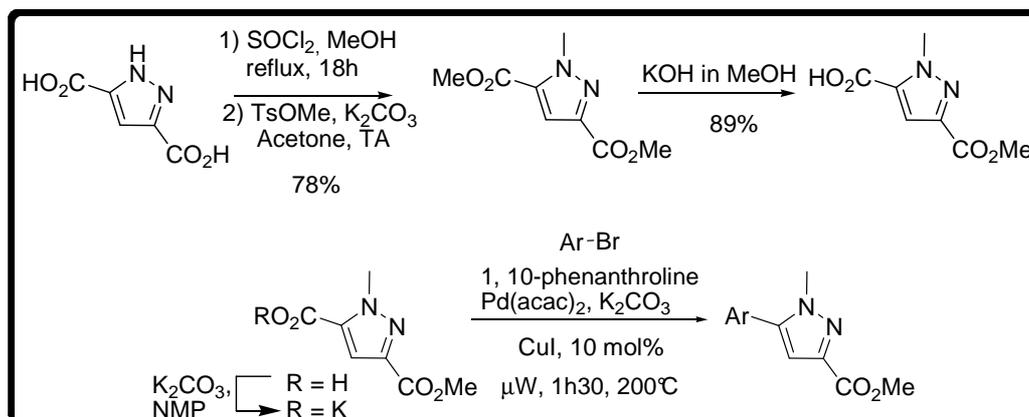
## ***Partie expérimentale du chapitre 2***

High resolution mass spectra were obtained on a Thermofinnigan LCQ-advantage, a Thermofinnigan MAT95XL or a LCT Premier XE.

### **Melting points**

Melting points were determined on a Büchi B-540 apparatus and are uncorrected.

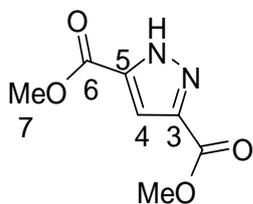
## I. Synthesis of methyl 5-aryl-1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylates:



### I.1. Synthesis of pyrazole-5-carboxylic acid precursors:<sup>109</sup> (264-266)

- **Synthesis of 3,5-bis(methoxycarbonyl)-1NH-pyrazole: (264)**

Thionyl chloride (4.6 mL, 65 mmol) was added dropwise to a stirred suspension of pyrazole-3,5-dicarboxylic acid (1.55 g, 10 mmol) in MeOH (15 mL) at 0°C. Once the addition was completed, the reaction mixture was heated under reflux for 24h and the solvent was then removed under vacuum to give the desired product.



**Yield:** 78%

**Mol. Wt.:** 152.05 g/mol.

**MP:** 70-72°C

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$

White powder

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ . 3.96 (s, 6H, H7), 7.35 (s, 1H, H4).

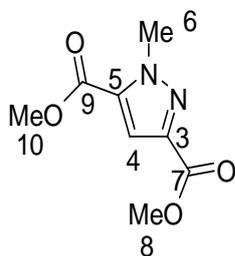
- **Synthesis of 3,5-bis(methoxycarbonyl)-1-methylpyrazole: (265)**

Methyl-*p*-toluene sulfonate (1.456 mL, 9.7 mmol) was added dropwise to a stirred suspension of the 3,5-bis(methoxycarbonyl)-1NH-pyrazole (1.776 g, 9.6 mmol) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.997 g, 14.5 mmol) in acetone (10 mL). Once the addition was completed, the reaction mixture was stirred 3h at room temperature, and then diluted with AcOEt and washed with water (3\*30 mL). The organic layer was

<sup>109</sup> Compounds **264**, **265** and **266** were already described see : H. H. Lee, B. F. Cain, W. A. Denny, J. S. Buckleton, G. R. Clark, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 428.

## Partie expérimentale du chapitre 2

dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (silica gel, appropriate mixture of cyclohexane/AcOEt) to afford the desired pyrazole dicarboxylate.



**Yield:** quantitative

**Mol. Wt:** 198.06g/mol.

**MP:** 70-71°C

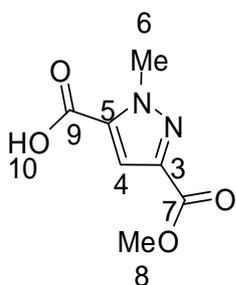
$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$

White powder

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ . 3.91, 3.94 (2s, 6H, H8 + H10), 4.26 (s, 3H, H6), 7.35 (s, 1H, H4).

- **Synthesis of 3-(methoxycarbonyl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid: (266)**

A solution of KOH in MeOH (3.81 mL of a 2M solution, 7.62 mmol) was added to a solution of 3,5-bis(methoxycarbonyl)-1-methylpyrazole (**265**) (1.509 g, 7.62 mmol) in MeOH (20 mL), and the reaction mixture was stirred at 20°C for 24h. After removal of the solvent under vacuum at low temperature, the residue was dissolved in water (50 mL) and the solution was clarified and neutralized with aqueous HCl (7.62 mL of a 1M solution, 7.62 mmol). On being allowed to stand for 20h at 0°C, the monoacid crystallized and was collected by filtration.



**Yield:** 89%

**Mol. Wt.:** 184.05 g/mol.

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$

White powder

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ . 3.85 (s, 3H, H8), 4.19 (s, 3H, H6), 7.37 (s, 1H, H4), 9.01 (br s, 1H, H10).

### I.2. Gooßen cross-coupling reactions:

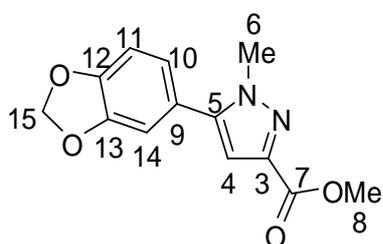
- **General procedure:**

3-(Methoxycarbonyl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (1 equiv, 0.54 mmol) was added to a solution of  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 equiv, 1.09 mmol) in NMP and the mixture was refluxed 2h, after which time then solvent was remove by distillation under vacuum. The resulting potassium carboxylate was then

## Partie expérimentale du chapitre 2

added to a mixture of 1-10-phenanthroline (0.2 equiv, 0.11 mmol), Pd(acac)<sub>2</sub> (0.05 equiv, 0.03 mmol), copper iodide (0.1 equiv, 0.06 mmol), and the selected bromoaryle (1 equiv, 0.054 mmol) in NMP:quinoline (3:1) placed in an appropriate small microwave process vial containing a magnetic stir bar. The vial was flushed with argon, sealed with a Teflon septum and placed into a Biotage Initiator<sup>TM</sup> microwave cavity. After irradiation at 200°C for 90 min and subsequent cooling of the vessel to 37 °C by the unit, the mixture was concentrated in vacuo and the residue was purified by column chromatography (silica gel, appropriate mixture of cyclohexane/AcOEt) to give the corresponding 5-arylpyrazole.

### Methyl 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (270a)



**Yield:** 54%

**Mol. Wt.:** 260.07 g/mol.

**MP:** 96-101°C

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

white powder

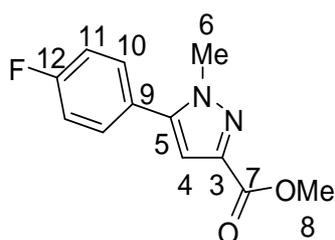
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 3.90, 3.92 (2s, 6H, H6 + H8), 6.01 (s, 1H, H15), 6.82 (s, 1H, H4), 6.81-6.90 (m, 3H, H10, H11, H14).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 38.3 (C6), 52.1 (C8), 101.7 (C15), 108.7, 108.8, 109.2 (C4, C11, C14), 123.0 (C10), 123.2 (C9), 142.3, 144.9 (C3, C5), 148.1, 148.5 (C12, C13), 162.9 (C7)

**HRMS (EI):** M<sup>+</sup> = 260.0799 ; calcd. For C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> : 260.0797.

\*\*\*\*\*

### Methyl 5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (270b)



**Yield:** 9%

**Mol. Wt.:** 234.08g/mol.

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Brown oil

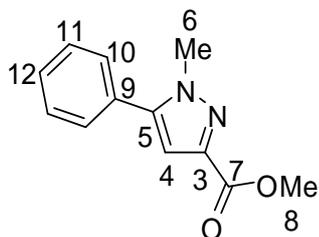
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 3.92, 3.94 (2s, 6H, H6 + H8), 6.83 (s, 1H, H4), 7.17-7.20 (m, 2H, H11), 7.36-7.41 (m, 2H, H10).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 38.6 (C6), 52.5 (C8), 109.4 (C4), 116.5 (d, J = 86.1 Hz, C11), 126.0 (J = 13.5 Hz, C9), 131.1 (d, J = 33 Hz, C10), 142.8, 144.5 (C3, C5), 162.1 (d, J = 379 Hz, C12), 165.2 (C7).

**HRMS (EI):** M<sup>+</sup> = 234.0802 ; calcd. For C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : 234.0805.

\*\*\*\*\*

**Methyl 1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (270c)**



**Yield:** 34%

**Mol. Wt.:** 216.09 g/mol.

$C_{12}H_{12}N_2O_2$

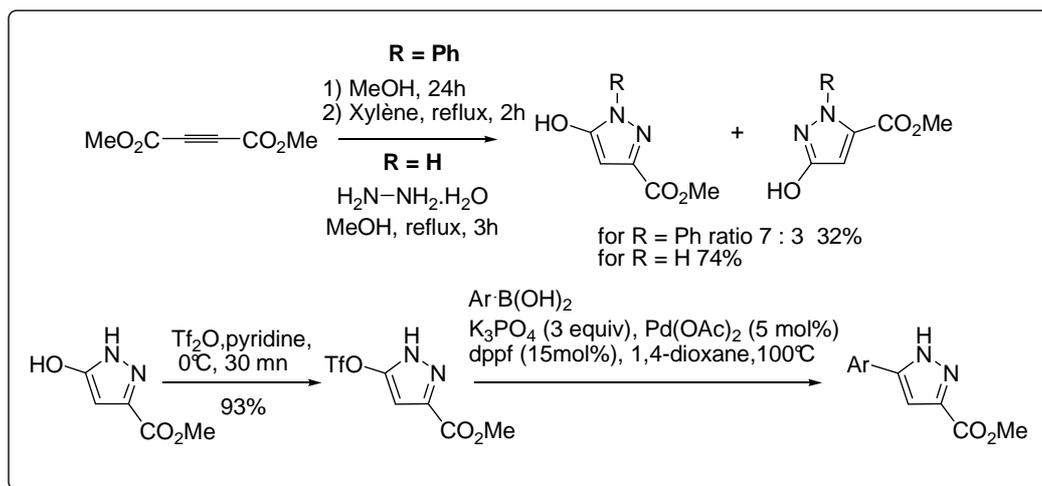
Brown oil

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 3.92, 3.93 (2s, 6H, H6 + H8), 6.84 (s, 1H, H4), 7.38-7.40 (M, 5H, H10, H11, H12).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 38.6 (C6), 52.3 (C8), 109.1 (C4), 129.1, 129.2, 129.4 (C10, C11, C12), 129.8 (C9), 142.6, 145.4 (C3, C5), 163.1 (C7).

**HRMS (EI):**  $M^+$  = 216.0897 ; calcd. For  $C_{12}H_{12}N_2O_2$  : 216.0898.

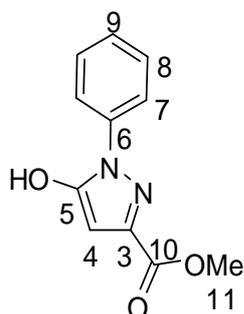
**II. Synthesis of 5-(hetero)aryl-1H-pyrazole-3-carboxylates:**



• **Synthesis of methyl 5(or 3)-hydroxypyrazole-1-phenyl-3(or 5)-carboxylates**

Phenylhydrazine (0.69 mL, 7.03 mmol) was added to a solution of dimethyl acetylenedicarboxylate (0.86 mL, 7.03 mmol) in methanol (14 mL). The solution was stirred at room temperature for 24h, and the solvent was then removed under vacuum. The residue was diluted with xylene (15 mL) and the resulting solution was refluxed 2h, after which time the solvent was removed under vacuum. The residue was recrystallized in toluene to give a 7:3 mixture of regioisomers (32% yield). The mixture was subjected to column chromatography (silica gel, cyclohexane/AcOEt 80:20) to give in a first fraction methyl 5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylate, and in a second fraction methyl 3-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-5-carboxylate.

Methyl 5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylate<sup>110</sup> (**281**)



Yield: 22%

Mol. Wt.: 218.07 g/mol.

MP: >205°C

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

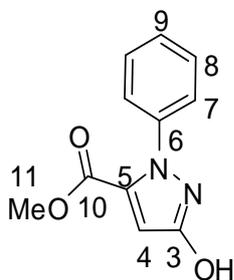
white powder

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ. 3.80 (s, 3H, H11), 5.97 (s, 1H, H4), 7.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H9), 7.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H8), 7.75 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H7), 12.14 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ. 51.9 (C11), 89.6 (C4), 122.5 (C7), 127.4 (C9), 129.4 (C8), 138.4, 142.2 (C3, C5), 162.2, 162.6 (C5, C10)

\*\*\*\*\*

Methyl 3-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-5-carboxylate<sup>111</sup> (**282**)



Yield: 5%

Mol. Wt.: 218.07 g/mol.

MP: >205°C

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

white powder

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ. 3.71 (s, 3H, H11), 6.31 (s, 1H, H4), 7.35-7.43 (m, 5H, Ph), 10.50 (s, 1H, OH).

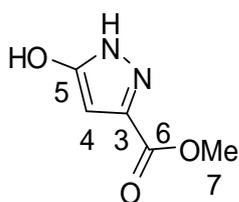
<sup>110</sup> Compounds **281** was already described see: A. Geronakaki et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 6559.

<sup>111</sup> Compounds **282** was already described see: Maekawa, Tsuyoshi; Hara, Ryoma; Odaka, Hiroyuki; Kimura, Hiroyuki; Mizufune, Hideya; Fukatsu, Kohji, patent, **2003**, WO 2003099793.

## Partie expérimentale du chapitre 2

- **Synthesis of methyl 5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylate : (283)**

Hydrazine monohydrate (0.341 mL, 7.04 mmol) was added to a solution of dimethyl acetylenedicarboxylate (0.865 mL, 7.04 mmol) in MeOH (15 mL). The reaction mixture was refluxed for 3h and was then allowed to reach room temperature. Subsequent cooling at 0°C induced crystallization of the desired compound which was collected by filtration.



**Yield:** 74%

**Mol. Wt. :** 142.03 g/mol.

**MP :** >205°C

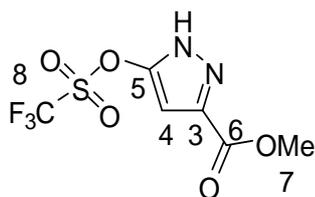
C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

white crystals

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ. 3.80 (s, 3H, H7), 3.92 (br s, 1H, H4)

- **Preparation of methyl 5-(trifluoromethylsulfonyloxy)-1H-pyrazole-3-carboxylate: (284)**

To a solution of methyl 5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylate (300 mg, 2.11 mmol) in dry pyridine (5 mL) at 0°C was added dropwise trifluoroacetic anhydride (0.526 mL, 3.17 mmol). The solution was stirred 1h at 0°C and then rapidly filtered through a pad of neutral alumina (AcOEt/Cyclohexane 80:20) to give, after removal of volatiles, the corresponding methyl 5-(trifluoromethylsulfonyloxy)-1H-pyrazole-3-carboxylate. This compound was immediately used in the cross-coupling reaction.



**Yield:** 93%

**Mol. Wt. :** 273.99 g/mol.

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

Oil

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ. 3.94 (s, 3H, H7), 6.69 (s, 1H, H4).

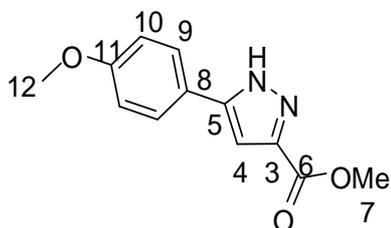
- **Suzuki cross-coupling reactions:**

To a solution of methyl 5-(trifluoromethylsulfonyloxy)-1H-pyrazole-3-carboxylate (1 equiv, 0.30 mmol) in dry, degassed 1,4-dioxane (2 mL), were successively added the selected boronic acid (3 equiv, 0.90 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3 equiv, 0.90 mmol), 5 mol% of Pd(OAc)<sub>2</sub> and 15 mol% of dppf. The mixture was stirred 18h at 100°C. The volatiles were removed under vacuum and the residue was

## Partie expérimentale du chapitre 2

purified by column chromatography (silica gel, appropriate mixture of cyclohexane/AcOEt) to give the corresponding methyl 5-(hetero)aryl-1H-pyrazole-3-carboxylate.

### Methyl 5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (285a)



**Yield:** 74%

**Mol. Wt.:** 232,08 g/mol.

**MP:** 175°C

$C_{12}H_{12}N_2O_3$

White powder

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 3.83, 3.85 (2s, 6H, H7 + H12), 6.92 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H, H10), 6.97 (s, 1H, H4), 7.64 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H, H9).

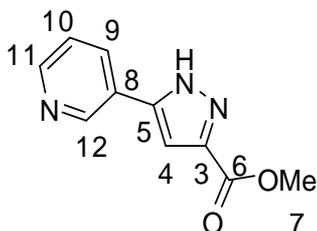
$^{13}C$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 52.0, 55.4 (C7,C12), 114.4 (C10), 127.1 (C9), 160.0, 161.8 (C6, C11).

Quaternary carbons C3 and C5 were not detected.

**HRMS (CI):**  $MH^+$  = 233.0926 ; calcd. For  $C_{12}H_{13}N_2O_3$  : 233.0926.

\*\*\*\*\*

### Methyl 5-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (285c)



**Yield:** 11%

**Mol. Wt.:** 203.07 g/mol.

**MP :** <205°C

$C_{10}H_9N_3O_2$

White powder

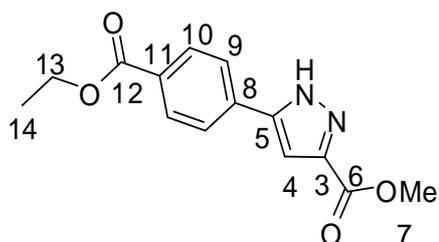
$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$ . 2.87 (s, 3H, H7), 6.39 (s, 1H, H4), 6.49 (m, 1H, H10), 7.23 (m, 1H, H9), 7.55 (bs s, 1H, H11), 8.06 (bs s, 1H, H12), 13.24 (bs s, 1H, NH).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$ . 52.1 (C7), 106.2 (C4), 124.4 (C10), 133.3 (C9), 146.2, 148.9 (C11, C12). Quaternary carbons C3, C5 and C-6 were not detected.

**HRMS (CI):**  $MH^+$  = 204,0697 ; calcd. For  $C_{10}H_{10}N_3O$  : 204,0695.

\*\*\*\*\*

### Methyl 5-(4-(ethoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate



**Yield:** 54%

**Mol. Wt.:** 274.09 g/mol.

**MP:** 163°C

$C_{14}H_{14}N_2O_4$

White powder

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 1.39 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 3H, H14), 3.88 (s, 3H, H7), 4.38 (q,  $J$  = 6.3 Hz, 2H,

## Partie expérimentale du chapitre 2

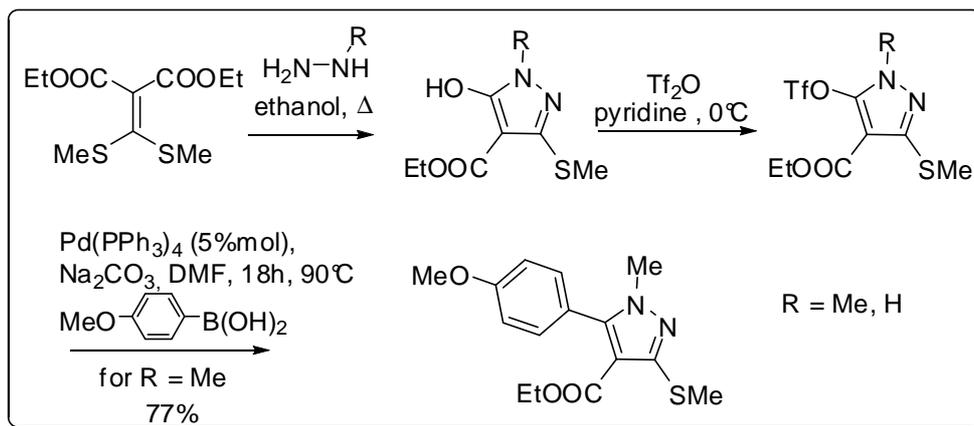
H13), 7.26 (s, 1H, H4), 7.82 (d,  $J = 9.0$  Hz, H9), 8.07 (d,  $J = 9.0$  Hz, H10).

$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ . 14.4 (C14), 52.5 (C7), 61.2 (C13), 125.6 (C8), 130.3 (C10), 166.4 (C6).

Quaternary carbons C3 and C5 were not detected.

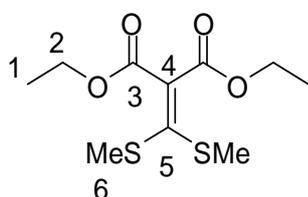
HRMS (CI):  $\text{MH}^+ = 275.1032$ ; calcd. For  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ : 275.1032.

### III. Synthesis of 5-(hetero)aryl-3-methylthio-1H-pyrazole-3-carboxylates:



- **Synthesis of diethyl 2-(bis(methylthio)methylene)malonate: (288)**

To a solution of diethyl malonate (1 mL, 6.58 mmol) in DMF (10 mL) was added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (700 mg, 5.06 mmol). The resulting mixture was stirred 2h at room temperature and then cooled to  $0^\circ\text{C}$ .  $\text{CS}_2$  (0.237 mL, 5.06 mmol) was added and stirring was continued for 2h at the same temperature. Methyl iodide (0.630 mL, 10.12 mmol) was then added and stirring was continued for 6h at room temperature. The reaction mixture was then diluted with AcOEt (30 mL) and washed with water (2\*20 mL). The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by vacuum distillation to give diethyl 2-(bis(methylthio)methylene)malonate.



**Yield: 35%**

**Mol. Wt.:** 264.05 g/mol.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}_2$

Yellow oil

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ . 1.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H, H1), 2.33 (s, 6H, H6), 4.14 (q,  $J = 7.2$  Hz, 4H, H2).

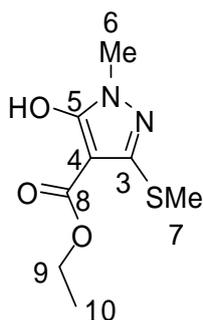
$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ . 13.9 (C1), 18.3 (C6), 61.2 (C2), 127.1 (C4), 158.5, 163.7 (C3, C5).

- **General procedures for the preparation of ethyl 5-hydroxy-3-(methylthio)pyrazole-4-carboxylates: (292a-b)**

## Partie expérimentale du chapitre 2

The appropriate hydrazine (1.5 mmol) was added to a solution of diethyl 2-(bis(methylthio)methylene)malonate (1.5 mmol) in ethanol (20 mL). The solution was then refluxed 6h and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (silica gel, appropriate mixture of cyclohexane/AcOEt) to give the corresponding 5-hydroxy-3-(methylthio)pyrazole-4-carboxylate.

### Ethyl 5-hydroxy-1-methyl-3-(methylthio)-1H-pyrazole-4-carboxylate (292a)



**Yield:** 40%

**Mol. Wt.:** 216,05 g/mol.

$C_8H_{12}N_2O_3S$

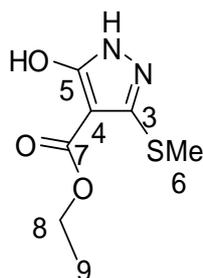
Brown oil

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 1.35 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, H10), 2.44 (s, 3H, H7), 3.51 (s, 3H, H6), 4.23 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H, H9).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$ . 14.2, 18.6 (C7, C10), 33.4 (C6), 61.6 (C9), 92.4 (C3), 146.7 (C4), 157.9 (C5), 166.1 (C8).

\*\*\*\*\*

### Ethyl 5-hydroxy-3-(methylthio)-1H-pyrazole-4-carboxylate (292b)



**Yield:** 35%

**Mol. Wt. :** 202.04 g/mol.

**MP:** 176°C

$C_7H_{10}N_2O_3S$

White powder

$^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$ . 1.18 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, H9), 2.22 (s, 3H, H6), 4.01 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, H8), 7.25 (bs s,  $NH$ , 1H)

$^{13}C$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$ . 11.9 (C9), 14.8 (C6), 57.2 (C8), 89.6 (C3), 145.5 (C4), 164.3, 166.6 (C4, C7). Quaternary carbon C5 was not detected.

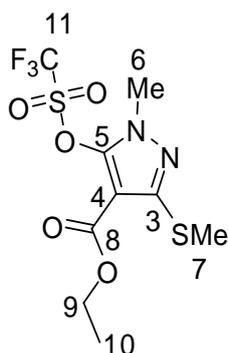
**HRMS (CI):**  $MH^+$  = 203.0490 ; calcd. For  $C_7H_{11}N_2O_3S$  : 203.0490.

## Partie expérimentale du chapitre 2

- **General procedure for preparation of ethyl 3-(methylthio)-5-(trifluoromethylsulfonyloxy)pyrazole-4-carboxylate: (287a-b)**

To a solution of the selected methyl 5-hydroxy-3-(methylthio)pyrazole-4-carboxylate (1 equiv, 0.50 mmol) in dry pyridine (1 mL) at 0°C was added dropwise trifluoroacetic anhydride (1.5 equiv, 0.75 mmol). The solution was stirred 1h at 0°C then AcOEt (20 mL) was added. The resulting solution was washed with HCl 1N (2\*20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuum. The residue was rapidly chromatographed through a pad of neutral alumina (AcOEt/Cyclohexane 80:20) to give the corresponding ethyl 3-(methylthio)-5-(trifluoromethylsulfonyloxy)pyrazole-4-carboxylate, which was immediately used in cross-coupling reaction.

### Ethyl 1-methyl-3-(methylthio)-5-(trifluoromethylsulfonyloxy)-1H-pyrazole-4-carboxylate (287a)



**Yield:** 70%

**Mol. Wt.:** 348.01g/mol.

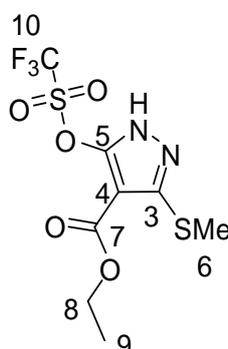
C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

yellow oil

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H10), 2.46 (s, 3H, H7), 3.75 (s, 3H, H6), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H9).

\*\*\*\*\*

### Ethyl 3-(methylthio)-5-(trifluoromethylsulfonyloxy)-1H-pyrazole-4-carboxylate (287b)



**Yield :** 40%

**Mol. Wt. :** 333.99g/mol.

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

Brown oil

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H9), 2.59 (s, 3H, H6), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H8).

<sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 15.8, 16.3 (C6, C9), 63.1 (C8), 104.8 (C3), 120.5 (q, J =

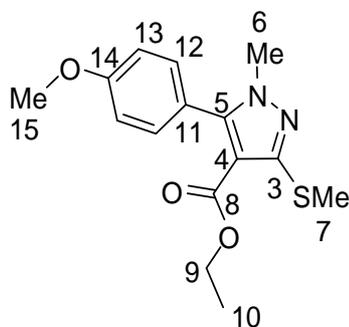
## Partie expérimentale du chapitre 2

320.6 Hz, C10), 148.0 (C4), 154.2 (C5), 162.7 (C7).

HRMS (CI):  $MH^+$  = 334.9983 ; calcd. For  $C_8H_{10}F_3N_2O_5S_2$  : 334.9983.

- **Synthesis of Ethyl 5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-3-(methylthio)-1H-pyrazole-4-carboxylate: (293a)**

To a solution of ethyl 1-methyl-3-(methylthio)-5-(trifluoromethylsulfonyloxy)-1H-pyrazole-4-carboxylate (1 equiv, 0.40 mmol) in dry, degassed DMF (2mL), were successively added 4-methoxyboronic acid (1.5 equiv, 0.60 mmol),  $Na_2CO_3$  (2 equiv, 0,80 mmol) and 5 mol% of  $Pd(PPh_3)_4$ . The reaction mixture was stirred 18h at 90°C and then concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (AcOEt/Cyclohexane 10:90) to give ethyl 5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-3-(methylthio)-1H-pyrazole-4-carboxylate.



**Yield:** 78%

**Mol. Wt.:** 306.10 g/mol.

**MP:** 83°C

$C_{15}H_{18}N_2O_3S$

White solid

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 1.27 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, H10), 2.55 (s, 3H, H7), 3.64 (s, 3H, H6), 3.84 (s, 3H, H15), 4.11 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, H9), 6.97 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H, H12), 7.24 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H, H13).

$^{13}C$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 13.8, 14.1 (C7, C10), 37.1 (C6), 55.4 (C15), 59.8 (C9), 109.6 (C3), 113.7 (C12), 121.4 (C11), 131.2 (C13), 147.7, 150.2 (C4, C5), 160.3, 163.1 (C8, C14).

HRMS (CI):  $MH^+$  = 307.1116 ; calcd. For  $C_{15}H_{18}N_2O_3S$  : 307.1116.

Chapitre 3- Formation de pyrazoles  
fonctionnalisés par cycloaddition 1,3-dipolaire  
des sydnones

## Chapitre 3- Formation de pyrazoles fonctionnalisés par cycloaddition 1,3-dipolaire des sydnones :

Dans ce chapitre, nous nous proposons de synthétiser des pyrazoles substitués par des groupements (hétéro)aryliques, soit en position C3 et C5, soit en position C3 et C4. Pour ce faire, la première approche consistera à accéder à des synthons de type 3,5-dihalogénoypyrazoles *via* la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre une sydnone halogénée et un halogénoalcyne. Ces 3,5-dihalogénoypyrazoles seront ensuite engagés dans des réactions de couplage palladocatalysées. La seconde approche concernera la synthèse de pyrazoles fonctionnalisés en position C3 et C4 *via* la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcynylborane et une sydnone non fonctionnalisée. La deuxième fonctionnalité sera alors introduite par une réaction d'halogénéation. Des couplages de type Suzuki-Miyaura seront ensuite réalisés sur ces autres synthons (Schéma 118).

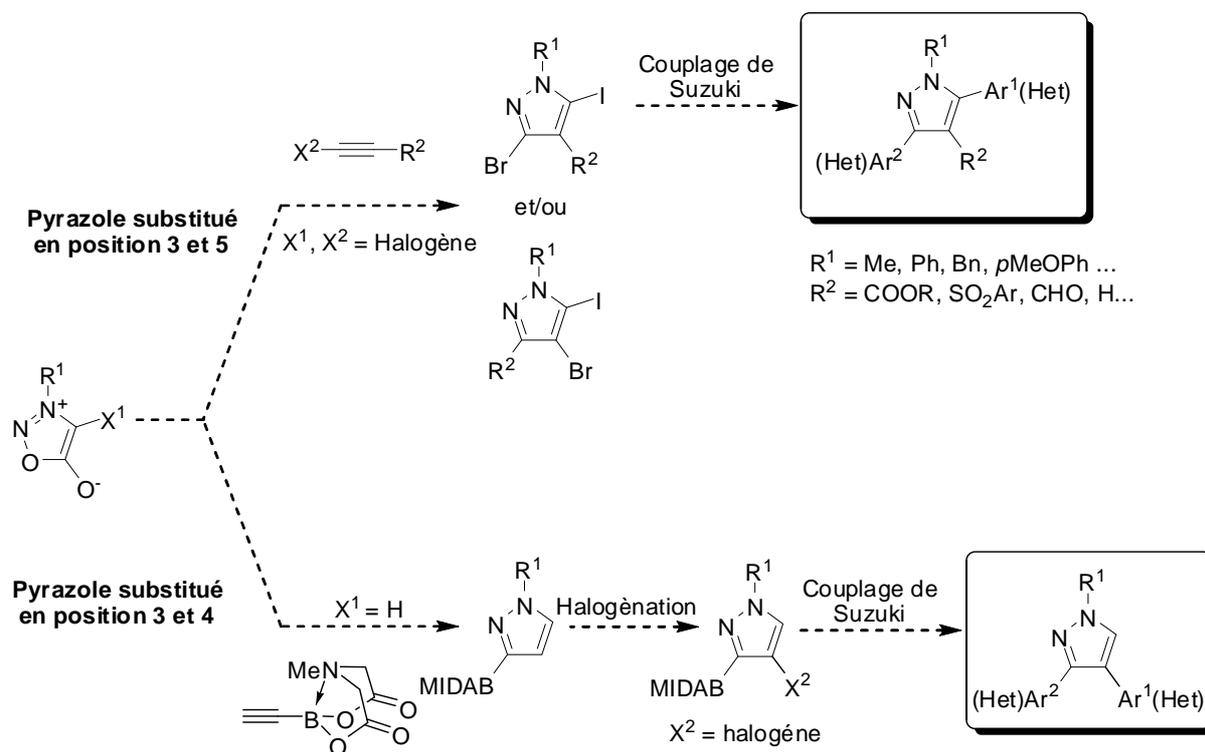


Schéma 118

Les voies de synthèses envisagées laissent entrevoir deux obstacles majeurs :

### **Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire**

- La régiosélectivité de la réaction de cycloaddition devra permettre d'obtenir majoritairement les composés souhaités.
- Les réactions de couplage palladocatalysées devront être chimiosélectives et réalisées de façon successive avec une grande variété d'(hétéro)aryles. Elles devront également être suffisamment souples pour permettre d'autres types de couplage, permettant l'introduction d'alcynes (réaction de Sonogashira) ainsi que de divers groupements alkyles.

Ce chapitre sera articulé de la façon suivante : nous présenterons tout d'abord un rappel bibliographique portant sur la chimie des sydnones, puis nous détaillerons les résultats de nos travaux concernant respectivement la synthèse de pyrazoles substitués en position C3 et C5 puis celle des pyrazoles substitués en position C3 et C4.

## I. Rappel Bibliographique sur les Sydnones :

Les sydnones présentent de nombreuses activités biologiques (agent antibactérien<sup>112</sup>, antinéoplasique<sup>113</sup> et anti-inflammatoire<sup>114</sup>). Le Mesocarb est un médicament développé en ex-URSS dans les années 1970 pour traiter les troubles liés à un déficit d'attention et à l'hyperactivité chez les enfants. En synthèse organique, les sydnones sont essentiellement utilisées comme précurseurs du noyau pyrazole *via* les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires.<sup>115</sup>

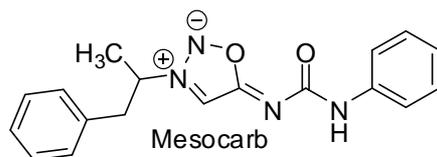


Figure 8

### I.1. Caractéristiques physiques des sydnones :

Les sydnones ont été découvertes en 1935 par Earl et Mackney en traitant les *N*-nitroso-*N*-phénylglycines **294** avec de l'anhydride acétique.<sup>116</sup> Les auteurs leur donnèrent à tort une structure bicyclique neutre **295** et le nom de « Sydnone » en rapport avec leur localisation : Sydney en Australie (Schéma 119).

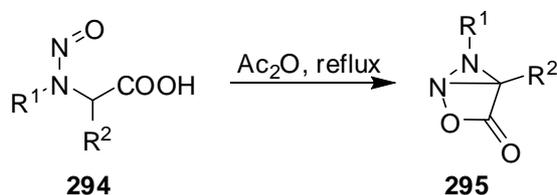


Schéma 119

Dans les années 1940, Backer, Ollis et Poole ont montré que les sydnones **78** étaient en fait des dérivés monocycliques dipolaires à cinq chaînons.<sup>117</sup> De nombreuses formes mésomères peuvent être écrites mais l'écriture généralement admise est la suivante :

<sup>112</sup> M. A. Moustaffa, M. M. Gineinah, W. A. H. Bayoumi, *Arch. Pharmacol.*, **2004**, 337, 427.

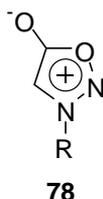
<sup>113</sup> (a) : C. S. Dunkley, C. Thoman, *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 2899. (b) : N. Grynberg, R. Gomes, T. Shinzato, A. Echevarria, J. Miller, *Anticancer Res.*, **1992**, 12, 1025.

<sup>114</sup> (a) : H. Wagner, J. B. Hill, *J. Med. Chem.* **1974**, 17, 1337. (b) : J. B. Hill, R. E. Ray, H. Wagner, R. L. Aspinall, *J. Med. Chem.*, **1975**, 18, 50.

<sup>115</sup> *The Chemistry of Heterocyclic Compound*, Volume 59, A. Padwa, W. H. Pearson, 2002, John Wiley and Sons, 682.

<sup>116</sup> Earl, J.C. ; Mackney, A. W. *J. Chem. Soc.* **1935**, 899.

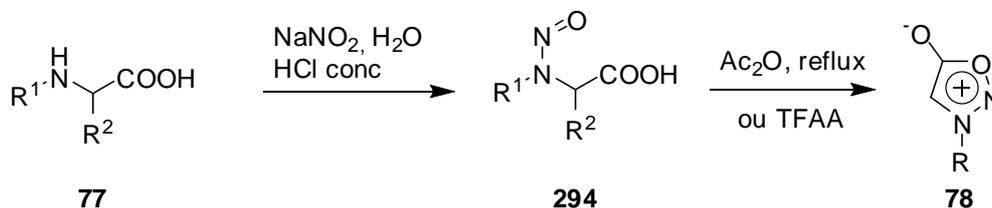
<sup>117</sup> (a) : W. Baker, W. D. Ollis and V. D. Poole, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 307. (b) : W. Baker, W. D. Ollis and V. D. Poole, *Nature*, **1946**, 158, 703.



Les auteurs définissent les sydnones comme des composés mésoioniques (contraction de mésométrie et ionique) dont les charges positives et négatives sont délocalisables sur l'ensemble du cycle. Aucune forme de résonance non chargée ne peut être écrite. Les composés mésoioniques de référence sont les sydnones et les münchnones.<sup>115</sup>

## I.2. Synthèse des sydnones :

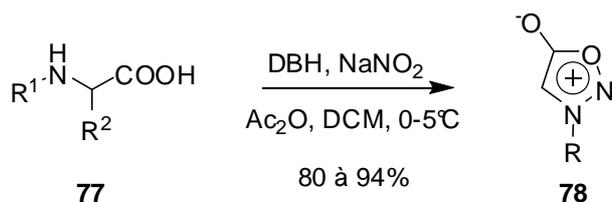
Les sydnones sont généralement obtenues en deux étapes à partir de *N*-aminoacides **77** substitués sur l'azote par un groupement alkyle ou aryle (Schéma 120). Ceux-ci sont tout d'abord engagés dans une réaction de nitrosation, puis la nitrosamine **294** ainsi obtenue subit une réaction de cyclisation en milieu anhydride acétique ou anhydride trifluoroacétique, pour générer les sydnones **78** avec d'excellents rendements. Il est à noter que, dans le cas des composés non substitués sur l'azote, un réarrangement prototropique à lieu et une espèce neutre est générée.<sup>118</sup>



**Schéma 120**

Plus récemment, l'équipe d'Azarifar a proposé un procédé monotope pour la synthèse de sydnones (Schéma 121). L'utilisation de dibromo-diméthylhydantoïne **296** (DBH) permet d'éviter l'isolement de l'intermédiaire toxique : la nitrosamine **294**.

<sup>118</sup> W. Baker, W. D. Ollis, V. D. Poole, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 1542.



Mécanisme proposé :

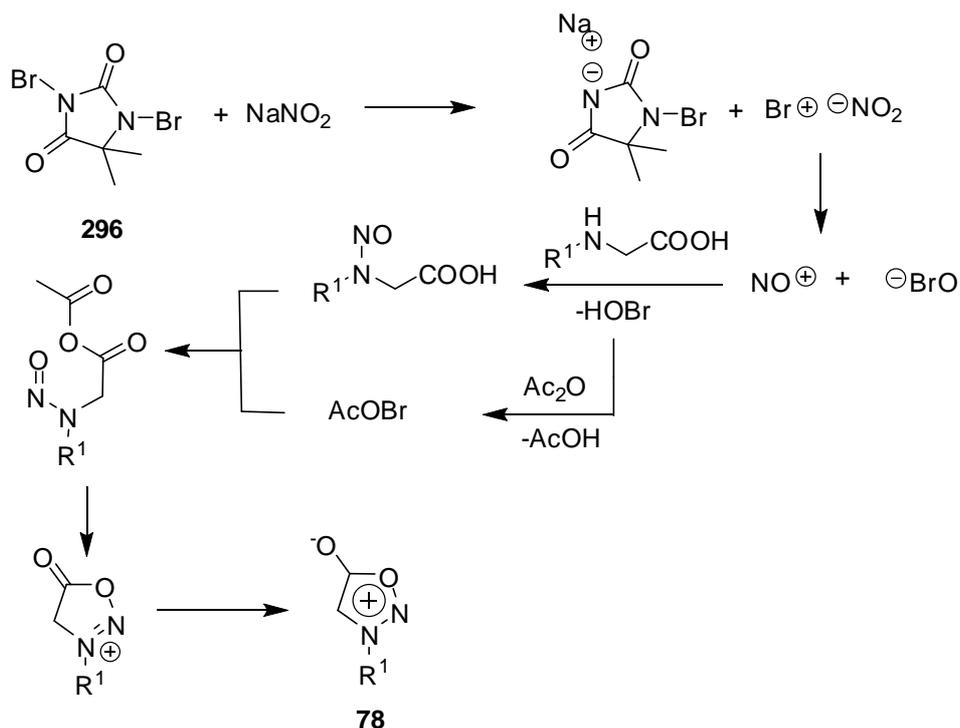


Schéma 121

### I.3. Fonctionnalisation des sydnones :

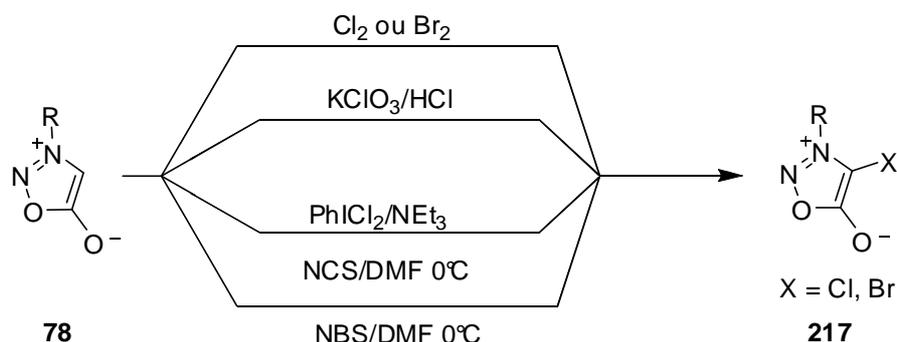
Les sydnones sont connues pour subir aisément des réactions de substitutions électrophiles en position C4. En effet, une importante densité de charge négative en cette position permet des substitutions électrophiles de type halogénéation, acylation, sulfonation ou encore métallation.

#### I.3.1. Réaction d'halogénéation :

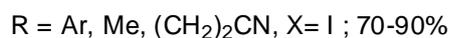
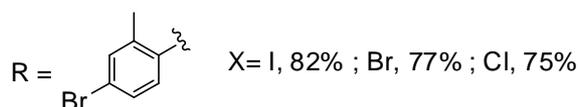
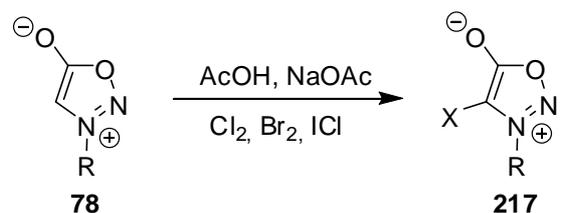
La réaction de chloration et de bromation a été largement étudiée et peut être effectuée de façons très diverses (Schéma 122) en utilisant du dibrome ou du dichlore notamment. La *N*-bromosuccinimide (NBS) ou la *N*-chlorosuccinimide (NCS) peuvent également être employées. La

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

réaction de chloration peut être effectuée en présence de chlorate de potassium et de HCl concentré ou de dichloriodobenzène en présence de triéthylamine.<sup>119,120</sup>



La réaction d'iodation, quant à elle, ne peut être effectuée en utilisant de telles conditions. Dumitrașcu et collaborateurs ont développé une méthode permettant d'obtenir des chloro-, bromo- et iodosydones **217** en milieu acide acétique et acétate de sodium avec une source d'halogène quelle que soit la nature du substituant de l'azote (*N*-alkyl ou *N*-aryl).<sup>121</sup> Cette réaction d'halogénéation est également tolérante vis-à-vis de nombreux groupements fonctionnels (ester, éther, nitrile, acide carboxylique).



**Schéma 123**

#### I.3.2. Acylation et carboxamidation :

En 1960, Yashunski et collaborateurs montrent que la synthèse de 4-acétylsydones **297** est possible *via* l'utilisation d'anhydride acétique et d'éthérate de trifluorure de bore.<sup>122</sup> De même, en 1972, Tien et collaborateurs préparent une série de sydnones acétylées **297** en utilisant l'anhydride

<sup>119</sup> S. Ito and K. Turnbull, *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 1441.

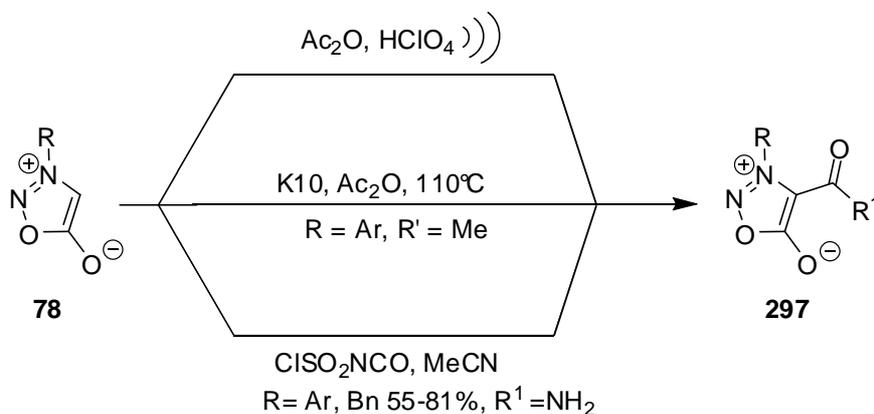
<sup>120</sup> J. C. Earl, *Rec. Trav. Chim.*, **1956**, 75, 1080.

<sup>121</sup> F. Dumitrașcu, M. T. Drâghici, D. Dumitrescu, L. Tarko, D. Râilenu, *Liebigs Ann.*, **1997**, 2613.

<sup>122</sup> V. F. Vasil'eva and V. G. Yashunski, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **1960**, 130, 350.

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

acétique combinée à l'acide perchlorique ou à l'acide phosphorique.<sup>123</sup> Plus récemment, ils proposent l'utilisation d'ultrasons pour améliorer ce type de réaction.<sup>124</sup> George et Turnbull, quant à eux, suggèrent l'emploi de quantités catalytiques de Montmorillonite K10.<sup>125</sup> La réaction de carboxamidation de sydnones peut être réalisée en utilisant l'isocyanate de chlorosulfonyle dans l'acétonitrile.<sup>126</sup>



**Schéma 124**

#### I.3.3. Fonctionnalisation des sydnones par métallation

Les réactions de métallation des sydnones permettent d'introduire facilement une grande variété de substituants, soit par piégeage par un électrophile, soit par des couplages croisés.

La lithiation de la sydone en position C4 peut avoir lieu par un échange proton-métal ou halogène-métal.<sup>127</sup> La formation de l'intermédiaire lithié **298** peut alors être suivie de l'addition d'un électrophile ou d'une réaction de transmétallation. Fuchigami et collaborateurs présentent la synthèse d'alkylthio- et arylthiosydnones **299** en utilisant cette méthode.<sup>128</sup> Les auteurs obtiennent également les dérivés séléniés **300**, phosphinés **301** et arséniés **302** par cette voie.

<sup>123</sup> H. J. Tien and M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1972**, 45, 2944.

<sup>124</sup> H. J. Tien, J. C. Yeh and S. C. Wu, *J. Chin. Chem. Soc.*, **1992**, 39, 443.

<sup>125</sup> J. George and K. Turnbull, *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 2757.

<sup>126</sup> K. Turnbull, K. Gross, and T. Hall, *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 931.

<sup>127</sup> (a) : C. V. Greco, M. Pesce and J. M. Franco, *J. Heterocycl. Chem.*, **1966**, 3, 391. (b) : H.Kato and M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1959**, 32, 282.

<sup>128</sup> Fuchigami, C. S. Chen, T. Nonaka, N. Y. Yeh and H. J. Tien, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, 59, 483.

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

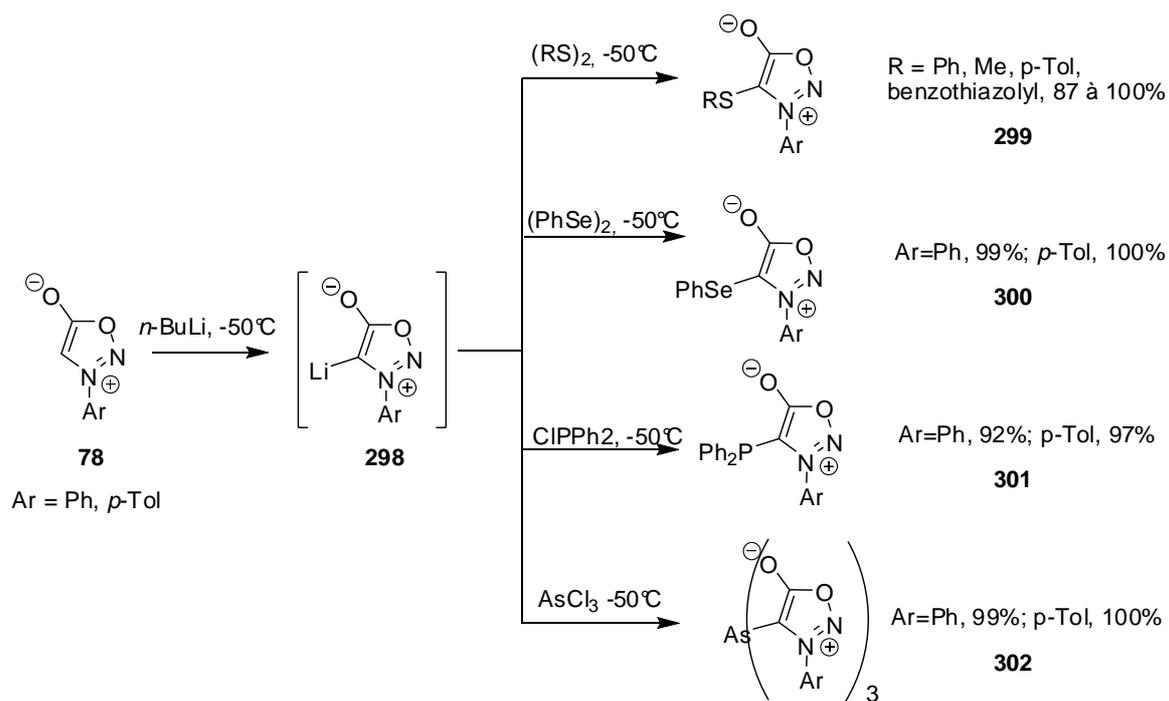


Schéma 125

Tien et collaborateurs adoptent un procédé similaire afin d'introduire divers groupements électrophiles carbonylés (formylés, acétylés ou hydroxylés) à partir de *N,N*-diméthylformamide, *N,N*-diméthylacétamide, ou acétaldéhyde. Ces mêmes composés peuvent être obtenus *via* les sydnones magnésiées **303** avec des rendements similaires (Schéma 126).<sup>129</sup>

<sup>129</sup> H.-J. Tien, G.-M. Fang, S.-T. Lin, L.-L. Tien, *J. Chin. Chem. Soc.*, **1992**, 39, 107.

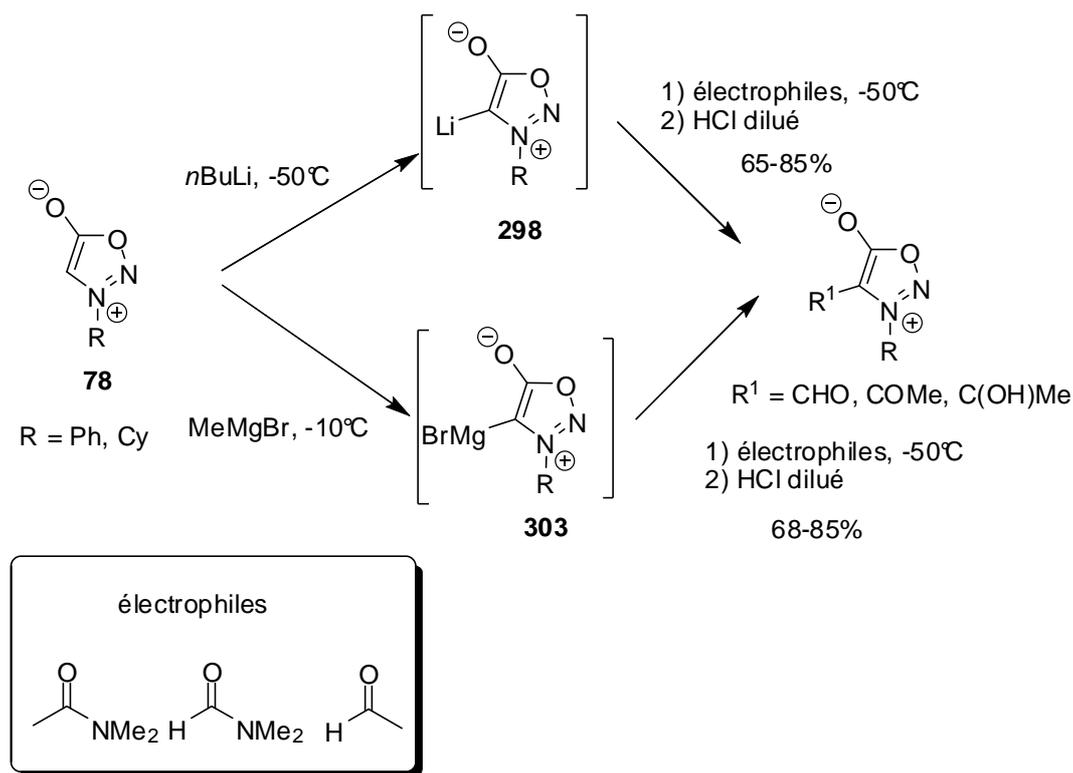


Schéma 126

En 1988, Kalinin et collaborateurs décrivent la réaction de transmétalement entre une sydnone lithiée et le bromure de cuivre afin d'obtenir la cuprosydnone **304** correspondante.<sup>130</sup> Cette dernière peut être couplée avec un bromure vinylique ou aryle en présence de palladium(0) avec de bons rendements (Schéma 127).

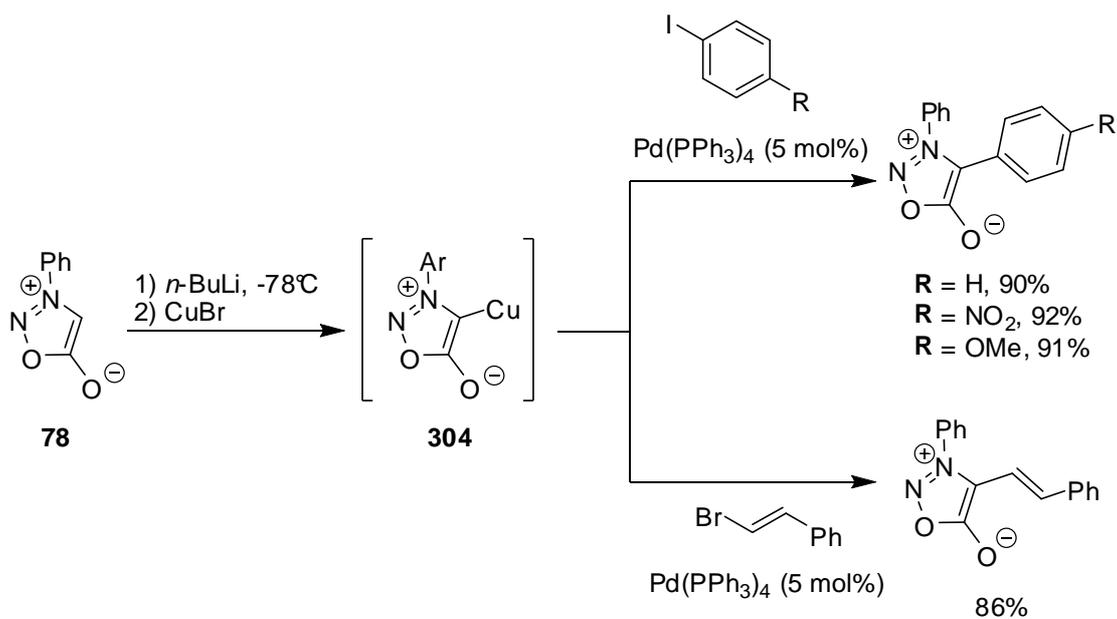
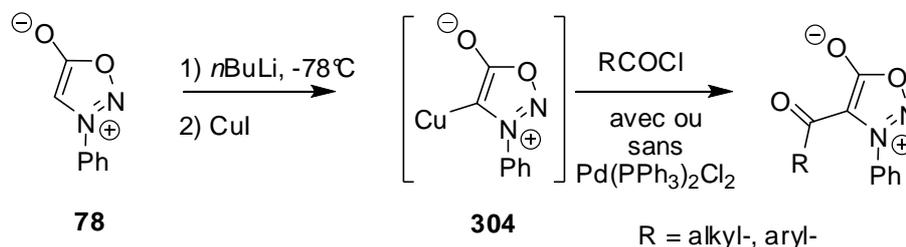


Schéma 127

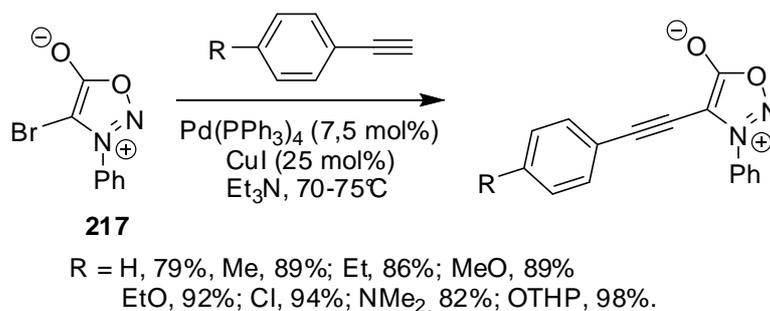
<sup>130</sup> V. N. Kalinin and S. F. Min, *J. Organomet. Chem.*, **1988**, 352, C34.

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

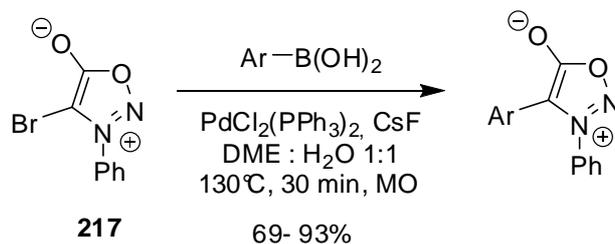
Les cuprosydrones **304** peuvent également être couplées avec les chlorures d'acides (Schéma 128).<sup>131</sup> Toutefois, une catalyse par le palladium n'a pas toujours été nécessaire étant donné la grande réactivité de ces espèces électrophiles.



Les premiers couplages palladocatalysés sur une halogénosydnone **217** ont été développés par l'équipe de Turnbull (Schéma 129).<sup>132</sup> Les auteurs présentent le couplage de Sonogashira sur une 4-bromosydnone, toutefois l'ajout de catalyseur et d'alcyne en plusieurs portions est nécessaire pour obtenir une conversion totale.



Récemment, l'équipe d'Harrity a développé les réactions de couplage croisé de type Suzuki-Miyaura sur les halogénosydrones sous irradiation micro-ondes (Schéma 130).<sup>133</sup>



<sup>131</sup> S. A. Tullis and K. Turnbull, *Synth. Commun.*, **1990**, 20, 3137.

<sup>132</sup> Turnbull, K. ; Klein, D. M. ; Tullis, S. A. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 2209.

<sup>133</sup> Browne, D. L. ; Taylor, J. B. ; Plant, P. ; Harrity, J. P. A. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 396.

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

En 2009, l'équipe de Moran décrit une série de réactions d'arylation<sup>134</sup>, d'alcynylation<sup>135</sup> ou de vinylation<sup>25</sup> directes de sydnones **78** catalysées par le palladium via une activation de la liaison C(4)-H (Schéma 131).

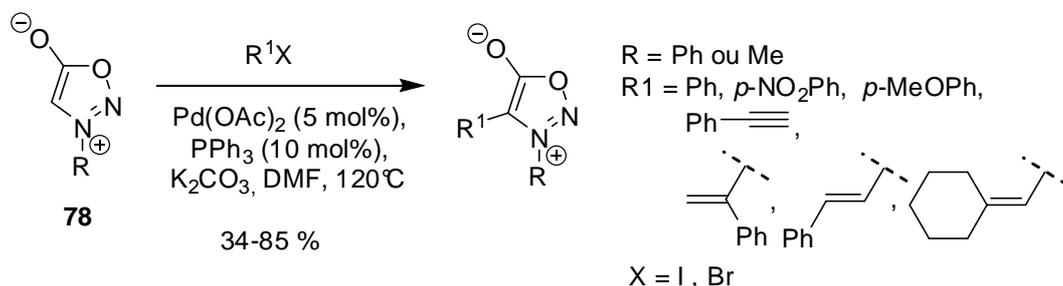
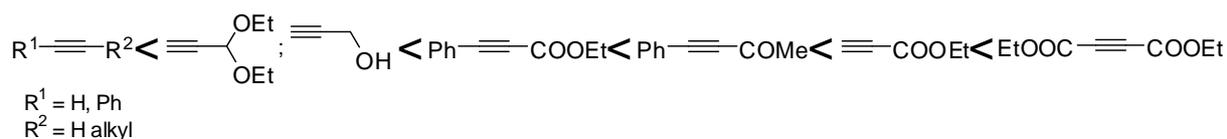


Schéma 131

## I.4. Réactions de cycloaddition :

### I.4.1. Cycloadditions 1, 3-dipolaires sur les alcynes :

Les sydnones sont principalement utilisées dans des réactions de cycloaddition avec des dipolarophiles acétyléniques pour obtenir le cycle pyrazole. Ce dernier est obtenu par une cycloaddition/rétro-cycloaddition après expulsion de dioxyde de carbone. Cette réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, publiée pour la première fois par Rolf Huisgen en 1962,<sup>136</sup> est plus efficace avec des dérivés acétyléniques électrodéficients. Ainsi les dérivés suivants réagissent par ordre croissant :

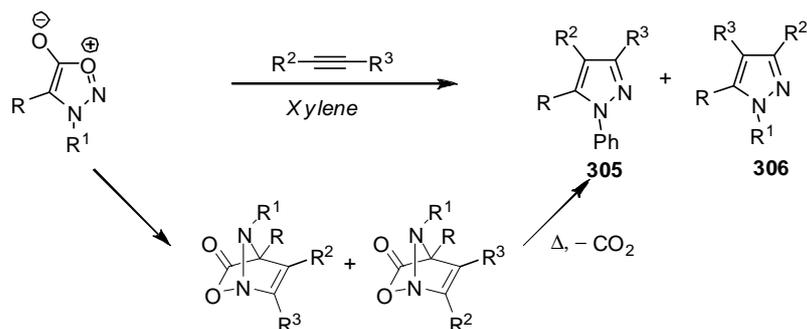


<sup>134</sup> A. Rodriguez, W. J. Moran, *Synthesis*, **2009**, 650.

<sup>135</sup> A. Rodriguez, R. Fennessey, W. J. Moran, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 3942.

<sup>136</sup> R. Huisgen, R. Grashley, H. Gotthardt, R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1962**, 1, 48.

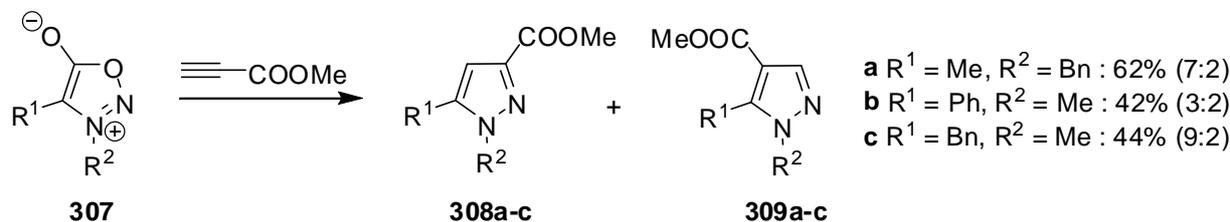
### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire



Entrée	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Température, Temps	Rendement
1	H	Ph	H	H	170°C, 25h	<b>305a</b> : 75%
2	Me	Ph	H	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	140°C, 30h	<b>305b/306b</b> : 78%
3	Me	Ph	H	Ph	120°C, 20h	<b>305c</b> : 79%
4	Me	Bn	H	H	140°C, 20h	<b>305d</b> : 69%
5	Me	Ph	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	100°C, 48h	<b>305e</b> : 70%, <b>306f</b> : 22%
6	Me	Ph	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	90°C, 4h	<b>305g</b> : 92%
7	Me	Ph	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Ph	95°C, 48h	<b>305h</b> : 83%
8	Me	Ph	COPh	Ph	140°C, 16h	<b>305i</b> : 82%

**Tableau 10**

La régiosélectivité concernant la cycloaddition des sydnones avec les propiolates a fait l'objet de diverses études.<sup>137</sup> Padwa, Gringlich et Roush se sont particulièrement intéressés à la régiosélectivité des réactions mettant en jeu des sydnones substituées en C4 **307**.<sup>138</sup> Ils ont montré que le pyrazole **308**, substitué en position C3 et C5, était obtenu majoritairement dans tous les cas étudiés. Les régiosélectivités observées ont été expliquées en termes d'interaction HOMO-LUMO, la LUMO du dipôle (sydnone) réagissant avec la HOMO du dipolarophile (Schéma 132).



**Schéma 132**

<sup>137</sup> (a) K. N. Houk, J. Sims, R. E., Jr. Duke, R. W. Strozier, J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 7287.

(b) K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 7301.

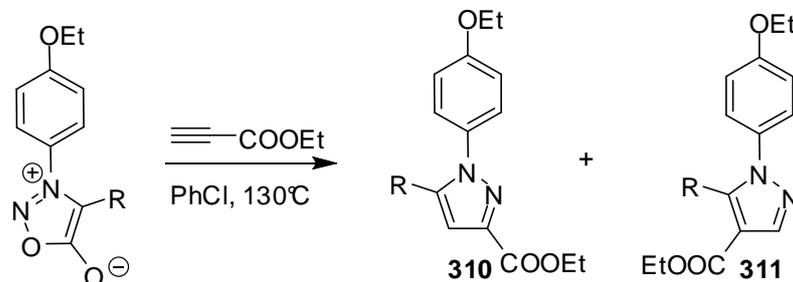
(c) H. Gotthardt, F. Reiter, *Chem. Ber.*, **1979**, 112, 1193.

(d) H. Gotthardt, F. Reiter, *Chem. Ber.*, **1979**, 112, 1635.

<sup>138</sup> A. Padwa, E. M. Burgess, H. L. Gingrich, D. M. Roush, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 786.

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Une étude plus générale de la régiosélectivité de la réaction a été effectuée par Wong et Yeh lors de la cycloaddition de sydnones diversement substituées et du propiolate d'éthyle (Tableau 11).<sup>139</sup> Là encore, les auteurs observent une faible régiosélectivité en faveur du pyrazole **310** substitué en position C3 et C5 quelle que soit la substitution de la sydnone en position C4.



Entrée	R	Rendement (310:311) (%)
1	H	90 (76 :24)
2	I	81 (56 :44)
3	CN	80 (58 :42)
4	CH <sub>2</sub> OH	71 (63 :37)
4	SPh	71 (52 :48)

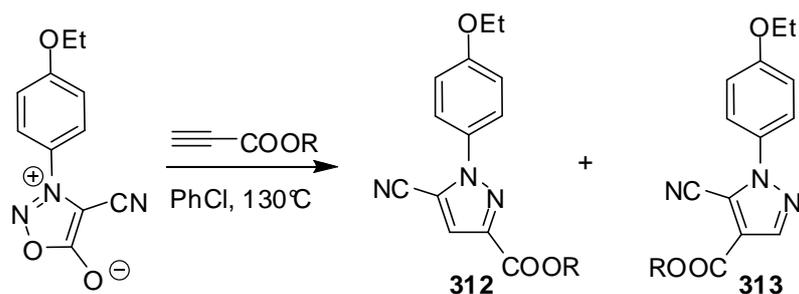
Tableau 11

Une étude menée en 2006 a montré que la réaction de cycloaddition était sensible à l'encombrement stérique au niveau de la fonction ester portée par l'acétylénique.<sup>140</sup> En particulier, un seul régioisomère est obtenu lors de l'utilisation du propiolate de diphenylméthylène (Tableau 12, Entrée 4).

<sup>139</sup> E.-M. Chang, F. F. Wong, T.-H. Chen, K.-C. Chiang, M.-Y. Yeh, *Heterocycles*, **2006**, 68, 1007.

<sup>140</sup> E.-M. Chang, E.-H. Chen, F. F. Wong, E.-C. Chang, M.-Y. Yeh, *Synlett*, **2006**, 901.

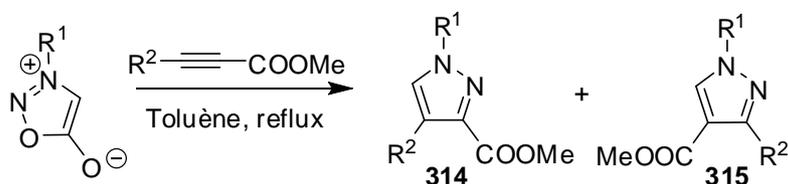
### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire



Entrée	R	Rendement (312:313) (%)
1	Et	80 (58:42)
2	Bn	76 (57:43)
3	<i>t</i> -Bu	79 (78:22)
4	CHPh <sub>2</sub>	85 (100:0)

Tableau 12

La réactivité des propiolates d'éthyle porteurs de divers groupements fonctionnels (diméthoxyméthyle, formyle, ou hydroxyméthyle) a également été étudiée (Tableau 13).<sup>141</sup> De manière intéressante, les auteurs observent une inversion de la régiosélectivité lors de la présence du groupement diméthoxyméthyle par rapport au groupement formyle (Tableau 13, Entrées 1-4). Il est à noter que la nature du groupement porté par l'azote n'a pas d'influence sur la régiosélectivité et le rendement de la réaction.



Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Temps (h)	Rendement (314:315) (%)
1	Bn	CH(OMe) <sub>2</sub>	72	80 (81:19)
2	Ph	CH(OMe) <sub>2</sub>	60	84 (79:21)
3	Bn	CHO	18	90 (28:72)
4	Ph	CHO	18	93 (34:66)
5	Bn	CH <sub>2</sub> OH	72	75 (50:50)
6	Ph	CH <sub>2</sub> OH	48	79 (40:60)

Tableau 13

<sup>141</sup> F. Fariña, P. Fernandez, M. Teresa Fraile, M. Victoria Martin, *Heterocycles*, **1989**, 29, 967.

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Ces mêmes auteurs ont par ailleurs montré que la mise en jeu du 4,4-diméthoxy-2-butynenitrile dans les mêmes conditions permet d'obtenir une meilleure régiosélectivité.

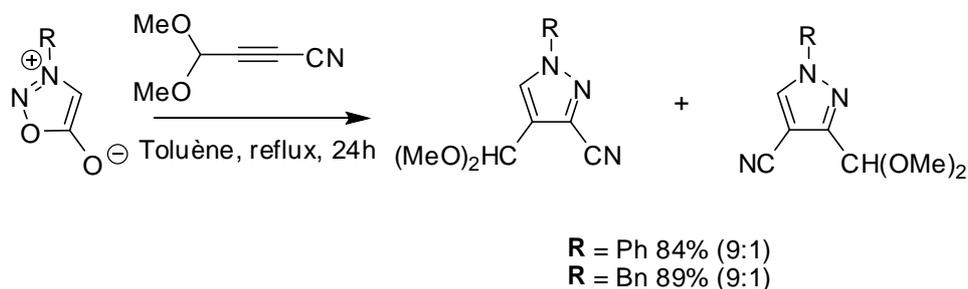


Schéma 133

En 1983, Ranganathan et collaborateurs présentent la cycloaddition de 5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-c][1,2,3]oxadiazolones **316** avec divers diénophiles acétyléniques.<sup>142</sup> Les pyrazoles sont isolés avec de bons rendements, un mélange de régioisomères **317d** et **318d** étant obtenu lors de l'utilisation du propiolate de méthyle (Schéma 134).

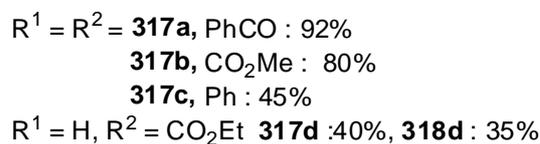
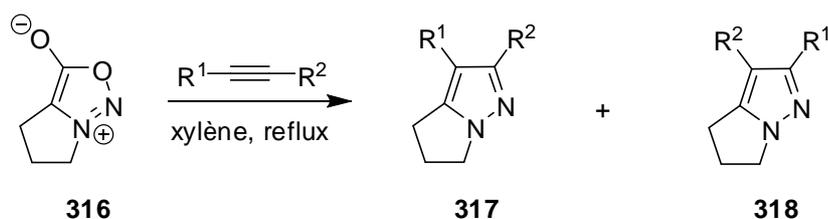
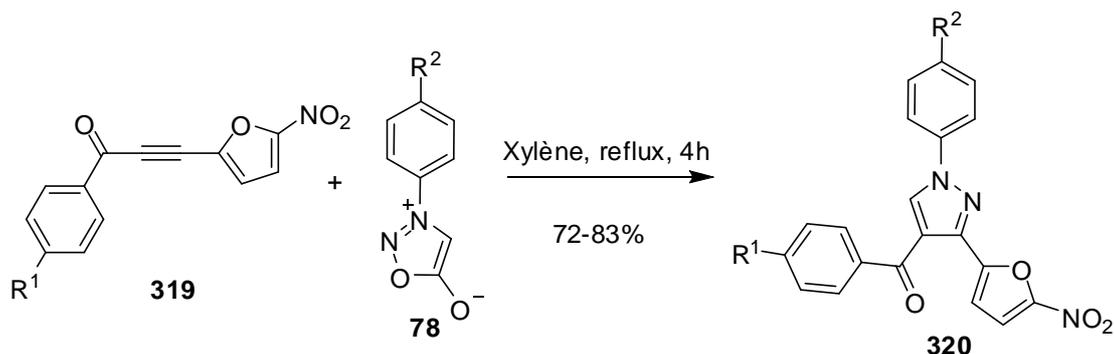


Schéma 134

Les cétones  $\alpha,\beta$ -acétyléniques **319** ont également été employées comme dipolarophiles et ont fourni les pyrazoles **320** correspondants sous la forme d'un seul régioisomère et avec de bons rendements (Schéma 135).<sup>143</sup>

<sup>142</sup> Ranganathan D., Bamezai S., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 1067.

<sup>143</sup> J. C. Hegde, G. Rai, V. G. Puranik, B. Kalluraya, *Synth. Commun.*, **2006**, 36, 1285.



R1 = H, Me, Cl  
R2 = H, Me, MeO

Schéma 135

La réaction des phénylsulfones acétyléniques avec la *N*-phénylsydnone permet l'accès aux pyrazoles **321** et **322** correspondants avec un bon contrôle de la régiosélectivité lorsque l'alcyne est substitué par un groupement méthyle ou phényle (Schéma 136).<sup>144</sup>

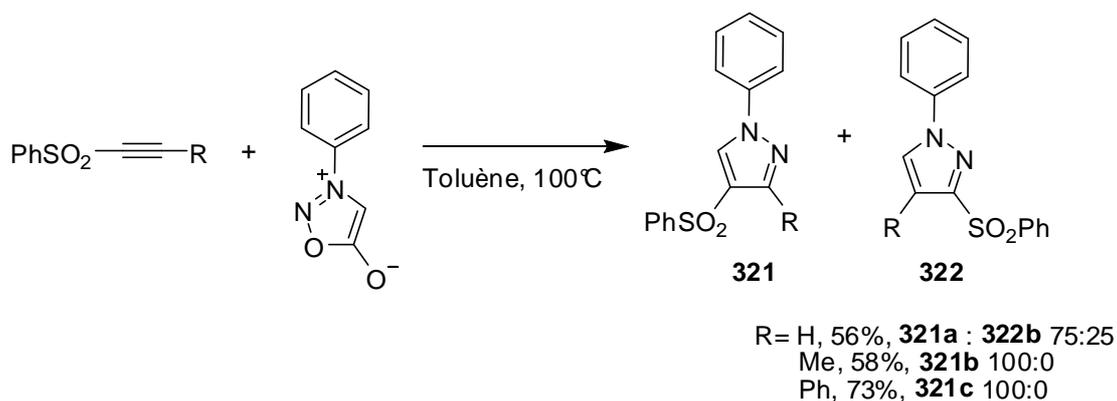


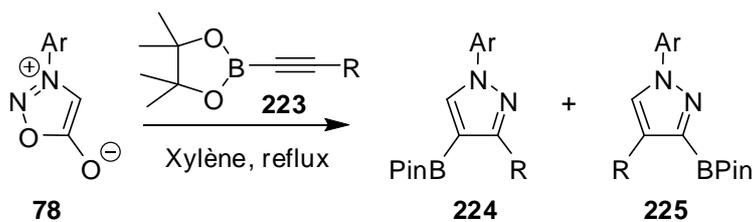
Schéma 136

Le groupe de J. Harrity a montré que les alcynes boronates peuvent être utilisés dans une grande variété de réactions de cycloaddition grâce à leur relativement bonne stabilité.<sup>145</sup> La réaction de type [3+2] entre une *N*-aryle sydnone **78** et un alcynylborane **223** fournit le noyau pyrazole sous la forme d'un mélange de régioisomères **224** et **225** dont le ratio et le rendement dépendent de la nature des substrats acétyléniques. Ainsi, lors de l'utilisation d'un alcyne vrai, une variation du ratio en faveur du régioisomère **225** portant l'ester boronique en position C3 est observée (Tableau 5, Entrée 4).

<sup>144</sup> P. D. Croce, C. La Rosa, G. Zecchi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1985**, 2621.

<sup>145</sup> D. L. Browne, M. D. Helm, A. Plant, J. P. A. Harrity, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 8656.

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

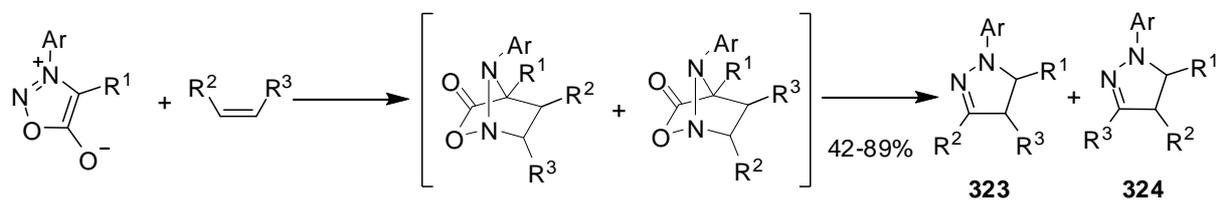


Entrée	Ar	R	Temps	Rendement % (Ratio 224 : 225)
1	Ph	Ph	16h	58 (>98 : 2)
2	Ph	Bu	16h	64 (5 : 2)
3	Ph	Me <sub>3</sub> Si	16h	76 (2 : 1)
4	Ph	H	16h	54 (1 : 7)
5	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	24h	58 (>98 : 2)
6	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	4h	70 (>98 : 2)
7	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bu	24h	55 (5 : 1)
8	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bu	8h	62 (5 : 1)
9	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me <sub>3</sub> Si	22h	61 (2 : 1)
10	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me <sub>3</sub> Si	4h	83 (3 : 2)

Tableau 14

#### I.4.2. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire sur un alcène :

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les sydnones et les dérivés éthyléniques conduisant à la formation de  $\Delta^2$ -pyrazolines **323** et **324** a été décrite pour la première fois par Huisgen en 1962 (Schéma 134).<sup>146</sup>



Ar = Ph, Bn, 3-pyridyl-

R1 = H, Me

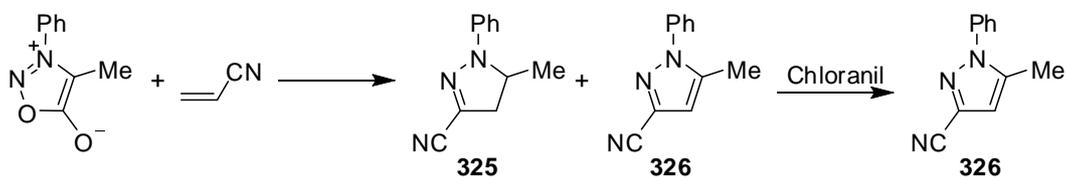
Oléfine = éthylène, cyclopentène, styrène, *p*-Méthoxystyrène, Indène, safrole, anéthole

Schéma 137

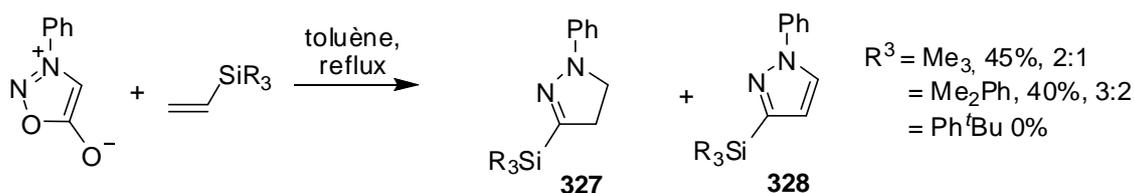
<sup>146</sup> R. Huisgen, H. Gotthardt, R. Grashley, *Angew. Chem. Int. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1962**, *1*, 49.

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

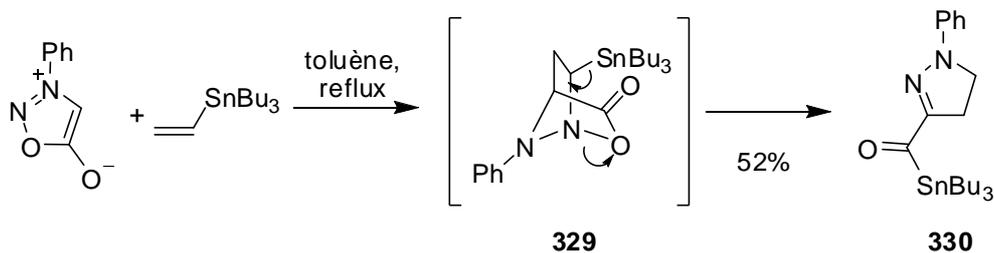
Mises en présence d'un oxydant tel que le chloranile (2,3,5,6-tétrachloro-p-benzoquinone), celles-ci permettent d'accéder au noyau pyrazole. Par exemple, la réaction entre l'acrylonitrile et la 3-phényl-4-méthylsydnone fournit la  $\Delta^2$ -pyrazoline **325** attendue en mélange avec le pyrazole **326** correspondant. Un traitement par le chloranile permet d'obtenir exclusivement ce dernier avec un rendement de 84%.



La réaction de vinylsilanes et de vinylstannanes sur les sydnones a été étudiée par González-Nogal et collaborateurs.<sup>26</sup> Les vinylsilanes sont relativement peu réactifs dans les réactions de cycloaddition et sont sensibles à l'encombrement stérique. Ils conduisent à un mélange de pyrazoline **327** et de pyrazole **328** avec un contrôle parfait de la régiosélectivité.



Par contre, la réaction avec le tributylvinylstannane ne conduit pas à la pyrazoline attendue mais à un stannylester **330** issu d'un réarrangement de l'adduit de cycloaddition **329**.



## II. Synthèse de dihalogénopyrazoles et leurs applications dans les couplages de type Suzuki-Miyaura :

### II.1. Introduction :

Comme nous l'avons décrit dans le chapitre précédent (chapitre 1), il est très difficile de dihalogéner le noyau pyrazole sur les positions C3 et C5. A notre connaissance, seule l'équipe de Guillaumet a récemment décrit la synthèse de 3,5-dibromopyrazoles **337** ainsi que la synthèse de 5-bromo-3-iodopyrazoles **340**.<sup>147</sup> L'aminopyrazole **332** est obtenu après la réaction de cyclocondensation de l'hydrazine monohydrate sur le 2-cyano-3-éthoxyacrylate **331**. Ce composé subit ensuite une diazotation réductrice pour former le 1-*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle **333**. Le 3,5-dibromopyrazole **335** obtenu après dibromation est alors méthylé sur l'azote pour former le 3,5-dibromo-1-méthylpyrazole-4-carboxylate d'éthyle **337** désiré.

Le 5-bromo-3-iodopyrazole **340** est, quant à lui, obtenu en 5 étapes à partir de l'aminopyrazole **332** qui est d'abord acylé puis bromé. Celui-ci est ensuite méthylé sélectivement sur l'azote en  $\alpha$  de l'atome de brome pour former le 3-bromopyrazole **338**. Ce dernier est ensuite déacétylé, puis iodé par une réaction de type Sandmeyer après diazotation pour former le 5-bromo-3-iodo-1-méthylpyrazole-4-carboxylate d'éthyle **340** attendu.

---

<sup>147</sup> P. Toto, J. Chenault, A. El Hakmaoui, M. Akssira, G. Guillaumet, *Synth. Commun.*, **2008**, *38*, 674.

Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

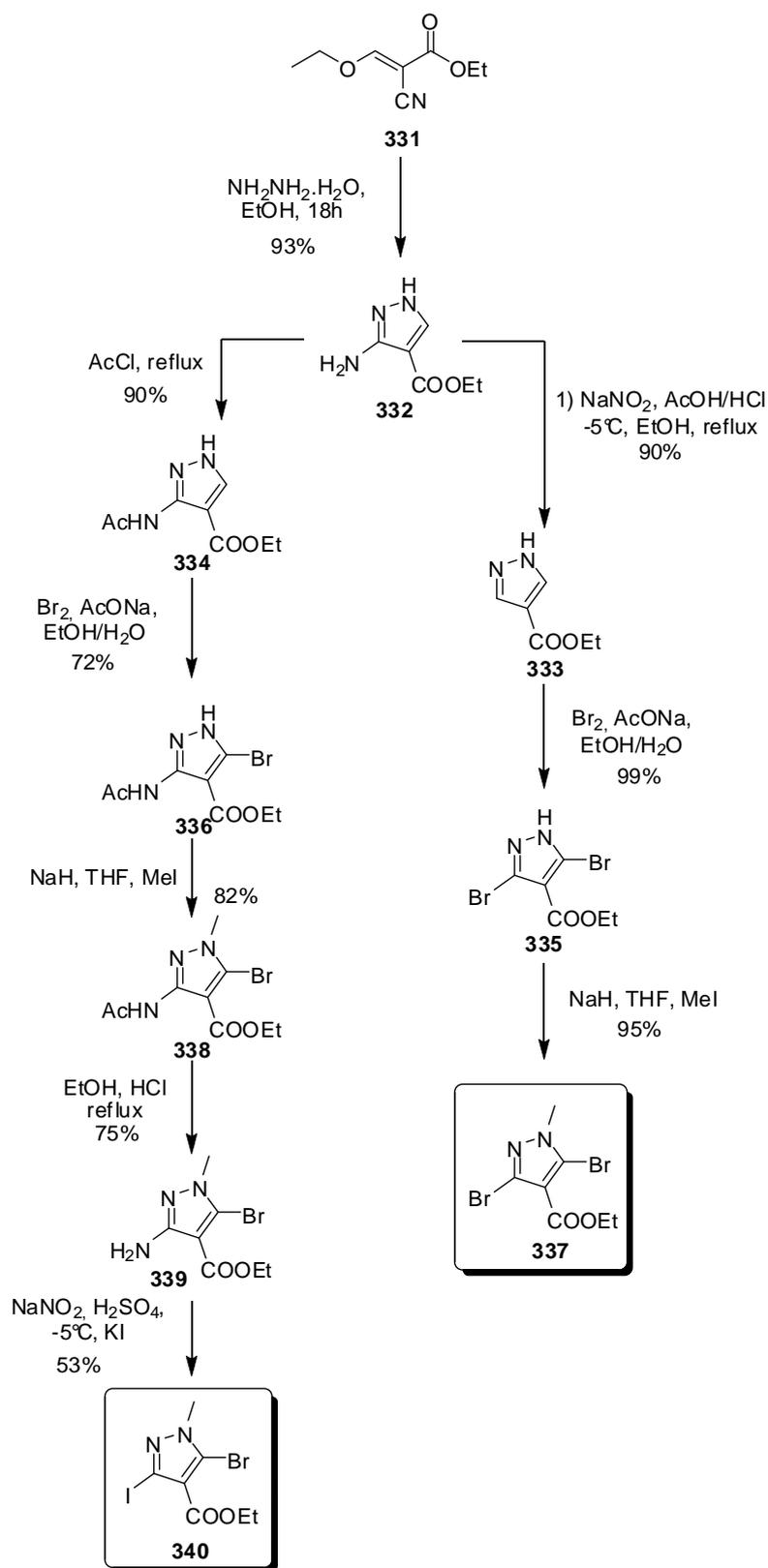


Schéma 141

Bien que très intéressante, la synthèse développée par l'équipe de Guillaumet souffre de linéarité et le composé dihalogéné est obtenu après 6 étapes. De plus, bien que la réaction de méthylation de

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

l'azote n'ait conduit qu'à un seul régioisomère, l'introduction d'autres groupements pourrait s'avérer moins sélective. Notre approche *via* la réaction de sydnones halogénées sur des halogénoacétyléniques permettrait de diversifier les atomes d'halogène présents sur le cycle pyrazole de façon plus aisée afin d'étudier la sélectivité des couplages palladocatalysés. Comme nous l'avons vu précédemment, les propiolates sont des réactifs de choix pour ce type de réaction de cycloaddition car très réactifs. La fonction ester ainsi introduite peut être ensuite soit utilisée comme nouvelle fonctionnalité, soit éliminée par traitement acide. De plus, notre stratégie s'affranchit de l'étape de substitution sur l'azote du pyrazole.

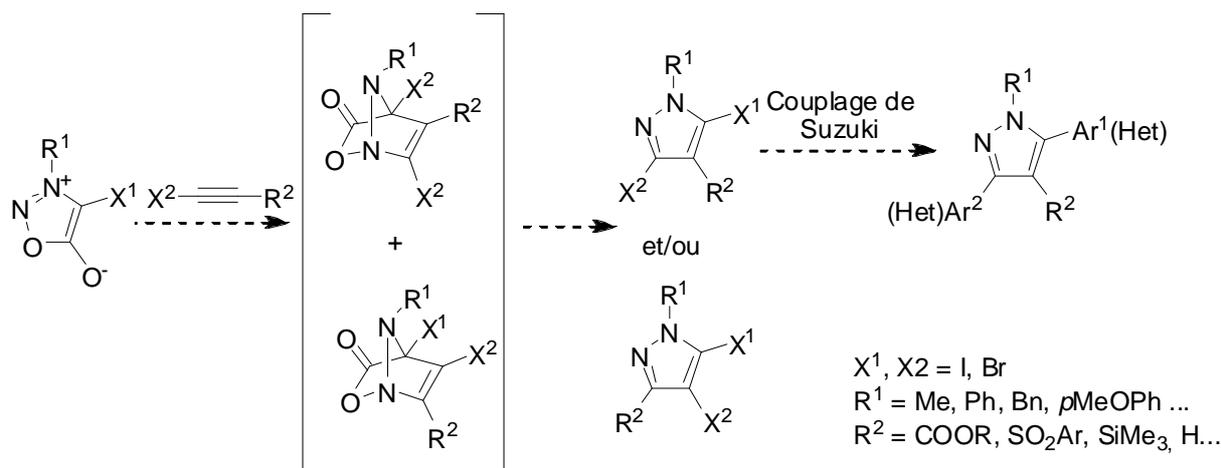


Schéma 142

A notre connaissance, la réaction entre un halogénoalcyne et une sydnone halogénée n'a jamais été décrite. Les halogénures acétyléniques ont été relativement peu utilisés comme dipolarophiles dans les réactions de cycloadditions. Ils ont notamment été mis en réaction avec des azides, des nitriles oxydes ou des oximes  $\alpha,\beta$ -insaturés, pour former respectivement les noyaux triazole **441**<sup>148</sup>, isoxazole **442**<sup>149</sup> ou pyridine **443**<sup>150</sup> porteurs d'un halogène. Ce groupement fonctionnel a ensuite été engagé dans diverses réactions de couplages organopalladiés.

<sup>148</sup> (a) : B. H. M. Kuijpers, G. C. T. Dijkmans, S. Groothuys, P. J. L. M. Quaeflieg, R. H. Blaauw, F. L. van Delft, F. P. J. T. Rutjes, *Synlett*, **2005**, 3059. (b) : J. E. Hein, J. C. Tripp, L. Krasnova, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 8018.

<sup>149</sup> (a) : J. J. Letourneau, C. Riviello, M. H. J. Ohlmeyer, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 1739. (b) : K. Takenaka, S. Nakatsuka, T. Tsujihara, P. S. Koranne, H. Sasai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 2492.

<sup>150</sup> (a) : J.-Y. Lu, H.-D. Arndt, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 4205. (b) : T. E. Hurst, T. J. Miles, C. J. Moody, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 874.

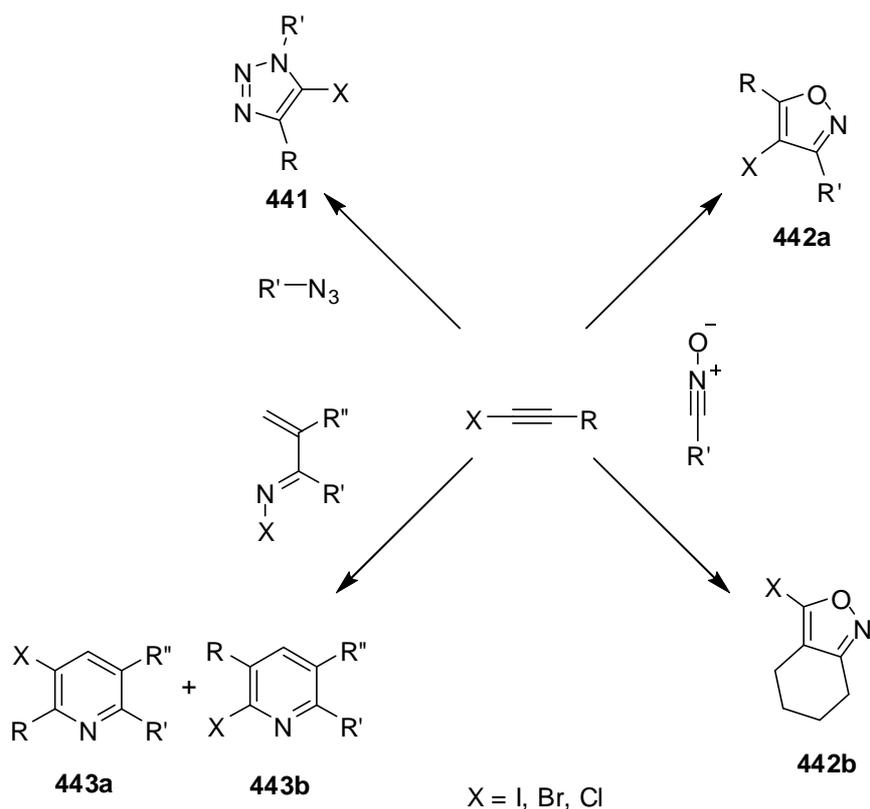


Schéma 143

## II.2. Prédications relatives à la régiosélectivité des couplages croisés mettant en jeu des polyhalogénopyrazoles:

De manière générale, dans le cas où les atomes d'halogène portés par un hétérocycle sont différents, la sélectivité est essentiellement liée à l'énergie de dissociation de la liaison carbone-halogène ou carbone pseudo-halogène suivant le classement suivant :<sup>151</sup>



Toutefois, lorsque l'hétérocycle est substitué par plusieurs halogènes identiques, l'addition oxydante du palladium se fait, comme dans le cas des réactions de substitutions nucléophiles aromatiques ( $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ ), sur les carbones appauvris en électrons. Bien que les facteurs contrôlant la régiosélectivité des couplages pallado-catalysés soient mal connus, une méthode empirique basée sur les données spectroscopiques RMN  $^1\text{H}$  du composé hétérocyclique parent non halogéné permet, dans certains cas, de prédire les sites les plus réactifs vis-à-vis des couplages. Ainsi, ces derniers auront lieu préférentiellement sur l'atome de carbone porteur du proton le plus déblindé.<sup>152</sup> Comme illustré

<sup>151</sup> C. Amatore, E. Carré, A. Justand, M. A. M'Barki, *Organometallics*, **1995**, *14*, 1818.

<sup>152</sup> S. T. Handy, Y. Zhang, *Chem. Commun.*, **2006**, 299.

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

dans le Schéma 144, cette règle empirique a pu être confirmée dans le cas de diverses réactions de couplage mettant en jeu des composés hétérocycliques variés.

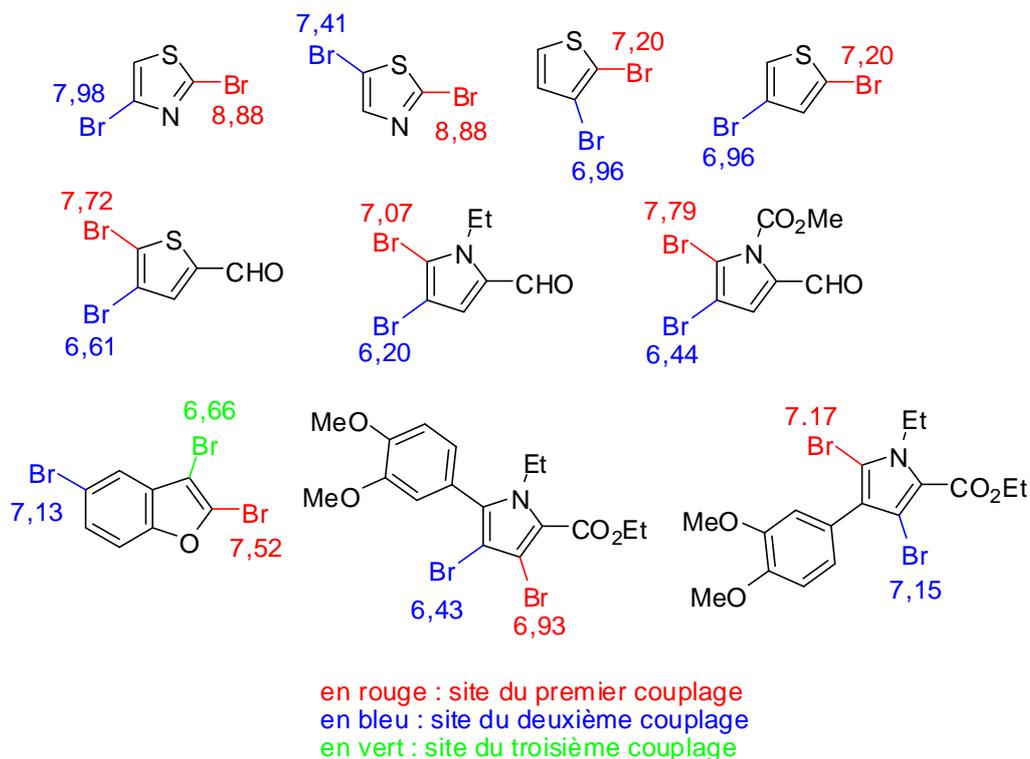


Schéma 144

Cependant, lorsque les halogènes (ou pseudo-halogènes) sont différents, la différence de réactivité est également liée à la nature de la liaison C-X et la règle établie précédemment peut être contredite (Schéma 145).

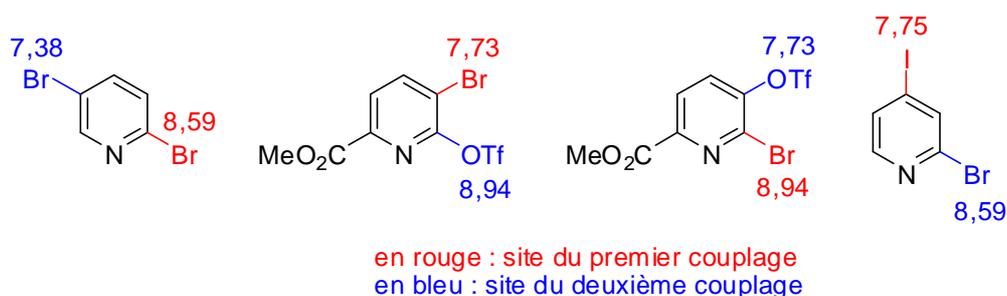
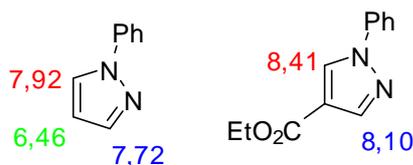


Schéma 145

Ainsi, les données spectroscopiques RMN  $^1\text{H}$  de dérivés pyrazoliques non halogénés permettent de prédire un ordre de réactivité  $\text{C5} > \text{C3} > \text{C4}$  pour ce qui concerne la réaction de couplage croisé de pyrazoles polyhalogénés (Schéma 146).<sup>153</sup>

<sup>153</sup> (a) Données RMN  $^1\text{H}$  pour le 1-phénylpyrazole: R. Zhu, L. Xing, X. Wang, C. Cheng, D. Su, Y. Hu, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 1253. (b) Données RMN  $^1\text{H}$  pour le 1-phénylpyrazole-4-carboxylate d'éthyle: M. Noguchi, S. Matsumoto; M. Shirai, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 4123.



en rouge : site attendu pour un premier couplage  
en bleu : site attendu pour le deuxième couplage  
en vert : site attendu pour le troisième couplage

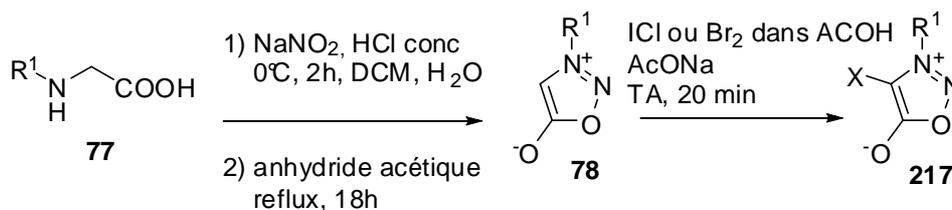
Schéma 146

Nous avons donc conclu de cette étude bibliographique que la synthèse d'un composé de type 3,5-diiodo-(ou dibromo)pyrazole devrait permettre de réaliser des couplages sélectifs en faveur de la position C5. Nous avons toutefois préféré nous placer dans une situation encore plus favorable. Celle-ci impliquerait la synthèse de 5-iodo-3-bromopyrazoles pour lesquels la différence de réactivité entre les deux halogènes devrait permettre d'accroître la régiosélectivité des couplages.

### II.3. Synthèse des précurseurs halogénés :

#### II.3.1. Synthèse des 4-halogénosydones :

Les sydnones sont obtenues selon les procédés décrits dans la littérature.<sup>121, 138</sup> Les dérivés de la glycine sont mis en présence de nitrite de sodium en milieu acide. Le composé nitroso est alors isolé par extraction et placé au reflux de l'anhydride acétique. Les sydnones diversement substituées sont ensuite obtenues par recristallisation dans le toluène avec des rendements allant de 38 à 92% (Tableau 15). Les sydnones sont alors halogénées, en présence de chlorure d'iode ou de dibrome en milieu acide acétique. Les bromo- ou iododsydnones sont obtenues avec des rendements allant de 51 à 88% pour l'iodation et de 49% à 67% pour la bromation.



Entrée	R1	X	Rendement : 78	Rendement : 217
1	Ph	Br		85% -217a
2	Ph	I	92% -78a	51% -217b
3	Me	I	49% -78b	71% -217c
4	Bn	I	38% -78c	76% -217d
5	<i>p</i> OMeP	I		88% -217e
6	<i>p</i> OMeP	Br	70% -78d	67% -217f
7	<i>p</i> F-Ph	I	65% -78e	58% -217g

Tableau 15

### II.3.2. Synthèse des halogénoalcynes :

En 1973, Leroy présente la synthèse de bromopropiolates *via* la réaction entre un propiolate d'alkyle et le *N*-bromosuccinimide catalysée par du nitrate d'argent (Schéma 147).<sup>154</sup> L'auteur met en garde contre les effets lacrymogènes des divers propiolates et de leurs dérivés halogénés. Bien que les bromopropiolates n'aient jamais posé de problèmes de stabilité, les halogénoalcynes sont considérés comme des composés potentiellement instables.<sup>155</sup> Il est donc nécessaire de prendre des précautions lors de la distillation de tels composés (écran protecteur).

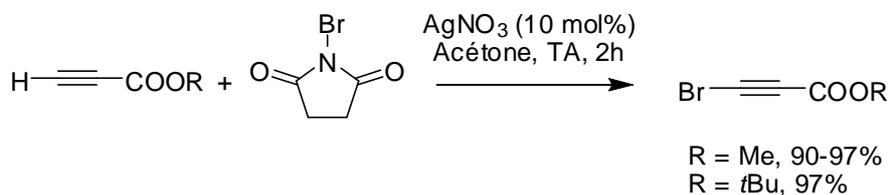


Schéma 147

Il est à noter que cette méthode ne se limite pas à la bromation des propiolates. Par ailleurs, il est possible de mettre directement en jeu des composés silylés (Schéma 148).<sup>156</sup>

<sup>154</sup> (a) Leroy, J. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 567. (b) J. Leroy, *Organic Syntheses*, **1998**, Coll. Vol. 9,129; **1997** Vol. 74, p.212.

<sup>155</sup> W. Chodkiewicz, *Ann. chim.*, **1957**, 2, 819.

<sup>156</sup> N. Toshio, S. Satoshi, H. Seijiro, I. Minoru, *Synlett*, **1994**, 485.

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

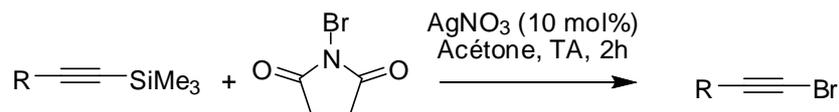


Schéma 148

Les iodoalcynes peuvent être obtenus selon le procédé décrit par Jeffery en 1988 mettant en jeu le diiode. La réaction est catalysée par l'iodure de cuivre dans des conditions de transfert de phase (Schéma 149).<sup>157</sup>

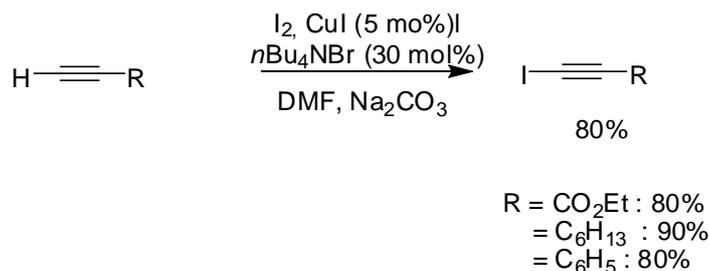


Schéma 149

Divers bromoalcynes **444** ont ainsi été préparés selon la méthode de Leroy, par ajout de *N*-bromosuccinimide en présence de sel d'argent. La synthèse des iodopropiolates par la méthode développée par Jeffrey ne s'étant pas avérée très efficace, l'utilisation de *N*-iodosuccinimide en présence de sel d'argent a été préférée. Les halogénopropiolates d'alkyle sont obtenus avec de bons rendements (Tableau 16, Entrées 1, 2, 5 et 6) ; le 3-bromopropiolate de méthyle **344e** ainsi que les dérivés silylés **344c** et **344d** sont isolés avec des rendements plus faibles liés à leur volatilité. Le bromoalcyne sulfonyle **344g**, quand à lui, été synthétisé à partir du précurseur silylé commercial.

$$\text{R}'-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R} \xrightarrow[\text{Acétone, TA, 2h}]{\text{NXS} (1,1 \text{ éq}), \text{AgNO}_3 (20 \text{ mol}\%)}$$

X = Br, I

**344**

Entrée	R'	R	X	Rendements
1	H	COOEt	I	83% - <b>344a</b>
2	H	COOEt	Br	97% - <b>344b</b>
3	H	SiMe <sub>3</sub>	Br	47% - <b>344c</b>
4	H	SiEt <sub>3</sub>	Br	70% - <b>344d</b>
5	H	COOMe	Br	43% - <b>344e</b>
6	H	COO <sup>t</sup> Bu	Br	73% - <b>344f</b>
7	SiMe <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> <i>p</i> MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	96% - <b>344g</b>

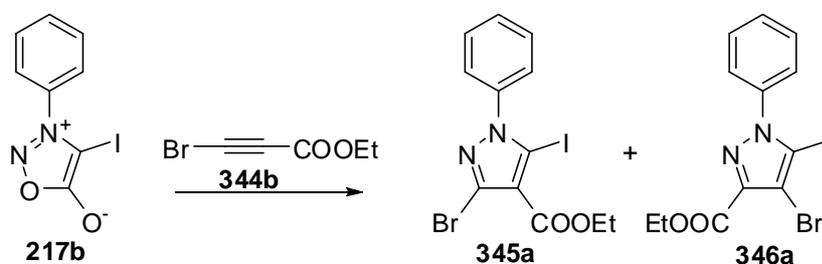
Tableau 16

<sup>157</sup> T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 909.

## II.4. Etude de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire :

### II.4.1. Etude préliminaire :

Une étude préliminaire a été réalisée en utilisant la réaction de la 4-iodo-3-phénylsydnone **217b** sur le bromopropiolate d'éthyle **344b** comme réaction modèle (Schéma 150). Les premiers essais de cycloaddition ont rapidement permis de valider la voie d'accès proposée. Ainsi, après 18h de chauffage au reflux du xylène, un mélange de deux dihalogénopyrazoles régioisomères **345a** et **345b** a été obtenu dans un rapport 76 : 24. Ces derniers ont été facilement séparés par chromatographie sur gel de silice et ainsi isolés avec des rendements respectifs de 52% et 16%.



Rendement global = 68% ; ratio = 76 : 24

Schéma 150

Afin de déterminer la régiosélectivité de la réaction, chaque régioisomère **345a** et **346a** a été déhalogéné sous pression de dihydrogène, en présence de palladium sur charbon (Schéma 151). Les spectres RMN du proton des deux composés obtenus **347** et **348** montrent respectivement la présence de deux singulets dans le cas du composé majoritaire (H3 et H5) ou deux doublets dans le cas du composé minoritaire (H3 et H4). De manière satisfaisante, cette étude préliminaire démontre la viabilité de cette stratégie quand à l'obtention privilégiée des 3-bromo-5-iodopyrazoles **345** ciblés.

Par la suite, nous pourrions déterminer la structure des autres composés synthétisés en comparant les déplacements chimiques des carbones C4 et C5 avec ceux des régioisomères **345a** et **346a**.

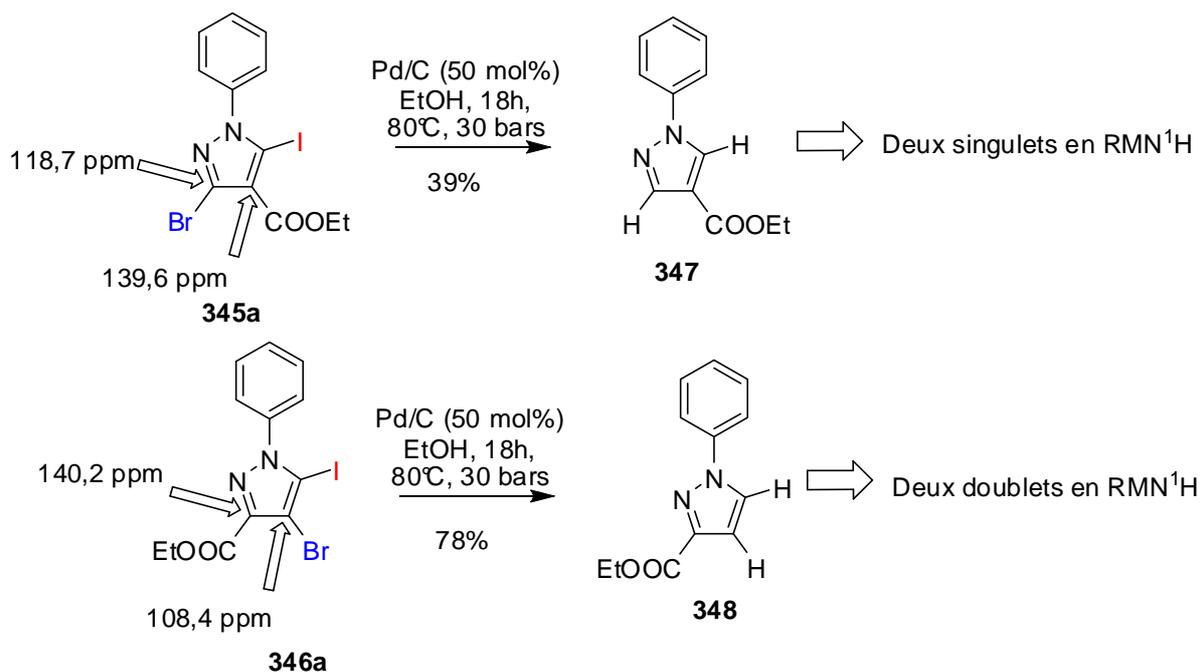


Schéma 151

Une étude de l'influence d'un acide de Lewis sur la régiosélectivité de la réaction de cycloaddition à également été réalisée. En effet, le triflate de Scandium a déjà été utilisé pour permettre d'orienter la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'un nitrile imine avec le propiolate d'éthyle (cf chapitre I). Bien qu'à notre connaissance la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des sydnone avec un alcyne n'ait jamais été réalisée à l'aide d'un acide de Lewis, nous avons testé la réaction en présence de  $\text{ZnI}_2$ ,  $\text{LiCl}$  ou  $\text{Sc}(\text{OTf})_2$ . Lors de l'utilisation de ces divers acides de Lewis, nous n'avons pas observé de changement de la régiosélectivité de la réaction de cycloaddition, mais une nette diminution de la cinétique de la réaction.

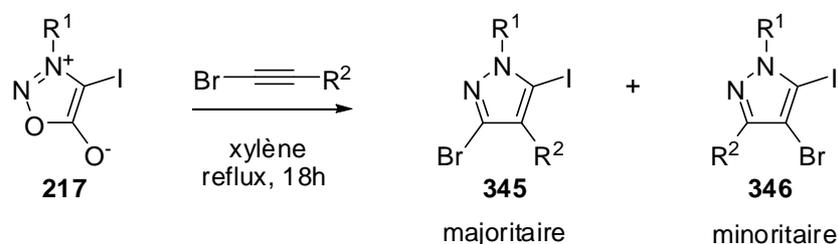
#### II.4.2. Généralisation de la réaction :

- **Extension de la réaction à divers iododénydes et bromoalcynes :**

Dans la suite de cette étude, diverses iododénydes ont été mises en réaction avec des dérivés acétyléniques bromés porteurs de groupements labiles de type ester, sulfone ou encore silyle, afin de pouvoir libérer la position C4 après la réaction de couplage. Comme précédemment, des mélanges de deux régioisomères sont obtenus, dont le ratio dépend de la substitution de la sydnone. Les bromopropiolates conduisent majoritairement aux régioisomères substitués par l'ester en position C4. Ainsi, lors de la réaction entre le bromopropiolate d'éthyle et une sydnone substituée

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

par un groupement arylique, un ratio de 75 : 25 est obtenu (Tableau 8, Entrées 1, 5 et 7), le rendement global de la réaction allant de 64% à 84%. Lorsque la sydnone est substituée par un groupement alkyle de type méthyle ou benzyle, la régiosélectivité de la réaction diminue et le ratio est de l'ordre de 60 : 40 (Tableau 17, Entrées 3 et 4). La taille du groupement présent sur l'ester n'a pas d'influence significative sur le ratio entre les deux régioisomères obtenus (Tableau 17, Entrées 2 et 6). La réaction avec la sulfone acétylénique aboutit à un mélange de deux régioisomères qui n'ont pas pu être séparés par chromatographie. Le ratio (70 : 30) a pu être déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel. L'utilisation des dérivés silylés permet d'isoler un mélange de deux régioisomères non séparables. Dans le cas du dérivé triéthylsilyle, le ratio des deux isomères **345i** et **345j** n'a pu être déterminé par spectroscopie RMN du brut réactionnel (Tableau 17, Entrée 9). En ce qui concerne le composé triméthylsilyle, le ratio obtenu est de l'ordre de 64 : 36 (Tableau 17, Entrée 10). La structure du composé majoritaire n'a cependant pas pu être déterminée.



Entrée	R1	R2	Rendement	Rendement :	Rendement :	Ratio
			Global	345 isolé	346 isolé	345 : 346
1	Ph	COOEt	68%	52%- <b>345a</b>	16%- <b>446a</b>	76 : 24
2	Ph	COOMe	43%	30%- <b>345b</b>	13%- <b>446b</b>	70 : 30
3	Me	COOEt	87%	50%- <b>345c</b>	37%- <b>446c</b>	58 : 42
4	Bn	COOEt	66%	39%- <b>345d</b>	27%- <b>446d</b>	59 : 41
5	<i>p</i> OMePh	COOEt	84%	63%- <b>345e</b>	21%- <b>446e</b>	75 : 25
6	<i>p</i> OMePh	COO <sup>t</sup> Bu	56%	43%- <b>345f</b>	13%- <b>346f</b>	77 : 23
7	<i>p</i> FPh	COOEt	64%	48%- <b>345g</b>	16%- <b>446g</b>	75 : 25
8	Ph	SO <sub>2</sub> <i>p</i> MePh	54%	Mélange inséparable 70 : 30- <b>345h</b> : <b>446h</b>		
9	<i>p</i> FPh	SiEt <sub>3</sub>	40%	Mélange inséparable <b>345i</b> : <b>446i</b>		
10	<i>p</i> FPh	SiMe <sub>3</sub>	53 %	Mélange inseparable 64 : 36 <b>345j</b> : <b>346j</b>		

Tableau 17

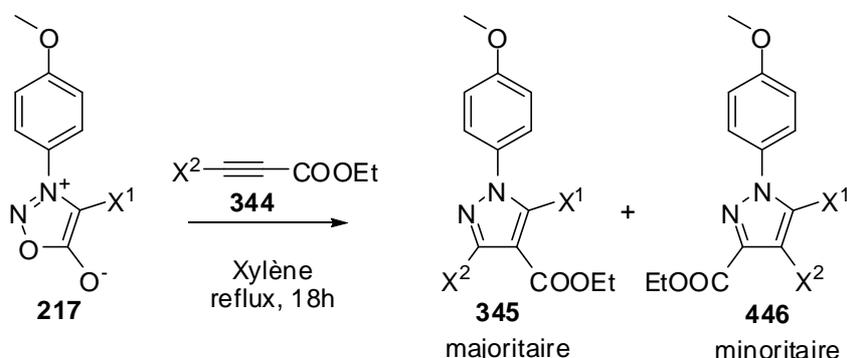
Cette étude confirme que les propiolates d'alkyles sont d'excellents dipolarophiles pour ce type de réaction. Nous nous limiterons ainsi à l'utilisation de ce type de composé acétylénique dans la suite

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

de notre étude. Par ailleurs, dans l'optique d'une déprotection ultérieure des pyrazoles ciblés, il semble que le groupement PMP soit le meilleur choix comme groupement protecteur de l'azote.<sup>158</sup>

- **Etude de l'influence des atomes d'halogène sur la régiosélectivité : accès à d'autres types de pyrazoles halogénés :**

Il nous a semblé intéressant d'étudier l'effet des différents atomes d'halogène sur la régiosélectivité de la réaction de cycloaddition de sydnone protégées par un groupement *p*-méthoxyphényle et un halogénopropiolate d'éthyle (Tableau 18). Lors des réactions mettant en jeu la bromo sydnone, nous avons observé une dégradation de celle-ci. La réaction entre l'iodosydnone et l'iodopropiolate d'éthyle fournit un mélange de régioisomères avec un ratio de 60 : 40.



Entrée	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	Rendement	Rendement :	Rendement :	Ratio
			Global	345 isolé	346 isolé	345 : 346
1	I	Br	84%	63% -345e	21% -346e	75 : 25
2	Br	Br	-	-	-	-
3	Br	I	-	-	-	-
4	I	I	85%	58% -345k	28% -346k	60 : 40

Tableau 18

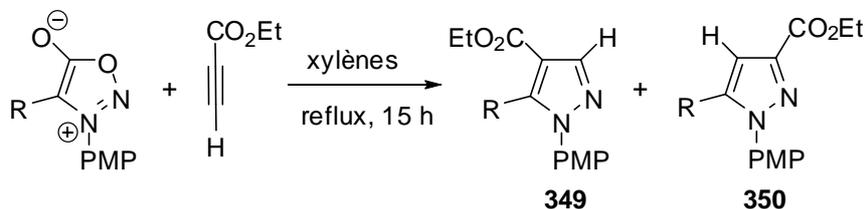
#### II.4.3. Etude de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire appuyée par des calculs de modélisations moléculaires au niveau DFT :

L'étude de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire appuyée par des calculs de modélisation moléculaire au niveau DFT a été effectuée par le Dr. Pierre Génix de l'unité soutien recherche de la société Bayer CropScience située sur le site de La Dargoire (Lyon).

<sup>158</sup> La déprotection des *N*-PMP pyrazoles a été rapportée par R. N. Butler, J. M. Hanniffy, J. C. Stephens, L. A. Burke, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 1354.

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

L'objectif de ces calculs était de comprendre pourquoi nous obtenions une régiosélectivité différente de celle observée dans la littérature lorsque nous réalisons la cyclisation avec un halogénopropiolate et non un propiolate d'alkyle (Tableau 19).<sup>121</sup> Nous voulions ainsi prévoir la régiosélectivité en fonction des diénophiles halogénoacétyléniques utilisés.



PMP = *p*-Méthoxyphényl

Sydnone R	Rdt (349 : 350)
H	90 (24 : 76)
I	81 (44 : 56)

Tableau 19

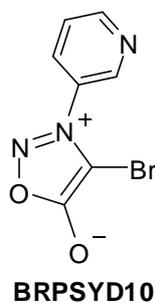
L'ensemble des calculs a été effectué au niveau RI-DFT (gas phase, TZVP basis set en utilisant TurboMole v. 5.10 *via* le Linux cluster disponible à Bayer Crospscience Monheim, Allemagne).

DFT : Density Functional Theory

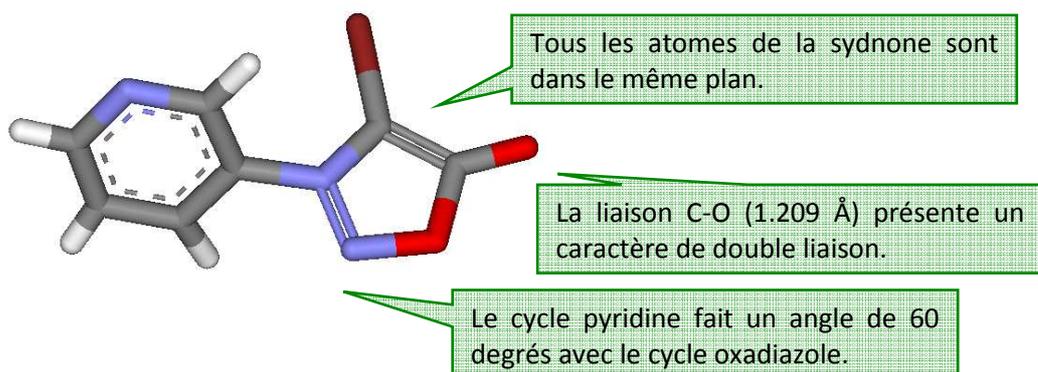
RI-DFT / TZVP : resolution of the identity technique with valence triple-zeta basis set augmented with polarisation functions on all atoms

#### ▪ Calcul de la géométrie des composés 217e et 217f au niveau DFT :

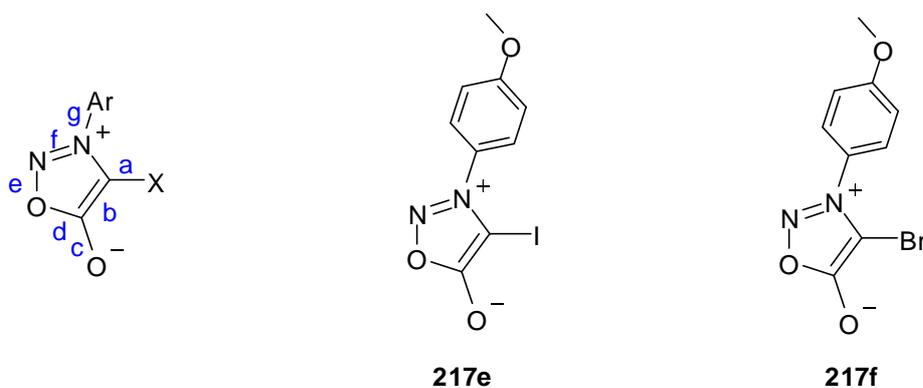
Il a d'abord été nécessaire d'identifier une structure cristallographique de sydnone halogénée dans la base de Cambridge afin de valider les calculs qui seront effectués ultérieurement. La seule structure connue est celle de la 4-bromo-3(3-pyridine)sydnone.<sup>159</sup>



<sup>159</sup> J.Hasek, J.Obrda, K.Huml, S.Nespurek, M.Sorm, *Acta Crystallogr., Sect.B: Struct.Crystallogr.Cryst.Chem.*, **1979**, 35, 437.



Les composés **217e** et **217f** ont donc été soumis aux calculs au niveau DFT et comparés à la structure cristallographique connue (Tableau 20, Schéma 152).



Composé	Ar	X	A	B	C	d	E	F	G	H
<b>217e</b>	4-MeO-Ph	I	2,060	1,429	1,208	1,456	1,367	1,327	1,435	1,360
<b>217f</b>	4-MeO-Ph	Br	1,860	1,427	1,207	1,454	1,369	1,327	1,435	1,358
<b>BRPSYD10</b>	3-pyridine	Br	1,851	1,404	1,209	1,397	1,378	1,308	1,443	1,343

Tableau 20

Longueur de liaison (Å)

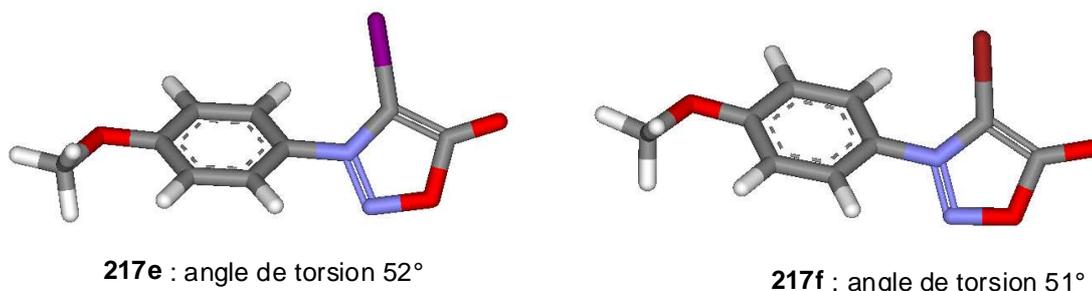


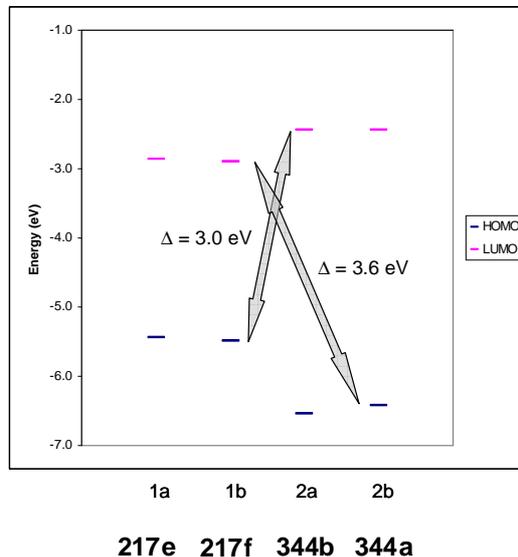
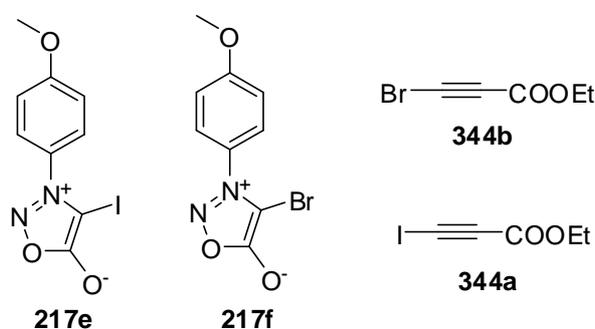
Schéma 152

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

La géométrie DFT des composés **217e** et **217f** (longueurs de liaison, angle de torsion) est jugée d'une qualité acceptable comparée aux données relatives à l'analyse par diffraction des rayons X du composé **BRPSYD10**. Les calculs ont donc été poursuivis au niveau des orbitales frontières.

#### ▪ Calcul du niveau des orbitales frontières :

La différence entre les différents niveaux a permis de définir une interaction privilégiée entre la HOMO de la sydnone et la LUMO du dipolarophile acétylénique. Le niveau des orbitales frontières n'est pas affecté par la nature de l'halogène car il varie peu selon que l'on a un dérivé iodé ou un dérivé bromé.



#### ▪ Etude de la géométrie des lobes orbitales :

La géométrie des lobes a été décrite en utilisant MOLCAD avec une isovaleur de +0.01 (jaune) et -0.01 (bleu) (Figure 9).

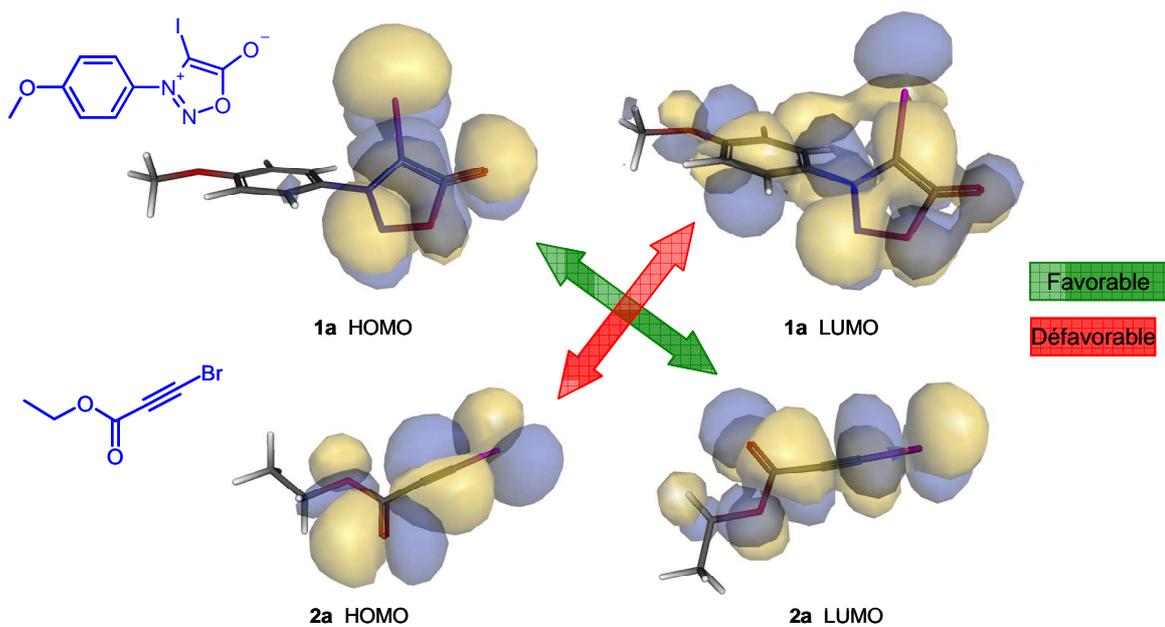
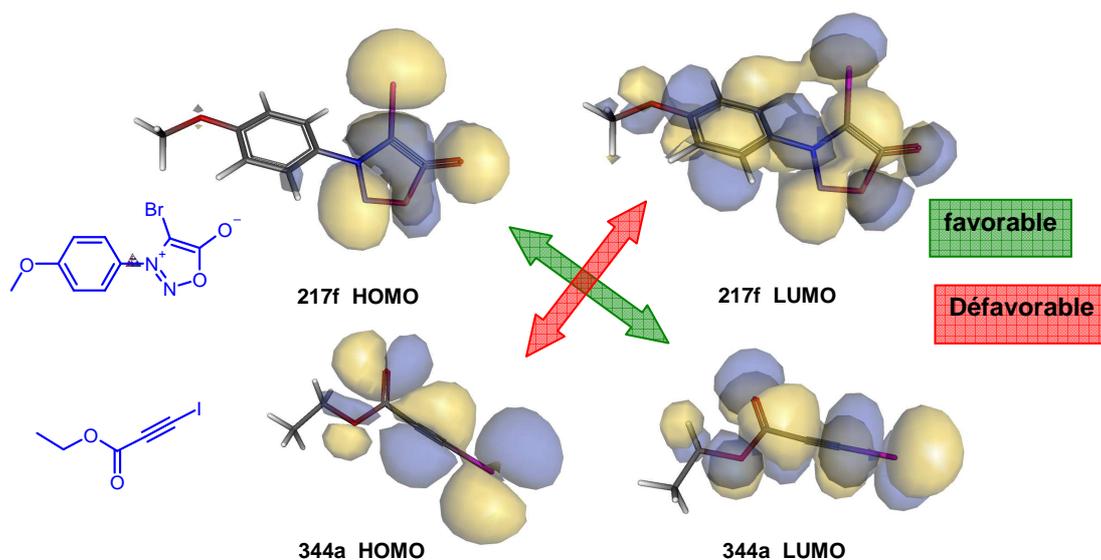


Figure 9



En observant, les lobes correspondants sur les atomes qui subissent la réaction de cycloaddition, on peut observer que seuls les deux lobes orbitaux de la LUMO du dérivé acétylénique peuvent se recouvrir avec les deux lobes de la HOMO de la sydnone. La régiosélectivité ne peut pas être déduite de la taille des lobes orbitaux, une étude de l'état de transition pourrait peut être donner plus de précisions sur la régiosélectivité.

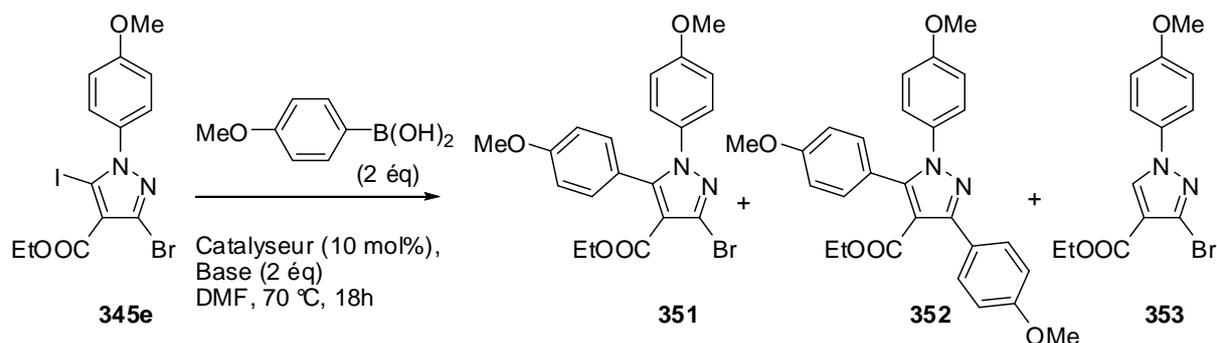
## II.5. Etude des réactions de couplages pallado-catalysées :

### II.5.1. Introduction de groupements de type sp<sup>2</sup> : les (hétéro)aromatiques et les vinyloxydes :

#### ▪ Etude des réactions de couplage de pyrazoles substitués en position C4 :

La réaction de couplage croisé de type Suzuki a tout d'abord été étudiée sur le 3-bromo-5-iodo-1-(4-méthoxyphényl)-1H-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle **345e** en présence de l'acide *p*-méthoxyphényboronique. La fonction ester pourrait être utilisée comme point d'encrage pour l'introduction ultérieure d'une nouvelle fonctionnalité. Les essais préliminaires ont montré la faible réactivité de la position C5. En effet, dans les conditions classiques utilisées précédemment (chapitre 2) pour le couplage des composés triflates (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, carbonate de sodium à 50°C dans le DMF), seulement 9% de conversion a été observée (Tableau 21, Entrée 1). L'utilisation de phosphate de potassium tribasique dans les mêmes conditions a permis une nette amélioration avec 57% de conversion. Il est à noter qu'une augmentation de la température de 50°C à 80°C n'affecte pas le taux de conversion. Toutefois, après une heure de chauffage sous irradiation micro-ondes à 160°C, une conversion de 76% est obtenue (Tableau 21, Entrées 2-4). Lors de l'ajout d'eau en tant que co-solvant, le taux de conversion est resté inchangé (Tableau 21, Entrée 6). L'utilisation d'une phosphine hydrosoluble telle que le TPPTS dans un mélange de solvant acétonitrile/eau n'as pas permis l'amélioration du taux de conversion (Tableau 21, Entrée 5). L'utilisation du Xantphos, ligand de type Buchwald, en présence d'une quantité catalytique d'acétate de palladium, dans le DMF, ne permet pas l'obtention d'un meilleur taux de conversion et l'on observe la formation de produits de dicouplage et de déhalogénéation (Tableau 21, Entrée 7). L'ajout d'eau, en tant que co-solvant du DMF, permet dans ce cas d'obtenir un excellent taux de conversion, mais des sous-produits sont alors obtenus dans des proportions non négligeables (27% pour le produit de dicouplage et 10% pour le composé déhalogéné) (Tableau 21, Entrée 8). Dans les mêmes conditions, le remplacement du DMF par le dioxane conduit à un résultat quasi identique (Tableau 21, Entrées 9 et 10).

**Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire**



Entrée	Solvant	T°C	Base	Catalyseur	345e	351	352	353
1	DMF	50°C	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 5mol%	91%	9%	-	-
2	DMF	50°C	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 5mol%	43%	57%	-	-
3	DMF	80°C	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	43%	57%	-	-
4	DMF	MO, 160°C, 1h	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	24%	76%	-	-
5	H <sub>2</sub> O : CH <sub>3</sub> CN 1 : 3	50°C	<i>i</i> PrNH <sub>2</sub> 3éq	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5(mol%), TPPTS (15 mol%)	77%	23%	-	-
6	DMF : eau 3 : 1	MO, 120°C, 1h	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	25%	75%	-	-
7	DMF		K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Pd(OAc) <sub>2</sub> , Xantphos	51%	29%	5%	15%
8	DMF : eau 3 : 1	80°C	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Pd(OAc) <sub>2</sub> , Xantphos	-	63%	27%	10%
9	Dioxane	80°C	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Pd(OAc) <sub>2</sub> , Xantphos	61%	16%	-	23%
10	Dioxane:eau 3 : 1		K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Pd(OAc) <sub>2</sub> , Xantphos	-	65%	7%	28%

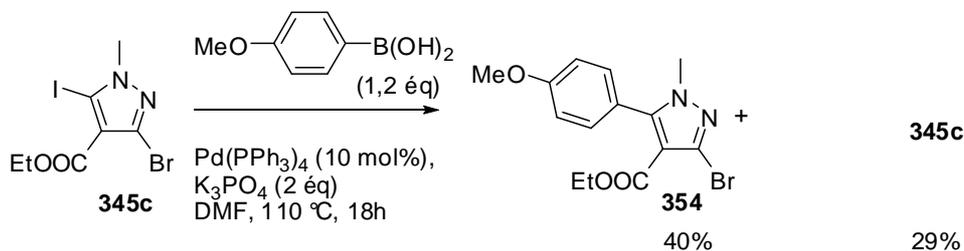
Conversion RMN du brut de la réaction

**Tableau 21**

Devant les résultats peu encourageants de cette étude préliminaire, il a été envisagé que les faibles taux de conversion pouvaient résulter d'un encombrement stérique trop important autour de

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

l'atome d'halogène. Toutefois, un essai de couplage réalisé sur le 3-bromo-5-iodo-(1-méthyl)-1H-pyrazole **345c** dans les mêmes conditions n'a également pas permis d'obtenir des taux de conversion satisfaisants. Le composé couplé **354** a été obtenu avec 40% de rendement et 29% de composé de départ a également été isolé.



#### ▪ Etude des réactions de couplage de pyrazoles non substitués en position C4 :

Au vu des résultats précédents, il ressort que le groupement ester en position C4 a un effet négatif (stérique ou électronique) sur la réaction de couplage en C5. Nous avons donc décidé d'évaluer la réactivité de pyrazoles non substitués en position C4, potentiellement accessibles par dééthoxycarbonylation des adduits de cycloaddition.

#### Préparation de 3-bromo-5-iodo-pyrazoles par dééthoxycarbonylation:

L'étude préliminaire a été réalisée sur le 3-bromo-5-iodo-1-(4-méthoxyphényl)-1H-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle **345e** en utilisant une méthode décrite dans la littérature sur des composés très proches (Schéma 154).<sup>62</sup> Le pyrazole est mis en suspension dans une solution aqueuse d'acide sulfurique puis chauffé selon la méthode conventionnelle (bain d'huile) ou par irradiation micro-ondes. Lorsque la réaction est effectuée sous irradiation micro-ondes, une concentration de 20% en acide sulfurique est nécessaire et le produit désiré **355a** est directement obtenu avec un rendement de 65% après 15 minutes de chauffage à 180°C. Un procédé en deux étapes a également été envisagé : l'ester a pu être saponifié avec un bon rendement de 94%, toutefois le chauffage de l'acide carboxylique **357** obtenu, dans les mêmes conditions, a fourni le produit désiré avec un rendement médiocre de 43%. L'inconvénient majeur de la réaction de dééthoxycarbonylation sous irradiation micro-ondes provient du fait que de très fortes pressions sont atteintes (de l'ordre de 20 bars) ce qui constitue la limite d'utilisation de l'appareil.

Pour remédier à cela, la réaction a été étudiée en utilisant un mode de chauffage dit conventionnel. Une concentration en acide sulfurique plus importante de 50% est nécessaire pour effectuer la dééthoxycarbonylation à 180°C. Le rendement obtenu étant identique à la réaction de

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

décarboxylation de l'ester sous irradiation micro-ondes, cette méthode a été préférée et la réaction a été développée sur plusieurs grammes. Toutefois, il est important de respecter le temps de chauffage afin d'éviter la formation de composé déméthylé **356**. Il est à noter qu'en cas de nécessité, ce dernier peut être facilement méthylé par le tosylate de méthyle dans l'acétone en présence de  $K_2CO_3$  avec un bon rendement de 82%.

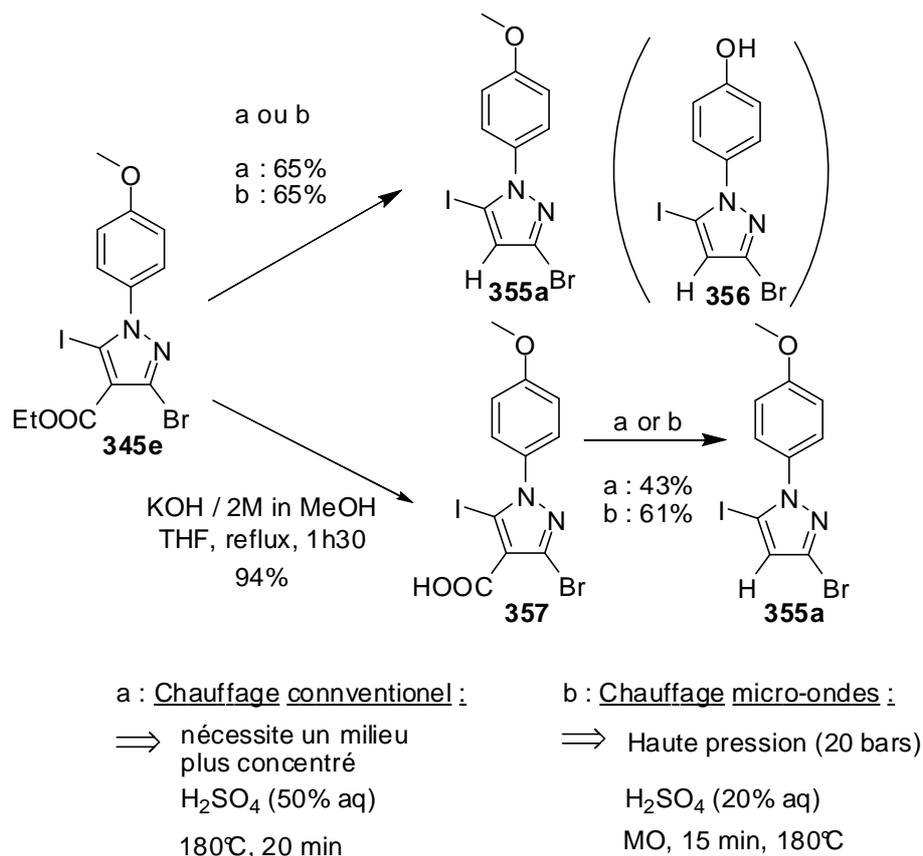
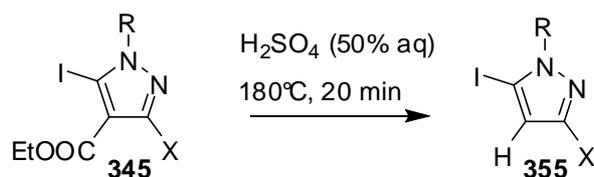


Schéma 154

La réaction de dééthoxycarbonylation a été ensuite effectuée par chauffage conventionnel sur divers substrats (Tableau 23). De bons rendements allant de 51 à 95% ont été obtenus quelle que soit la nature des halogènes (Br, ou I) et le mode de substitution de l'azote.

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire



Entrée	R	X	Rendement
1	pMeOPh	Br	65% - <b>355a</b>
2	Bn	Br	75% - <b>355b</b>
3	pMeOPh	I	51% - <b>355c</b>
4	pFPh	Br	95% - <b>355d</b>

Tableau 22

#### ▪ Etude de la réaction de couplage de Suzuki en position C5 :

La sélectivité de la réaction de couplage de type Suzuki a tout d'abord été étudiée en mettant en réaction le 3-bromo-5-iodo-1-(4-méthoxyphényl)-1H-pyrazole avec 1,1 équivalents d'acide phénylboronique dans les conditions suivantes ayant donné les meilleurs résultats précédemment:

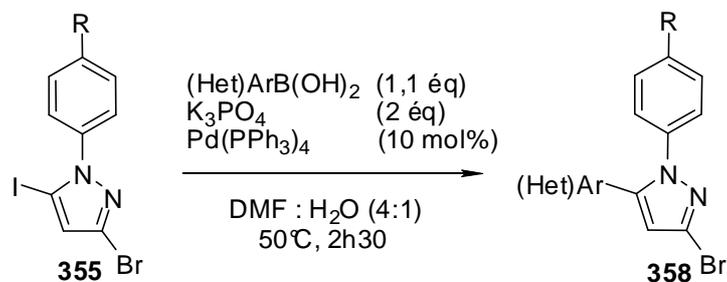
- 10 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>
- 2 équivalents de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>
- DMF : H<sub>2</sub>O (4 : 1)
- 50°C, 2 heures

De manière satisfaisante, la réaction s'est avérée complète et hautement sélective en faveur de la position C5. Dans ces conditions, le composé monocouplé désiré est isolé avec un excellent rendement de 69% (Tableau 23, Entrée 1).

Nous avons ensuite testé la réactivité de nombreux acides boroniques aryliques et hétéroaromatiques, incluant des aryles porteurs de groupements électrodonneurs ou électroattracteurs, vis à vis des 1-*N*-*p*-méthoxy-(ou *p*-fluoro-)phénylpyrazoles **355a** et **355d** (Tableau 23). D'excellents rendements ont été obtenus en présence de divers acides boroniques aryliques riches ou pauvre en électrons (Tableau 23, Entrées 2-3 et 14-17). Le modeste rendement de 38% obtenu lors de l'utilisation de l'acide (*p*-méthoxycarbonyl)phénylboronique s'explique par la saponification de la fonction ester dans les conditions de la réaction (Tableau 23, Entrée 14). Des dérivés hétéroaromatiques de types 3- ou (4)-pyridines, 2- ou (3)-thiophènes, 2- ou (3)-furanes ont également été couplés avec d'excellents rendements (Tableau 23, Entrées 4-9 et 11-13). Il est à noter que l'utilisation de 10 mol% de catalyseur s'est avérée indispensable pour obtenir de bons taux de conversion et de bons rendements. En effet certaines réactions réalisées avec 5 mol% de catalyseur se sont avérées moins performantes (Tableau 23, Entrées 5 et 6). L'utilisation de l'acide pyridine-4-

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

boronique et de l'acide 3-chloropyridine-4-boronique exige une température plus élevée, soit 80° C (Tableau 23, Entrées 7-8 et 11-12). Par ailleurs, la mise en jeu d'un acide indole-2-boronique a conduit à des résultats décevants, avec un rendement modeste de 13%, dû à la protodéborylation importante de ce réactif dans les conditions de la réaction (Tableau 23, Entré 10). Enfin, l'ester isopropénylboronate de pinacol a pu être couplé dans les mêmes conditions réactionnelles avec l'excellent rendement de 77% (Tableau 23, Entrée 18).



Entrée	R	Acide Boronique	Rdt %	Entrée	R	Acide boronique	Rdt %
1	MeO		69%- <b>358a</b>	10	MeO		14% - <b>358j</b>
2	MeO		87%- <b>358b</b>	11	F		64% <sup>+</sup> - <b>358k</b>
3	MeO		94%- <b>358c</b>	12	F		54% <sup>+</sup> - <b>358l</b>
4	MeO		95%- <b>358d</b>	13	F		81%- <b>358m</b>
5	MeO		91% - <b>358c</b> (41%)*	14	F		69%- <b>358n</b>
6	MeO		91% (23%)*- <b>358f</b>	15	F		38%- <b>358o</b>
7	MeO		69% <sup>+</sup> - <b>358g</b>	16	F		79%- <b>358p</b>
8	MeO		51% <sup>+</sup> - <b>358h</b>	17	F		81%- <b>358q</b>
9	MeO		83%- <b>358i</b>	18	F		77% <sup>#</sup> - <b>358r</b>

\*couplage réalisé avec 5 mol% de catalyseur

<sup>+</sup> couplage réalisé à 80°C

<sup>#</sup> couplage réalisé à 80°C, pendant 6h.

**Tableau 23**

Il est à noter que les différents composés synthétisés sont susceptibles de posséder diverses propriétés biologiques, le composé **358n** a par exemple été décrit comme un excellent anti-inflammatoire non stéroïdien, analogue isostérique du composé DuP697 (Figure 10).<sup>160</sup>

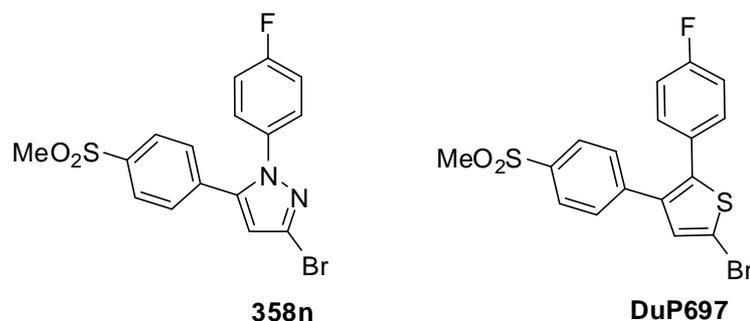


Figure 10

▪ **Etude de la sélectivité de la réaction de couplage :**

Aucune étude portant sur la régiosélectivité du couplage d'halogénopyrazoles possédant des atomes halogène de nature identique n'ayant jamais été effectuée à notre connaissance, nous avons réalisé une brève étude concernant le couplage du 3,5-diiodopyrazole **355c** (Schéma 155). Ainsi, la réaction de ce dernier avec l'acide phénylboronique en présence d'une quantité catalytique de palladium s'est avérée non sélective conduisant à un mélange de produits mono (**359** et **360**) et biarylés **361**.

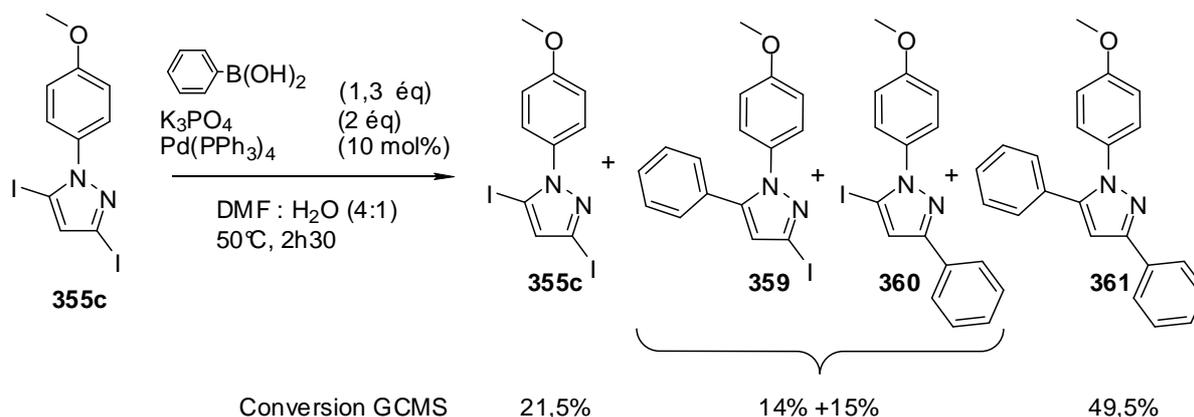


Schéma 155

Cette étude valide notre choix initial quant à l'utilisation de 3-bromo-5-iodopyrazoles comme meilleurs candidats pour des réactions de couplage sélectif. Toutefois, simultanément à nos travaux, l'équipe de Langer a publié une étude portant sur la régiosélectivité des couplages de type Suzuki

<sup>160</sup> K. Tsuji, K. Nakamura, N. Konishi, T. Tojo, T. Ochi, H. Senoh, M. Matsuo, *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, *6*, 987.

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

effectués sur le *N*-vinyl-3,4,5-tribromopyrazole **362** (Schéma 156).<sup>161</sup> Les auteurs ont montré qu'en présence de seulement un équivalent d'acide boronique, un couplage sélectif en position C5 est observé sous réserve d'un contrôle précis du temps de réaction. La même réaction, réalisée en présence de deux équivalents d'acide boronique, conduit à l'arylation sélective des positions C3 et C5. Enfin, l'utilisation de 3,5 équivalents d'acide boronique aboutit aux pyrazoles trisubstitués. Cette étude confirme l'ordre de priorité des couplages prédit par étude de spectroscopie RMN <sup>1</sup>H (voir paragraphe II.2).

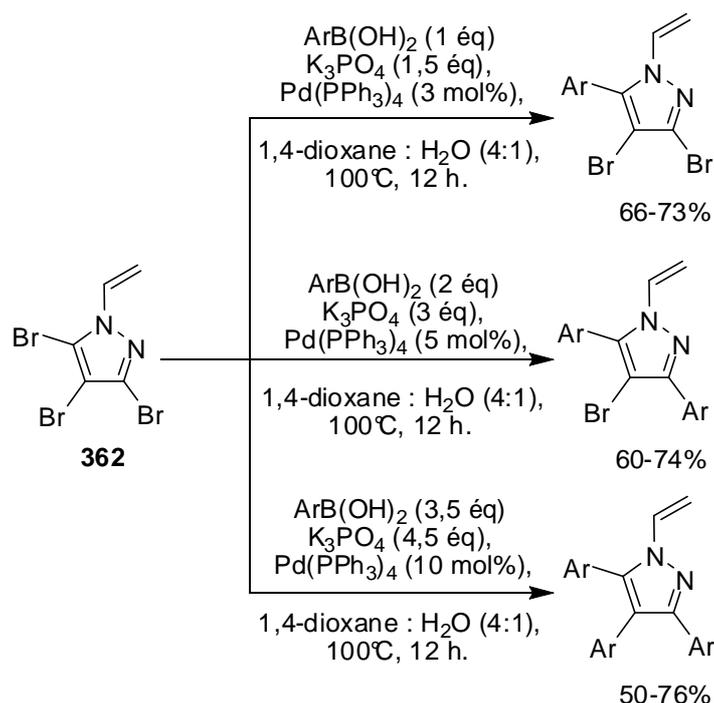


Schéma 156

#### ▪ Réactions de couplage en position C3 :

Nous avons ensuite étudié la réaction de couplage de type Suzuki en position C3 en utilisant le 3-bromopyrazole **358c** comme substrat modèle dans les conditions optimisées pour la réalisation des couplages en position C5 (Schéma 157). Un essai réalisé en présence de l'acide pyridine-3-boronique a ainsi permis d'isoler le pyrazole bishétéroaromatique **363a** correspondant avec un rendement de 77% après 16h de réaction à une température de 80°C.

<sup>161</sup> R. A. Khera, A. Ali, M. Hussain, J. Tatar, A. Villinger, P. Langer, *Synlett*, **2010**, 1923.

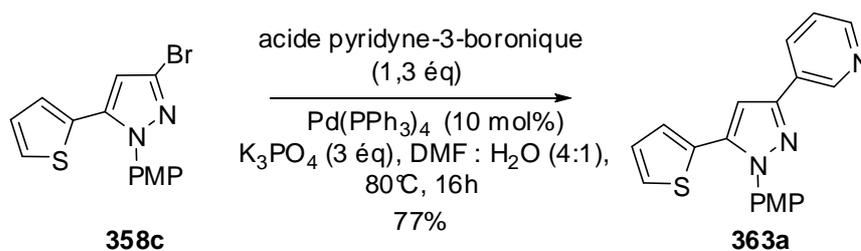


Schéma 157

▪ **Mise au point d'un procédé monotope :**

Nous nous sommes également intéressés à la possibilité d'introduire deux groupements (hétéro)aromatiques par des couplages de type Suzuki-Miyaura successifs et régiosélectifs réalisés dans un même pot. Les exemples de ce type de stratégie sont encore rares dans la littérature et nécessitent parfois l'ajout de quantités complémentaires de base, catalyseur, voire de ligand.<sup>162</sup> Toutefois, ces procédés monotopes ont connu un engouement important ces dernières années probablement lié aux récentes contraintes économiques et environnementales.

➤ Etude préliminaire

L'étude préliminaire a été réalisée dans le cadre de la synthèse du 3-(3-pyridyl)-5-(2-thiényl)pyrazole **363a**. L'introduction du groupement thiényl avait précédemment été réalisée avec un rendement de 91% pour conduire au bromopyrazole **358c**, et nous venons de montrer que l'introduction du second noyau hétéroaromatique pouvait être effectuée avec un rendement de 77% dans les mêmes conditions mais avec une température plus élevée (Schéma 158).

<sup>162</sup> (a) M. I. Farooq, M. Hussain, A. Obaid-Ur-Rahman, A. Ali, I. Ullah, D. S. Zinad, P. Langer, *Synlett*, **2010**, 411.  
 (b) A. Tikad, S. Routier, M. Akssira, G. Guillaumet, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 5113.  
 (c) F. Beaumard, P. Dauban, R. H. Dodd, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 1801.  
 (d) S. Varello, S. T. Handy, *Synthesis*, **2009**, 138.  
 (e) S. T. Handy, T. Wilson, A. Muth, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 8496.  
 (f) S. T. Handy, Y. Zhang, *Synthesis*, **2007**, 3883.  
 (g) S. T. Handy, J. Sabatini, *J. Org. Lett.*, **2006**, 8, 1537.  
 (h) G. A. Molander, Y. Yokoyama, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 2493.  
 (i) S. Couty, M. Barbazanges, J. Cossy, *Synlett*, **2005**, 905.  
 (j) Y. Uozumi, M. Kikouchi, *Synlett*, **2005**, 1775.  
 (k) K. J. Hodgetts, M. T. Kershaw, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 1363.

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

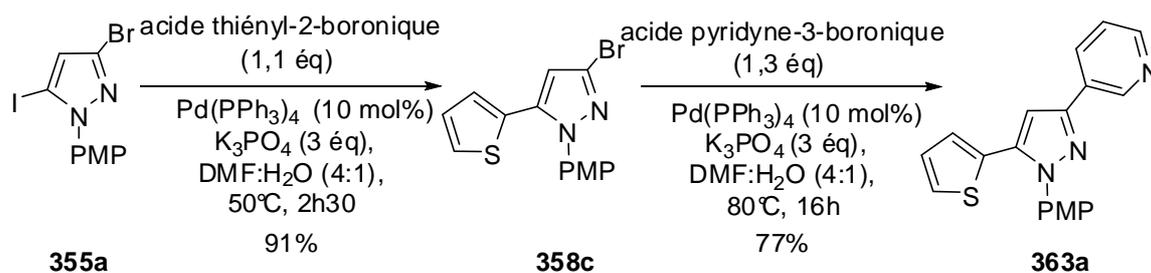


Schéma 158

Ces deux réactions séquentielles ont pu être combinées en un seul pot simplement en ajoutant 1,3 équivalents du second acide boronique une fois le premier couplage réalisé et en chauffant le milieu réactionnel pendant 16h à 80°C. Le produit désiré **363a** a été, dans ce cas, isolé avec un rendement de 54% (Schéma 159).

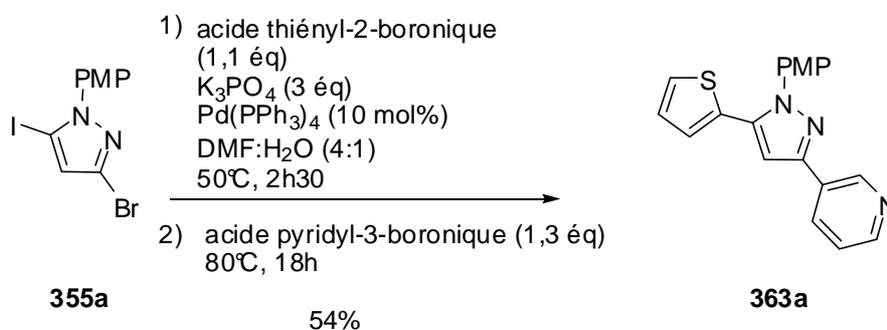


Schéma 159

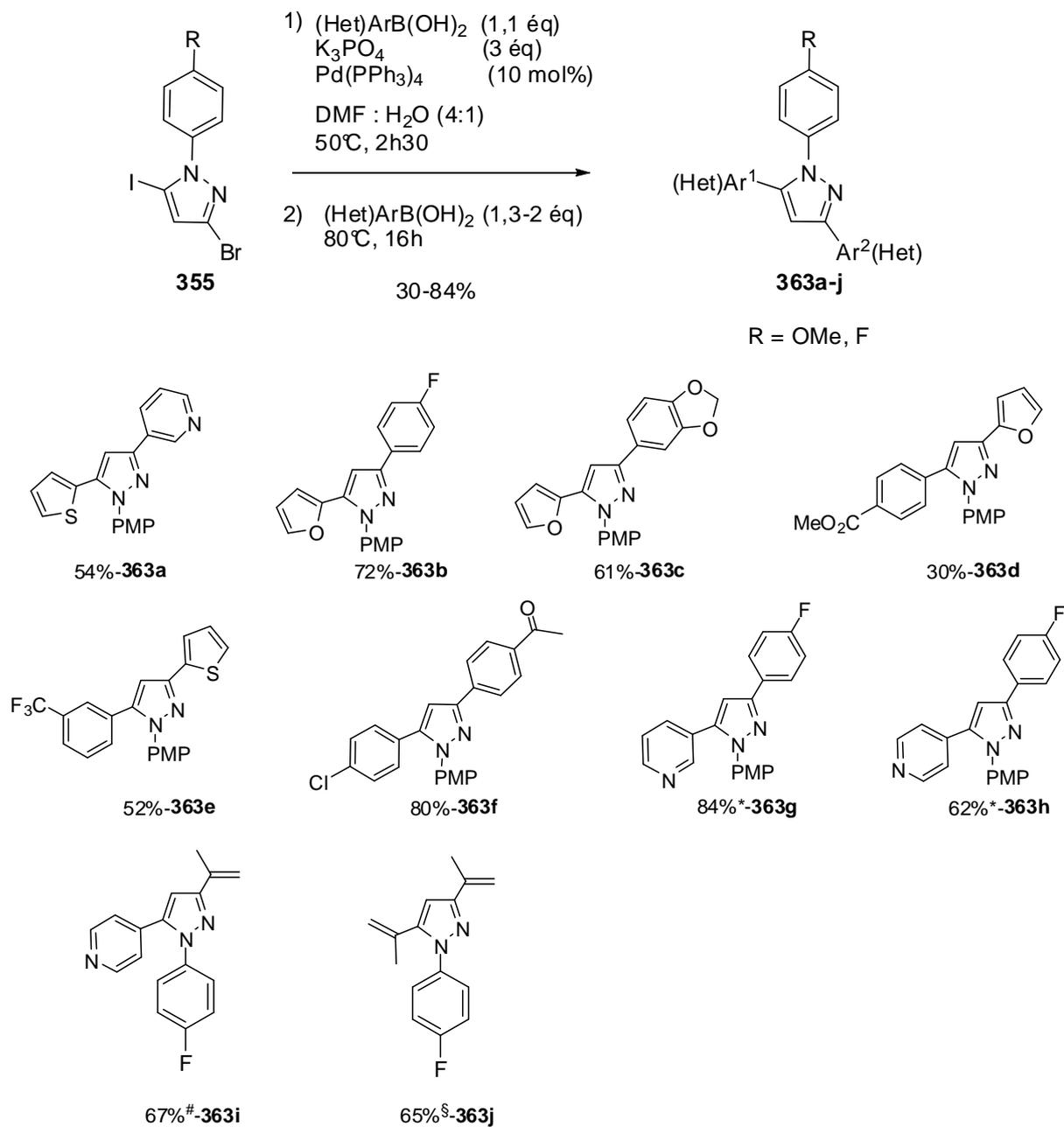
➤ Application à la synthèse d'une série 3,5-bis(hétéro)arylpyrazoles

De manière générale, comme précédemment, le dihalogéno-pyrazole est mis en présence du premier acide boronique (1,1 éq) dans les conditions de couplage développées pour la réaction de couplage en position C5 ( $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  10 mol%, DMF : H<sub>2</sub>O 4 : 1) (Figure 11). Le milieu réactionnel est chauffé à 50°C jusqu'à ce que la réaction soit totale (suivi CCM) puis le second acide boronique (1,3 éq) est introduit dans le milieu réactionnel qui est alors chauffé à 80°C pendant 18h. Les pyrazoles substitués par deux groupements (hétéro)aryliques sont alors isolés avec des rendements allant de 30 à 84%. Le faible rendement obtenu dans le cas du composé **363d** (30%) s'explique par la saponification de la fonction ester portée par l'acide arylboronique dans les conditions de la réaction.

Il a également été possible d'introduire un groupement isopropényle à l'aide de l'ester isopropénylboronique pinacol lors du second couplage sans modification notable des paramètres réactionnels et obtenir ainsi le pyrazole **363i** avec un rendement de 67%. Un 3,5-bis(isopropényl)pyrazole **363j** a pu être préparé avec un rendement de 65% à partir d'un seul ajout

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

de 2,5 équivalents de l'estér boronique précédent sous irradiation micro-ondes à 140°C pendant 20 min.



\*Le premier couplage a été réalisé à 80°C

#Le second couplage a été effectué à 110°C, avec 1,3 équivalent t d'estér isopropénylboronique pinacol en 16h

§Couplage réalisé avec 2,5 équivalents d'estér isopropénylboronique pinacol, MO, 140°C, 20 min.

**Figure 11**

▪ Application à la synthèse d'un inhibiteur de Kinase développé par la société GlaxoSmithKline :

En 1998, le groupe Glaxo SmithKline a développé la synthèse de divers inhibiteurs de Kinase (Schéma 160).<sup>163</sup> Ces composés ont été préparés *via* la réaction entre une vinyle cétone **364** et une hydrazine arylique. La pyrazoline **365** ainsi obtenue est ensuite oxydée en pyrazole **366** en présence de MnO<sub>2</sub> avec cependant de très faibles rendements. Le groupement thioéther est ensuite oxydé avec de l'Oxone® pour aboutir à la méthylsulfone désirée **363k**.

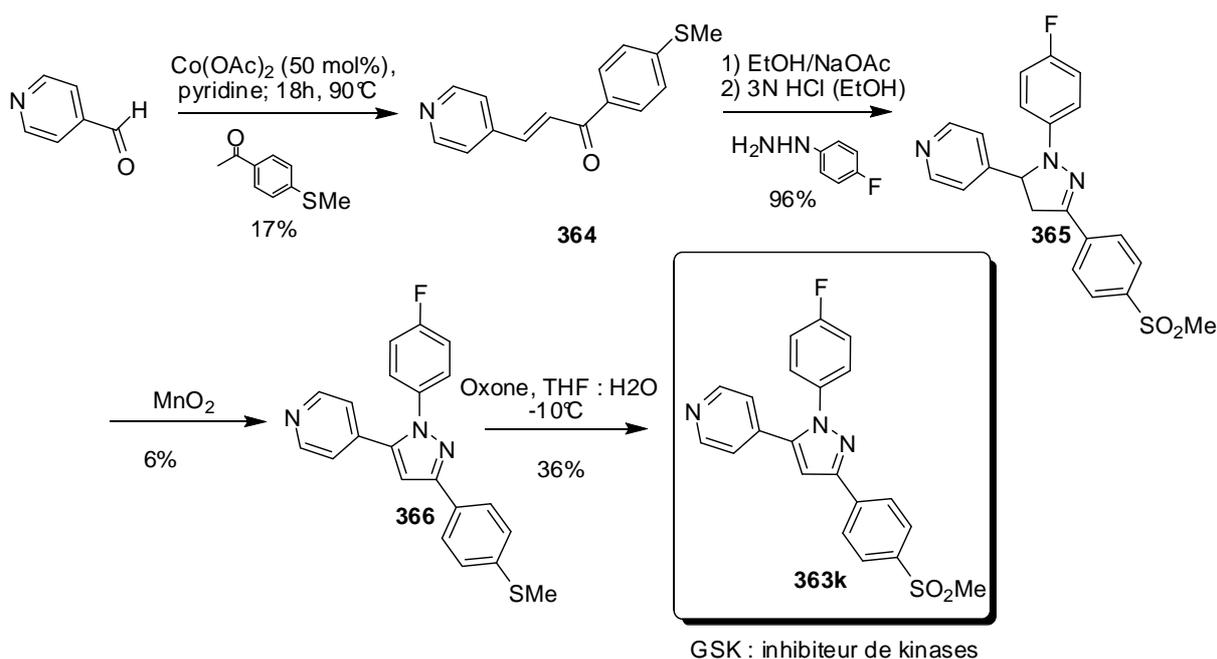
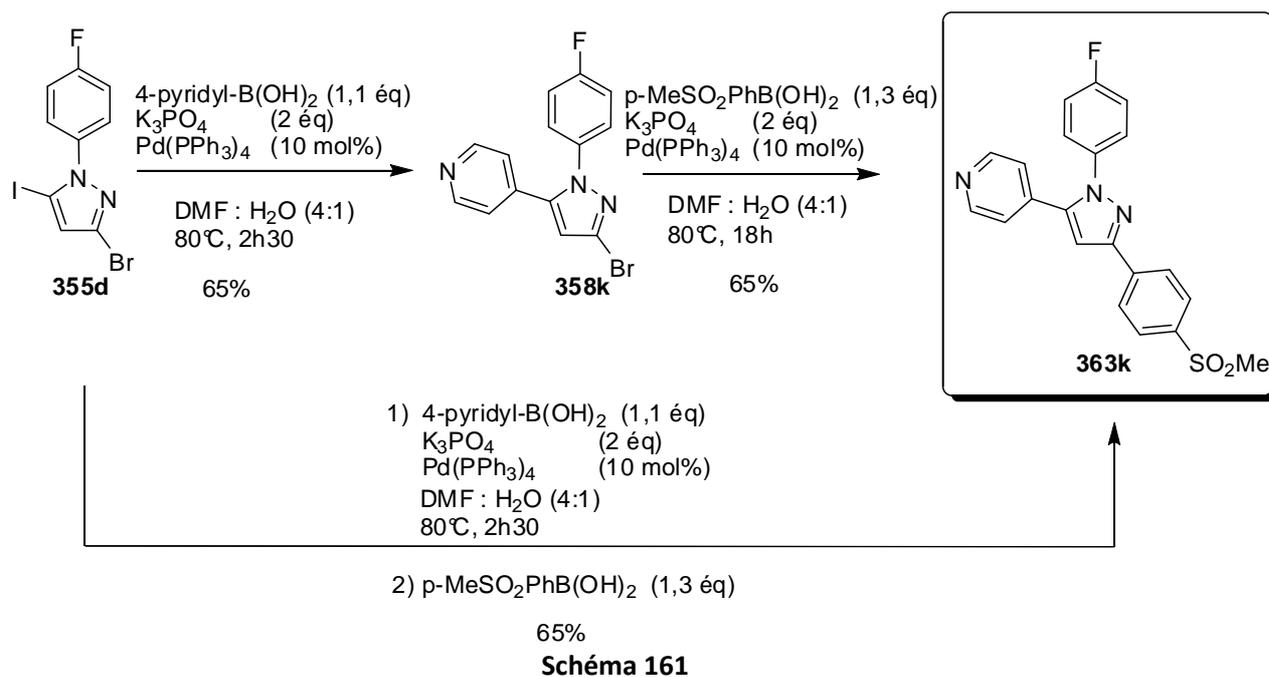


Schéma 160

Afin d'évaluer l'efficacité de notre méthodologie et de tester l'activité de la molécule, développée par l'entreprise GSK, en tant que fongicide, nous avons décidé de synthétiser ce composé à partir du 3-bromo-1-(4-fluorophényl)-5-iodo-1H-pyrazole **355d** et d'effectuer deux couplages sélectifs et successifs de type Suzuki-Miyaura (Schéma 161). Le premier couplage avec l'acide pyridine-4-boronique sur le synthon pyrazole a permis d'isoler le composé **358k** avec 65% de rendement. Celui-ci a ensuite été engagé dans un second couplage organopalladié conduisant à la molécule cible **363k** avec un rendement de 65%. Les deux réactions de couplages croisés ont également été réalisées par un procédé monotope avec un excellent rendement de 65%.

<sup>163</sup> J. L. Adams, T. Gallagher, I. K. Osifo, *WO 9856377 A1 19981217, 1998*.



### II.5.2. Introduction de groupements de type sp<sup>3</sup> : les alkyles

L'introduction de groupements alkyles en position C3 présentait également un intérêt car conduisant à des composés potentiellement très intéressants sur le plan biologique. Ainsi, l'introduction de groupements méthyle, isopropyle, cyclopropyle, éthyle, isobutyle ou secbutyle sur la position C3 de la 4-(3-bromo-1-(4-fluorophényl)-1H-pyrazol-5-yl)pyridine **358k** a été étudiée. Pour cela, diverses approches pallado-catalysées ont été envisagées *via* l'utilisation de boroxines<sup>164</sup>, d'aluminates<sup>165</sup>, de zinciques<sup>165</sup>, de magnésiens<sup>166</sup> ou de trifluoroborates<sup>167</sup> en utilisant des conditions décrites dans la littérature.<sup>168</sup>

<sup>164</sup> F. F. Wagner, D. L. Comins, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3549.

<sup>165</sup> N. Joubert, R. Pohl, B. Klepetářová, M. Hocek, *J. Org. Chem.*, **2007**, *18*, 6797.

<sup>166</sup> O. Vechorkin, V. Proust, Xile Hu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 9756.

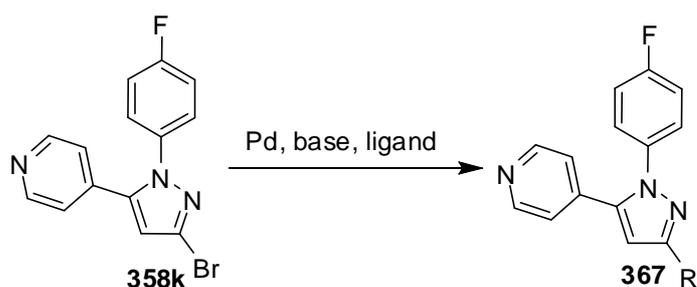
<sup>167</sup> S. D. Dreher, P. G. Dormer, D. L. Sandrock, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 9257.

<sup>168</sup> Revue : H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 2013.

### **Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire**

L'introduction d'un groupement méthyle n'a pas pu être réalisée à l'aide de triméthylboroxine (Tableau 24, Entrées 1 et 2). Toutefois l'utilisation d'aluminate de méthyle a permis d'obtenir le 3-méthylpyrazole désiré **367a** avec un rendement modeste de 38%. Par contre, la mise en jeu d'autres aluminates d'alkyle (Et, *i*Pr, *i*Bu) n'a pas permis d'accéder aux alkylpyrazoles correspondants (Entrées 3-6). De meilleurs résultats ont été obtenus *via* l'utilisation de dérivés trifluoroborates (Tableau 24, Entrées 7-14). Ces derniers ont permis l'introduction d'un groupement méthyle et cyclopropyle avec des rendements respectifs de 71% et 74%. Les réactions sont réalisées en présence d'acétate de palladium avec comme ligand le Ruphos dans un système de solvant toluène : eau (10 : 1) et du K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> comme base. Dans le cas d'alkyltrifluoroborates secondaires (*i*Pr, *s*Bu), les produits attendus ne sont pas obtenus, on observe essentiellement la formation du produit de déhalogénéation. Par ailleurs, l'introduction de groupements alkyles secondaires n'a pas pu être effectuée à l'aide d'organozinciques ou d'organomagnésiens (Tableau 24, Entrées 15-16).

Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire



R = Me, Et, *i*Pr, *t*Bu, *s*Bu, *c*-Pr

Entrée	Réactif	Catalyseur	Ligand/base	Solvant	Autres conditions	Rendement
1	Triméthyl boroxine	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	DMF:H <sub>2</sub> O 4:1	110°C	déhalogénéation
2	Triméthyl boroxine	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Dioxane	110°C, 3 jours	-
3	AlEt <sub>3</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-	Toluène	110°C, 18h	-
4	AlMe <sub>3</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-	THF	100°C, 1h30	38%- <b>367a</b>
5	Al( <i>i</i> Pr) <sub>3</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-	THF	100°C, 6h	-
6	Al( <i>t</i> Bu) <sub>3</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-	THF	100°C, 6h	-
7	MeBF <sub>3</sub> K	PdCl <sub>2</sub> dppf	CsCO <sub>3</sub>	DMF:H <sub>2</sub> O 4:1	100°C, 16h	Conversion 30%- <b>367a</b>
8	MeBF <sub>3</sub> K	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , Ruphos	DMF:H <sub>2</sub> O 4:1	100°C, 16h	Conversion 30%- <b>367a</b>
9	MeBF <sub>3</sub> K	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , Ruphos	Toluène:H <sub>2</sub> O 10:1	110°C, 6h	71%- <b>367a</b>
10	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> BF <sub>3</sub> K	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , Ruphos	Toluène:H <sub>2</sub> O 10:1	110°C, 6h	74%- <b>367b</b>
11	<i>i</i> PrBF <sub>3</sub> K	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , Ruphos	Toluène:H <sub>2</sub> O 10:1	110°C, 18h	Déhalogénéation
12	<i>i</i> PrBF <sub>3</sub> K	PEPSI- <i>i</i> Pr	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Toluène:H <sub>2</sub> O 10:1	110°C, 18h	-
13	<i>i</i> PrBF <sub>3</sub> K	PdCl <sub>2</sub> dppf	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Toluène:H <sub>2</sub> O 10:1	110°C, 18h	-
14	<i>s</i> BuBF <sub>3</sub> K	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , Ruphos	Toluène:H <sub>2</sub> O 10:1	110°C, 18h	Déhalogénéation
15	<i>i</i> PrZnCl	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-	THF	24h	-
16	<i>s</i> BuMgCl	FeCl <sub>3</sub>	TMEDA	THF	0°C-RT, 24h	-

Tableau 24

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Le groupement isopropyle n'ayant pu être introduit par une réaction de couplage avec le trifluoroborate correspondant, l'étude a été poursuivie en utilisant un dérivé vinylique qui, après réduction, permettra d'accéder au groupement isopropyle. Comme nous l'avons montré précédemment, le 3-isopropénylpyrazole **363i** peut être obtenu en une seule opération par couplages successifs. Ce dernier est ensuite hydrogéné en présence de palladium sur charbon, sous atmosphère d'hydrogène, pour fournir l'isopropylpyrazole **367c** ciblé avec 82% de rendement (Schéma 162).

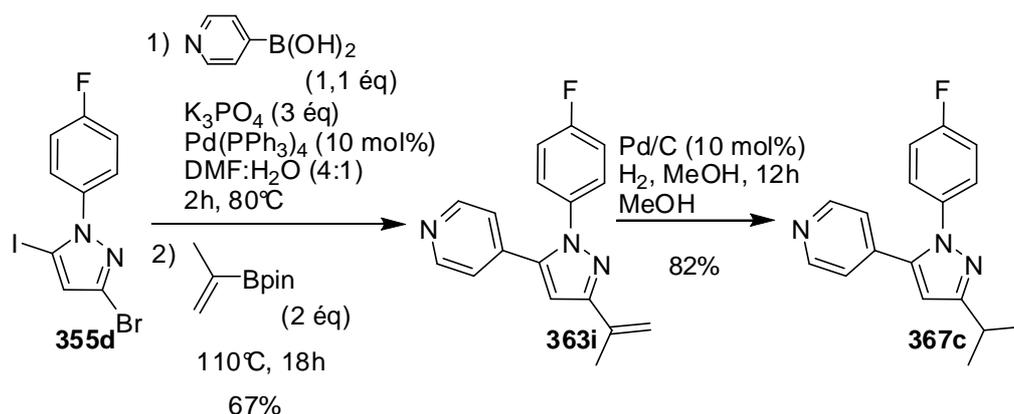
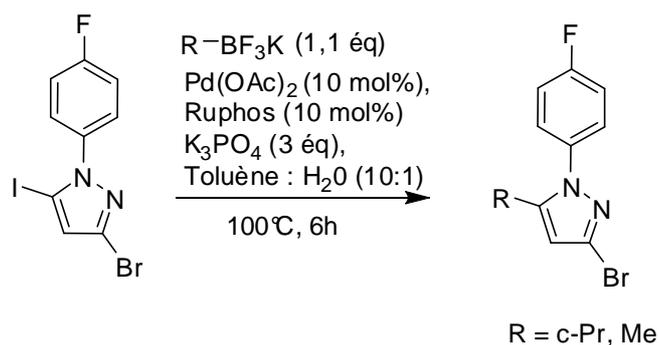


Schéma 162

Etant donné le peu d'exemples cités dans la littérature concernant l'introduction de groupements alkyles sur des pyrazoles halogénés, nous avons voulu effectuer quelques essais de couplage sur la position C5 de notre composé modèle **355d**. Ainsi, il a été possible de réaliser un couplage mettant en jeu le trifluorocyclopropylborate de potassium pour accéder au 5-cyclopropylpyrazole **368a** correspondant avec un rendement de 45% (Tableau 25, Entrée 1). Par ailleurs, de manière surprenante le trifluorométhylborate de potassium n'a pas conduit à la formation du 5-méthylpyrazole **368b** (Tableau 25, Entrée 2).

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire



Entrée	Réactif (1.1 eq)	Rendement
1	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> BF <sub>3</sub> K	45% -368a
2	MeBF <sub>3</sub> K	-368b

Tableau 25

Nous avons également souhaité préparer le 3,5-bis(cyclopropyl)pyrazole **369**. Celui-ci a été facilement obtenu avec un rendement de 56% par réaction du dihalogénopyrazole **355d** par 3 équivalents de trifluorocyclopropylborate de potassium (Schéma 163).

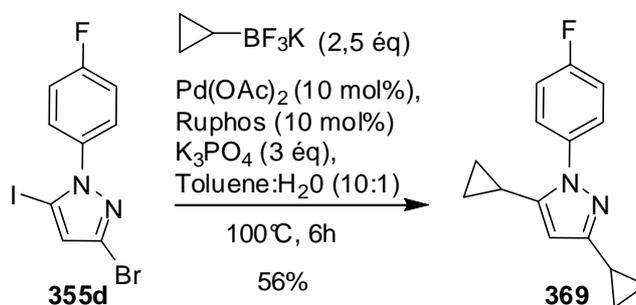


Schéma 163

#### II.5.3. Introduction de groupements de type sp : les alcynes

Les pyrazoles substitués par des groupements acétyléniques possèdent des propriétés biologiques intéressantes et notamment antifongiques.<sup>169</sup> La sélectivité de la réaction de Sonogashira a donc également été étudiée. Les composés **370** sont isolés avec des rendements allant de 55% à 70% selon la substitution du dérivé acétylénique (Schéma 164).

<sup>169</sup> Revue: S. F. Vasikevsky, E. V. Tretyakov, J. Elguero, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2002**, 82, 1.

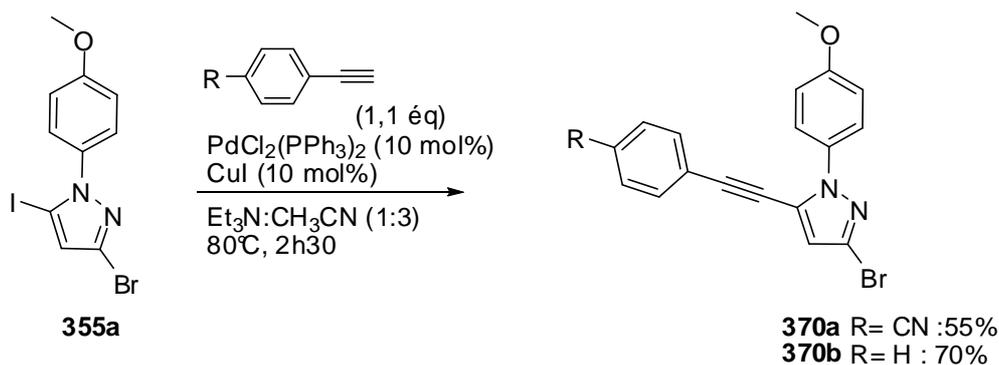


Schéma 164

## II.6. Déprotection du groupement *p*-méthoxyphényle

Bien que nous étions principalement intéressés par la synthèse de pyrazoles substitués en position N1, nous avons également voulu montrer que notre approche pourrait également permettre d'accéder aux NH-pyrazoles **371**. Ainsi, le groupement PMP du composé **363h** a pu être enlevé avec un rendement de 56% à l'aide de nitrate de cérium et d'ammonium selon un transfert mono-électronique (Schéma 165).<sup>158</sup>

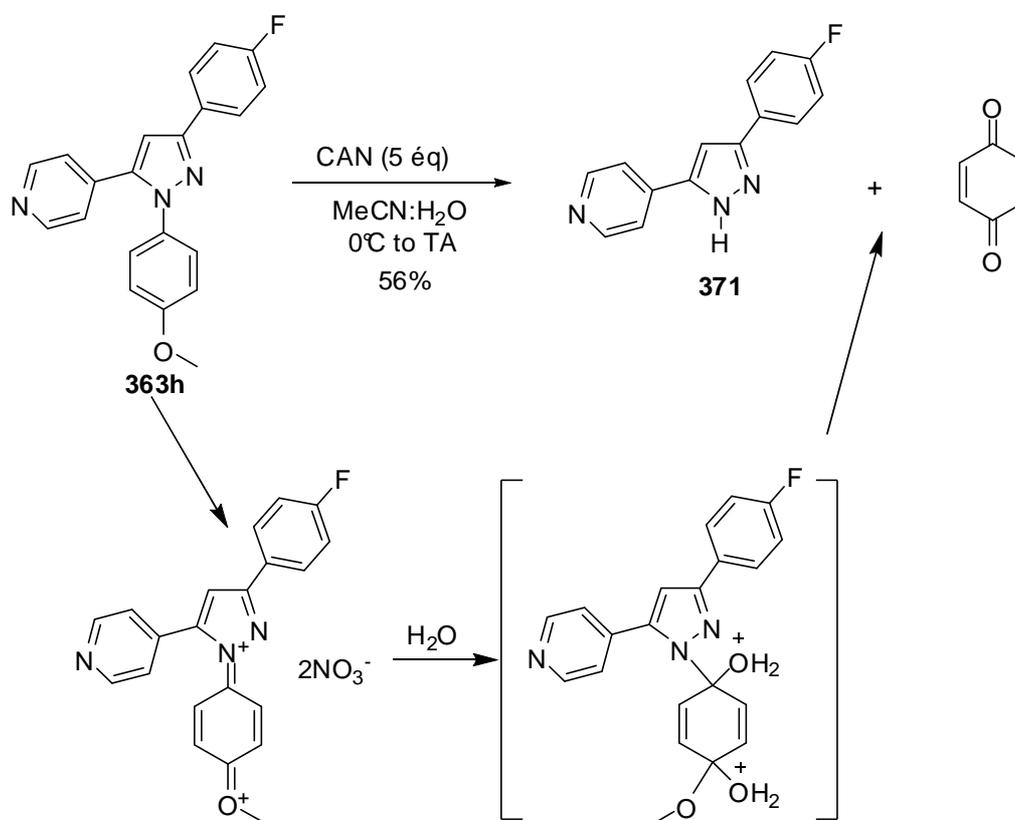


Schéma 165

## II.7. Etude de la stabilité des réactifs halogénés

Comme nous l'avons vu précédemment, les halogénoalcynes sont considérés comme des composés potentiellement instables. Nous avons donc décidé d'effectuer des analyses de stabilité thermique sur les bromopropiolates et sur les sydnones halogénées. Sur les différentes analyses ATD (Figure 12 et Figure 13) nous observons des pics présentant des énergies de dégradation relativement importantes, supérieures à  $1000 \text{ Jg}^{-1}$ . Les pics de dégradation sont toutefois larges, ce qui laisse présager d'une dégradation lente de ces composés et donc d'une faible explosivité. Toutefois, dans le cas d'une synthèse sur une quantité relativement importante ( $>100\text{g}$ ), une étude de la stabilité aux forces de friction ou à l'électricité statique serait sans doute nécessaire.

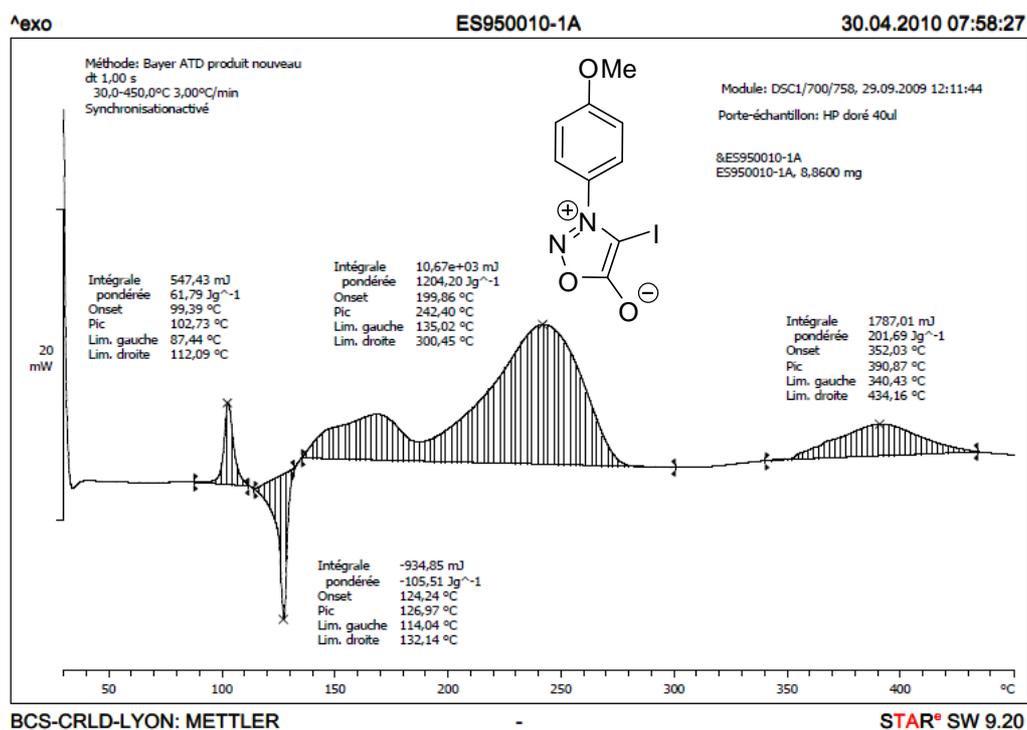


Figure 12

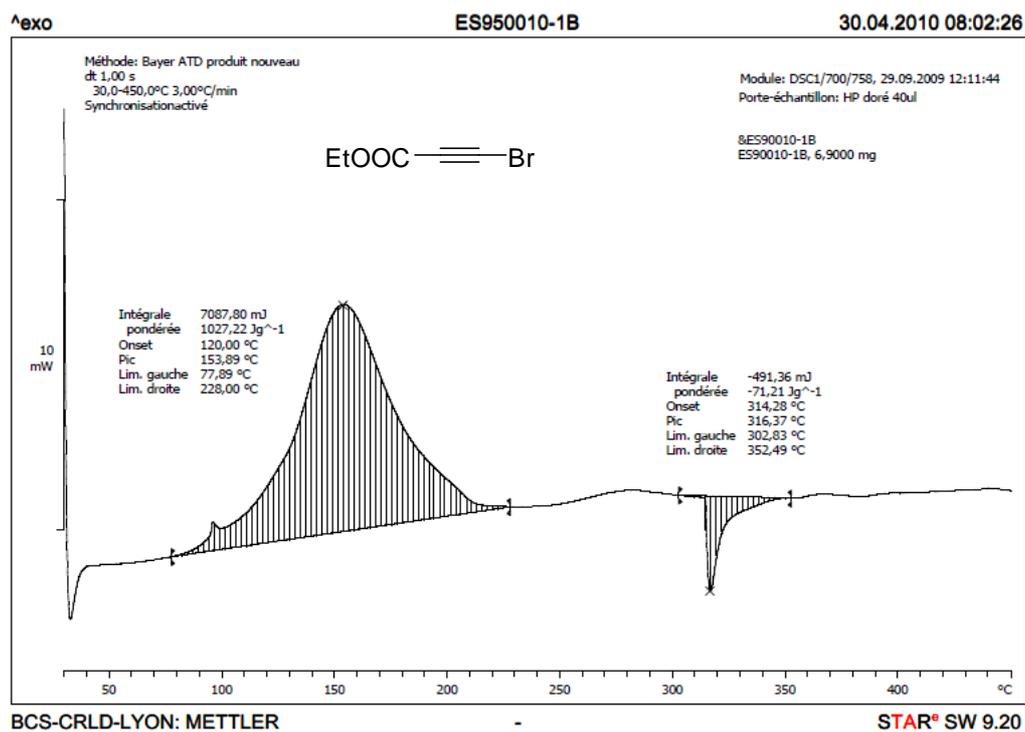


Figure 13

### III. Formation de pyrazoles difonctionnalisés de type (4-halogéno)-3-boronates et leurs applications dans les couplages de Suzuki-Miyaura :

#### III.1. Rappel bibliographique :

Différentes approches sont possibles pour réaliser des couplages métallo-catalysés sur des molécules possédant deux sites réactifs, tout l'enjeu pour permettre la réalisation de couplage sélectif consiste à discriminer les deux positions. Comme nous l'avons vu précédemment, une stratégie simple consiste à exploiter la différence de réactivité entre deux électrophiles (Schéma 166). La différence de réactivité entre les halogènes ou pseudohalogènes a ainsi été exploitée dans le chapitre précédant pour permettre des couplages sélectifs (I > Br >> Cl).

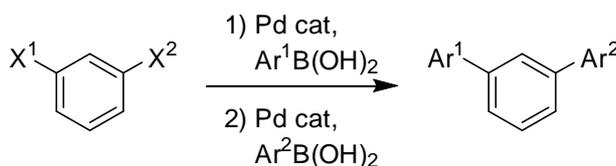


Schéma 166

Une autre approche consiste à exploiter la différence de réactivité des composés diborés afin de pouvoir réaliser des couplages orthogonaux (Schéma 167). Cette stratégie consiste, soit à utiliser deux atomes de bore avec une réactivité différente, soit à rendre momentanément inactif un atome bore par une méthode de protection/déprotection.

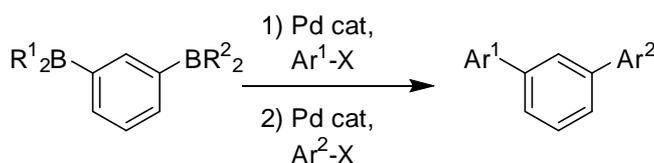


Schéma 167

La différence de réactivité entre un composé porteur de deux types de bore différents a été exploitée par Molander et Sandrock (Schéma 168).<sup>170</sup> Ainsi, un alcène porteur d'une fonction trifluoroborate **372** a subi une hydroborylation en présence de 9-BBN pour former un intermédiaire diboré **373**. Un couplage sélectif sur le trialkylborane à ensuite été réalisé, suivi d'un couplage itératif sur le carbone porteur du trifluoroborate.

<sup>170</sup> G. A. Molander, D. L. Sandrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 15792.

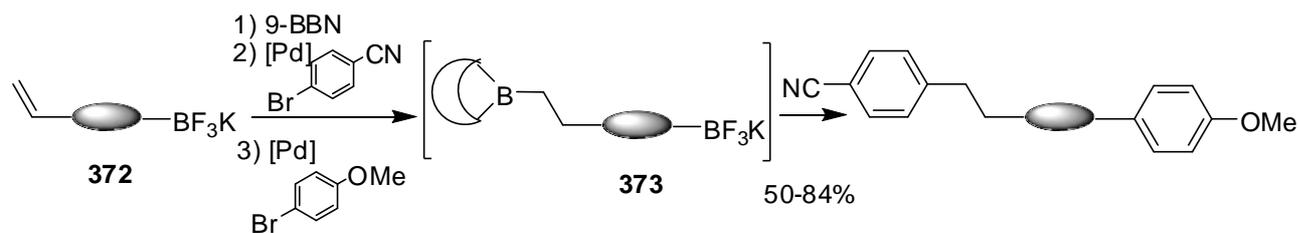


Schéma 168

Comme expliqué précédemment, une autre méthode consiste à rendre temporairement un bore inactif puis à lui redonner sa réactivité après le premier couplage. Ainsi, récemment, deux types de protection ont été développés simultanément par l'équipe de Suginome et celle de Burke.

Le caractère acide de Lewis présent sur l'atome de Bore est le facteur qui gouverne la réactivité des acides organoboroniques dans les réactions de couplage de type Suzuki-Miyaura (Cf chapitre 2). Pour diminuer la réactivité de l'atome de bore, tout l'enjeu consistera à réduire ce caractère acide de Lewis par l'introduction d'un groupement protecteur possédant un hétéroatome riche en électrons tels que l'azote. Ainsi, en 2007, l'équipe de Suginome a utilisé le 1,8-diaminonaphthalène pour diminuer le caractère acide de Lewis de l'atome de Bore (Schéma 169).<sup>171</sup> Les auteurs obtiennent un composé difonctionnalisé **374** avec, d'une part, un esterboronique réactif et d'autre part, un atome de bore protégé. Après un premier couplage de type Suzuki-Miyaura, l'atome de bore peut être déprotégé dans des conditions acide pour générer l'acide boronique **375**.

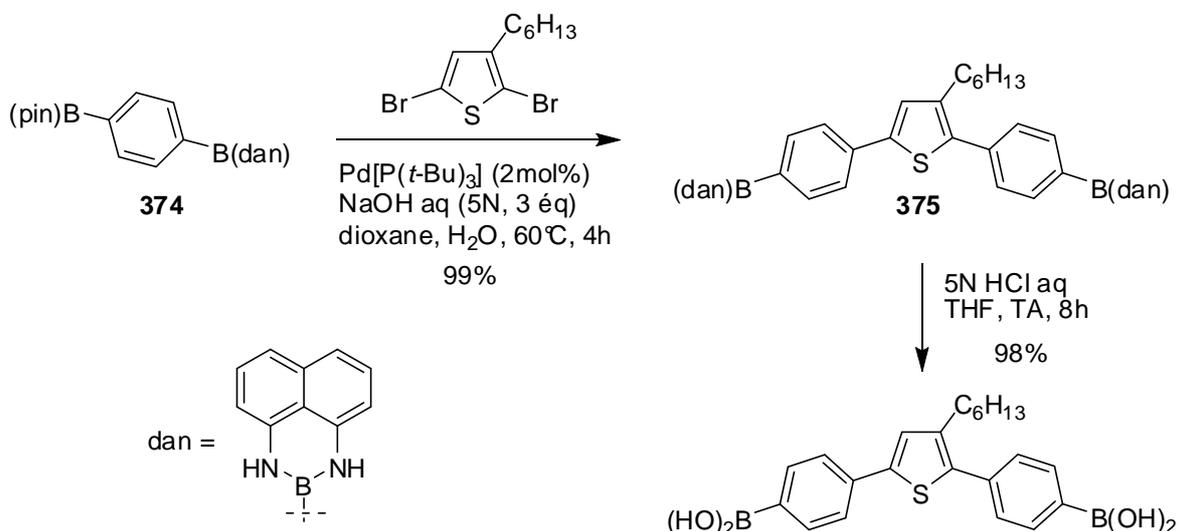


Schéma 169

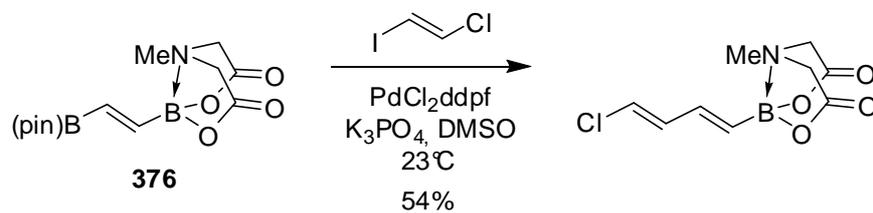
La même année, le groupe de Burke montre que l'utilisation d'un ligand trivalent de type acide *N*-méthyliminodiacétique (MIDA) permet de désactiver l'atome de bore.<sup>172</sup> Ainsi, lors d'un

<sup>171</sup> H. Noguchi, T. Shioda, C.-M. Chou, M. Suginome, *Org. Lett.*, **2008**, 3, 377.

<sup>172</sup> E. P. Gillis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 6716.

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

couplage de type Suzuki-Miyaura avec un composé **376** porteur de deux fonctions réactives dont un atome de bore est protégé par un groupement MIDA le couplage a lieu sélectivement sur l'atome de bore le plus réactif (Schéma 170).<sup>173</sup>



**Schéma 170**

Les acides boroniques protégés par un groupement MIDA ont l'avantage d'être chromatographiables et stables à l'air à température ambiante. La déprotection du groupement MIDA a lieu à température ambiante dans des conditions basiques aqueuses relativement douces. Les espèces protégées par un groupement MIDA sont solubles dans des solvants organiques variés et sont inertes dans de nombreux protocoles de couplage lorsqu'ils sont réalisés dans des conditions anhydres ou sans base.

La différence de réactivité des différents atomes de bore s'explique par le fait que le bore MIDA est hybridé de manière sp<sup>3</sup> ce qui empêche la formation du complexe intermédiaire boronate, la réaction de transmétallation ne peut donc pas avoir lieu lors du couplage de Suzuki-Miyaura. L'utilisation d'ester boronique diminue également la réactivité de l'atome de bore en diminuant son caractère acide de Lewis, toutefois cette acidité est encore plus nettement réduite lors de l'utilisation de bore diamine (Schéma 171).

<sup>173</sup> S. J. Lee, K. C. Gray, J. S. Paek, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 446.

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

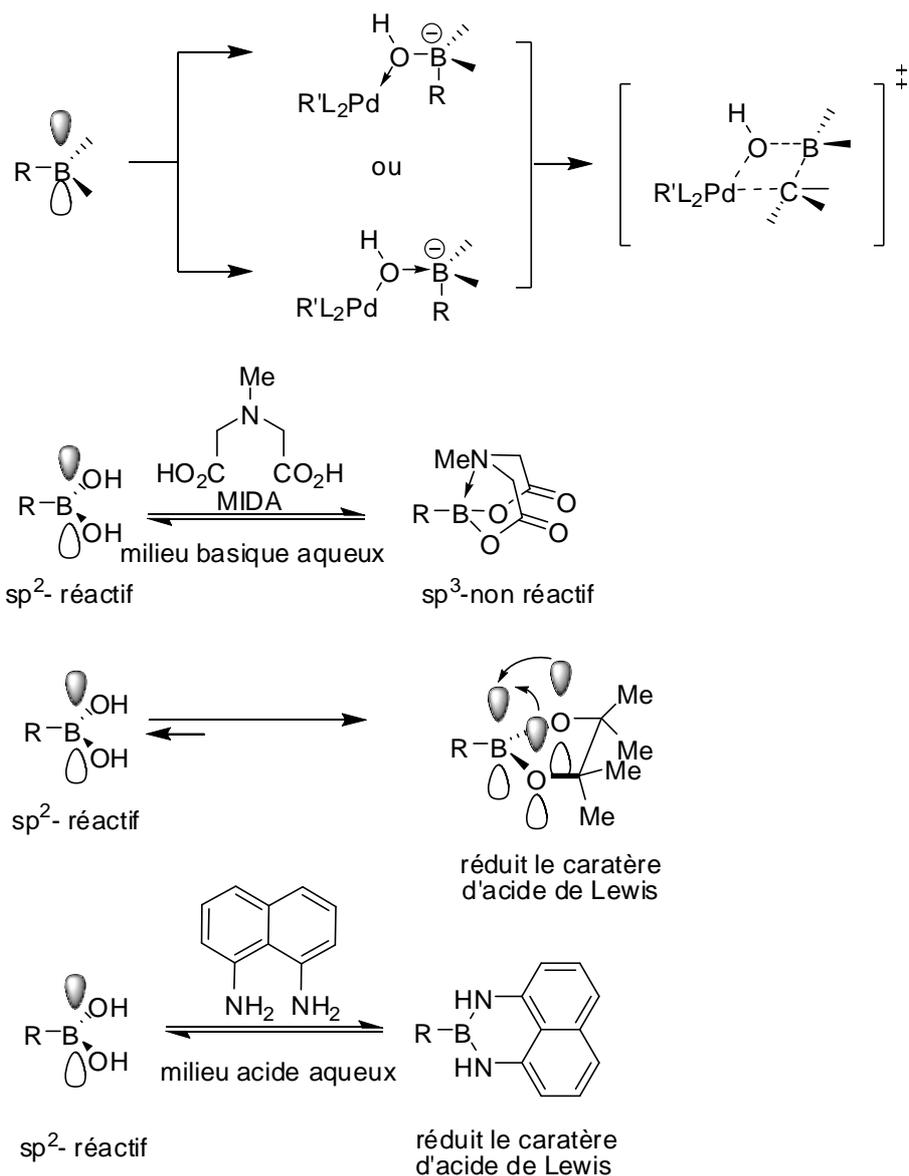


Schéma 171

Nous venons de montrer que l'utilisation de deux groupements fonctionnels borés pouvait permettre de réaliser des couplages métallo-catalysés de manière orthogonale. En utilisant, ce nouveau type de composés, il est également possible d'utiliser un composé bifonctionnel porteur d'un atome d'halogène ou (pseudo-halogène) et d'un atome de bore et ainsi réaliser des couplages itératifs.

En 2008, cette stratégie a été employée par le groupe d'Harrity pour permettre la synthèse de pyridones polysubstituées.<sup>174</sup> Ainsi, une pyridone **378** fonctionnalisée en position C3 par un atome de chlore et en position C5 par un ester boronique est obtenue après avoir réalisé une réaction de cycloaddition entre un alcyne borane et une 1-4-oxazine-2-one **377**. Un couplage de type Suzuki-

<sup>174</sup> P. M. Delaney, J. Huang, S. J. F. Macdonald, J. P. A. Harrity, *Org. Lett.*, **2008**, 5, 781.

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Miyaura est ensuite réalisé sur l'ester boronique puis l'atome de chlore subit une réaction de substitution nucléophile pour conduire à une 3-hydroxypyridone **379** (Schéma 172).

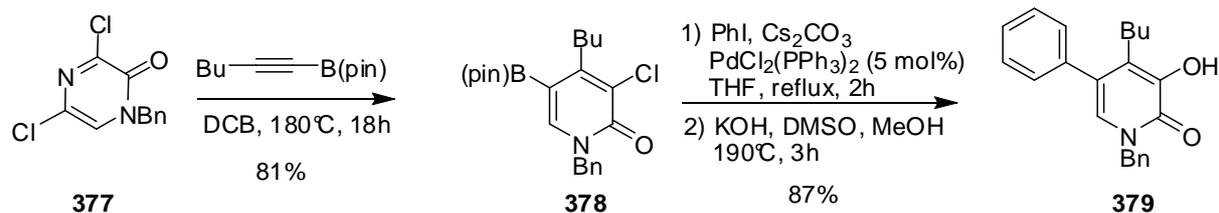


Schéma 172

Très récemment, cette méthodologie a été appliquée à la synthèse de dendrimère pour réaliser un couplage de Suzuki-Miyaura d'un ester boronique arylique **380** sur un acide haloarylboronique **381** protégé avec le 1,8-diaminonaphthalène (Schéma 173).<sup>175</sup>

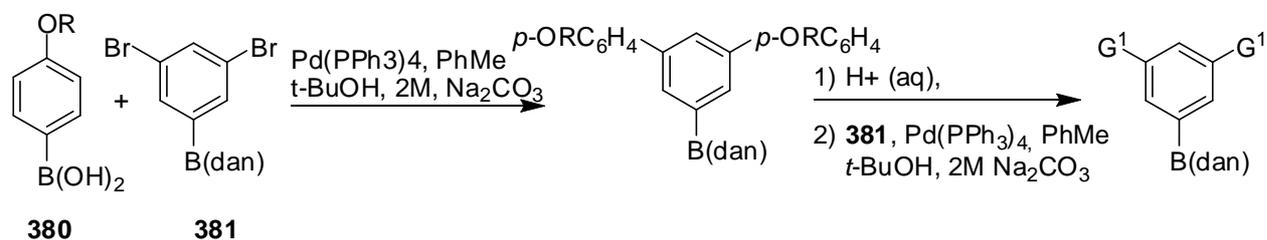
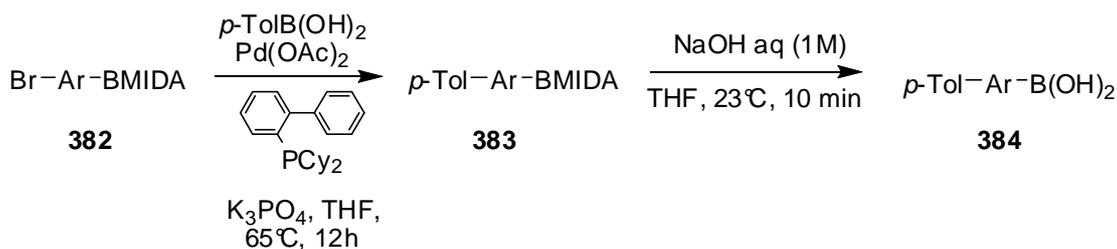


Schéma 173

La même stratégie peut être employée avec un haloarylboronique **382** protégé avec l'acide *N*-méthyliminodiacétique. Le premier couplage est accompli dans des conditions anhydres afin de ne pas déprotéger l'atome de bore. Les couplages de Suzuki sont achevés avec d'excellents rendements. Le groupement protecteur est ensuite éliminé en présence de soude et peut ainsi être engagé dans une nouvelle réaction de couplage (Tableau 26).

<sup>175</sup> E. J. Wren, X. Wang, A. Farlow, S.-C. Lo, P. L. Burn, P. Meredith, *Org. Lett.*, **2010**, *19*, 4338.



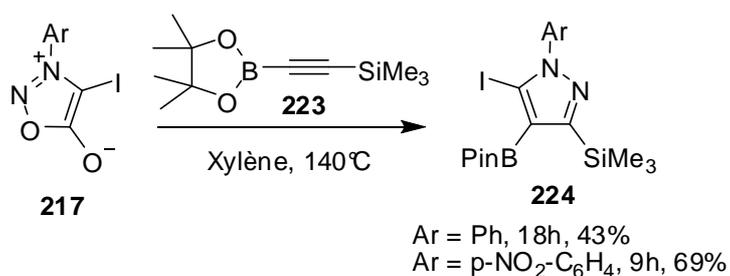
Entrée	<i>p</i> -TolAr	Rendement 383	Rendement 384
1	4-( <i>p</i> -Tol)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87%	86%
2	3-( <i>p</i> -Tol)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85%	92%
3	2-( <i>p</i> -Tol)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80%	97% <sup>a</sup>
4	5-( <i>p</i> -Tol)-thiényl-2-yl	81%	88% <sup>b</sup>
5	<i>trans</i> -3-( <i>p</i> -Tol)-styryl	82%	83%
6	2-[3-( <i>p</i> -Tol)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ]- <i>c</i> -Pr	94%	91%

<sup>a</sup> Déprotection effectué avec NaHCO<sub>3</sub> sat/MeOH

<sup>b</sup> utilisation de X-Phos

**Tableau 26**

L'approche envisagée pour permettre la synthèse de pyrazole fonctionnalisé à la fois par un halogène et un atome de bore est basée sur la chimie des sydnones développée par le groupe d'Harry.<sup>176</sup> En effet, les auteurs ont effectué la synthèse de pyrazoles difonctionnalisés **224** *via* la réaction d'halogénosydnone **217** sur un dipolarophile acétylénique **223** porteur d'un atome de bore (Schéma 174).



**Schéma 174**

Afin de pouvoir réaliser des couplages successifs et sélectifs, nous envisageons de réaliser la cycloaddition avec un dérivé acétylénique porteur d'un atome de bore protégé par un groupement MIDA qui a l'avantage d'être disponible commercialement (Schéma 175).

<sup>176</sup> D. L. Browne, J. F. Vivat, A. Plant, E. Gomez-Bengoa, J. P. A. Harry, *J. Am Chem. Soc.*, **2009**, *22*, 7762.

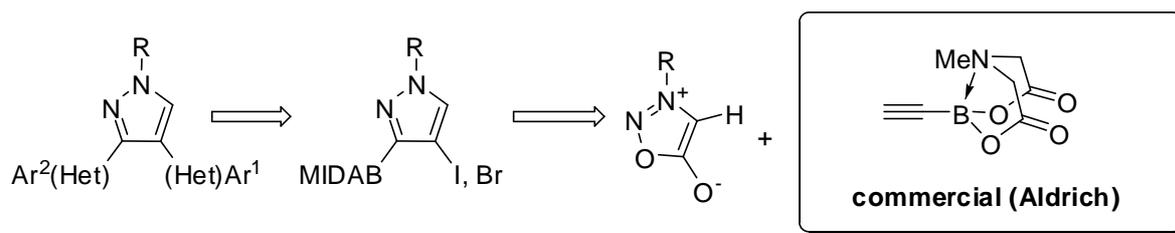
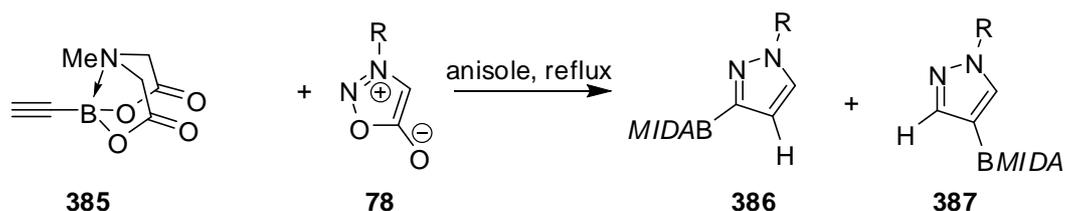


Schéma 175

La voie de synthèse envisagée laisse percevoir deux difficultés majeures, d'une part la régiosélectivité de la réaction de cycloaddition devra donner majoritairement le composé substitué sur les carbones en position C3 et C4. D'autre part, les couplages pallado-catalysés devront pouvoir se faire sélectivement et itérativement.

### III.2. Etude de la réaction de cycloaddition :

Les réactions de cyclisation 1,3-dipolaires entre diverses sydnones **78** et l'éthynyl *N*-méthyliminodiacétique acide (MIDA) boronate **385** ont été effectuées au reflux de l'anisole (Tableau 27). Comme l'avait déjà observé le groupe de Harrity dans le cas des pinacolboronates, la durée de réaction ainsi que les rendements se sont avérés être dépendants du substrat. Ainsi, lorsque le substituant de l'aryle est un groupement électroattracteur, la réaction s'effectue en seulement 12 heures avec un rendement de 67%. Par contre, dans le cas d'un groupement électrodonneur, le rendement est inférieur et la réaction dure 48 heures. Cependant, le rapport régioisomérique reste indépendant du mode de substitution de l'aryle, avec un ratio constant de 7 : 3 en faveur du pyrazole-3-boronate, légèrement inférieur à celui obtenu par le groupe de Harrity, lequel était de 9 :1.



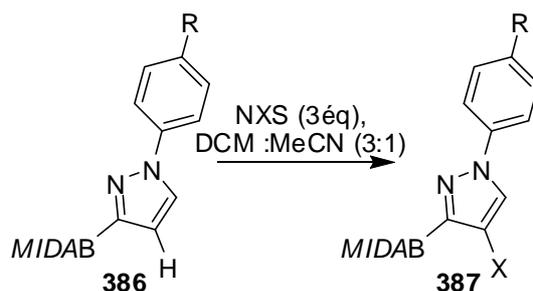
Entrée	R	Temps	Rendement	Rendement 386	Rendement 387	Ratio
			Global			386 : 387
1	<i>p</i> -MeOPh	48h	31%	22%- <b>386ab</b>	9%- <b>387a</b>	7 : 3
2	<i>p</i> -FPh	18h	65%(75%*)	41% (63%*)- <b>386b</b>	24%(12%*)- <b>387b</b>	7 : 3
3	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	12h	67%	47%- <b>386c</b>	<b>53%-387c</b>	7 : 3
4	Ph	24h	34%	24%- <b>386d</b>	10%- <b>387d</b>	7 : 3

\*rendement obtenu par chauffage MO, 220°C, 35 min

**Tableau 27**

### III.3. Réactions d'halogénéation en position C4 :

Les différents pyrazole-3-boronates obtenus précédemment ont ensuite été halogénés en position C4 à l'aide de *N*-bromo-(ou *N*-iodo)succinimide (Tableau 28). Les premiers essais réalisés dans des conditions classiques, à température ambiante, ont conduit à la formation des 4-halogéno-pyrazoles avec des rendements modestes et surtout non reproductibles. Toutefois, une étude plus approfondie, réalisée sur le *N*-*p*-nitrophénylpyrazole **386c**, a permis d'établir des conditions réactionnelles fiables et donnant des rendements acceptables. Ces conditions consistent à réaliser la réaction d'halogénéation en milieu acide acétique, sous irradiation micro-ondes, à 150°C, pendant 10 minutes.



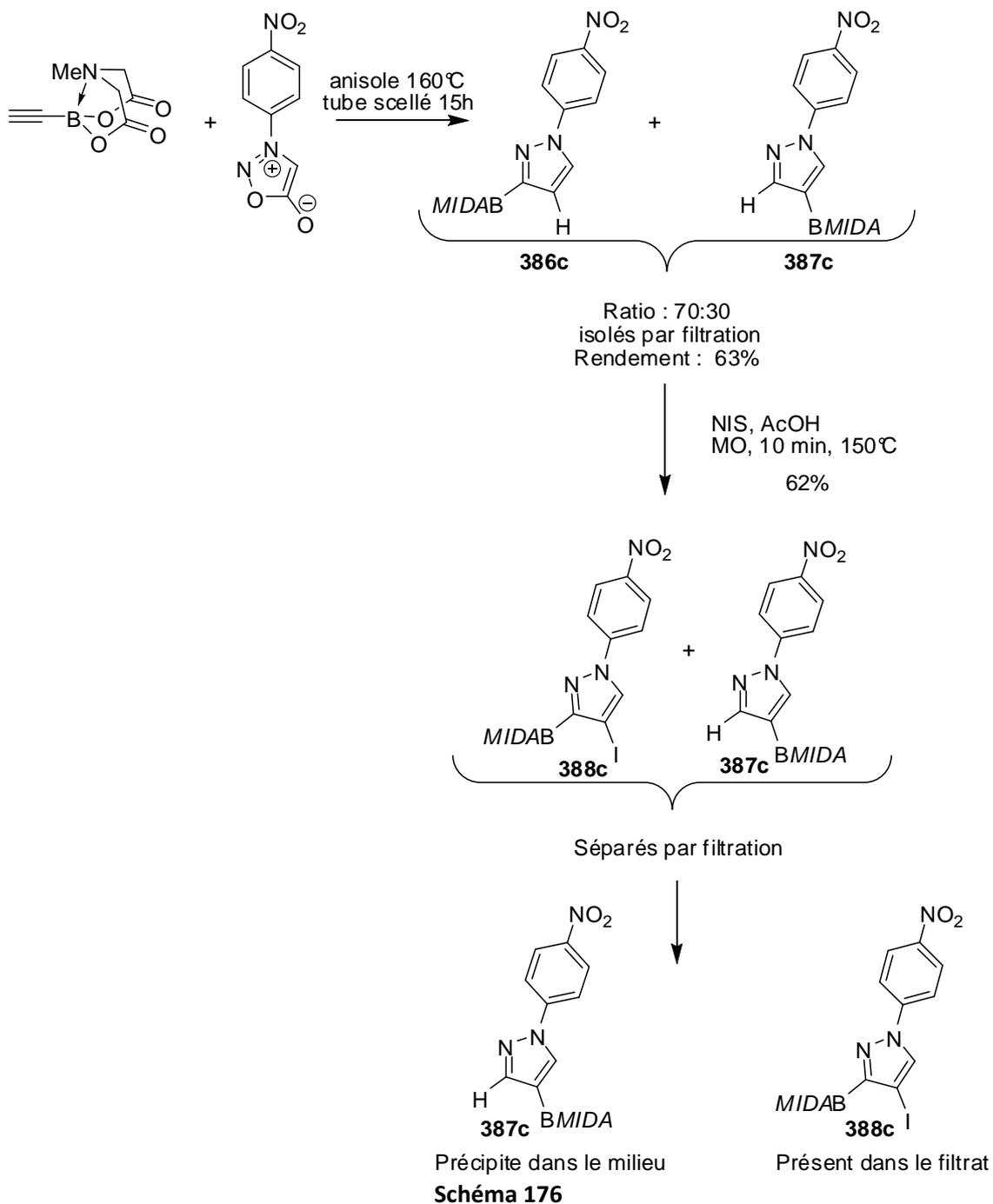
Entrée	R	X	Rendement 388
1	<i>p</i> -FPh	I	40%- <b>388a</b>
2	<i>p</i> -FPh	Br	41%- <b>388b</b>
3	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	I	54%-(62%)*- <b>388c</b>

**Tableau 28**

\*Réalisé par chauffage micro-ondes dans l'acide acétique, 150°C, 10 min

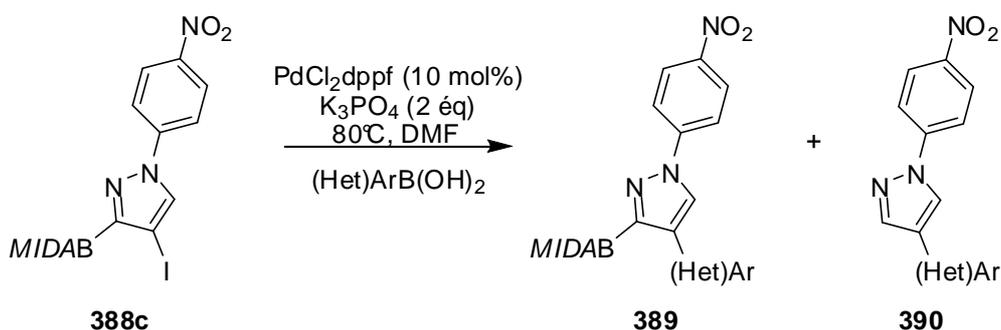
Les meilleurs résultats de cycloaddition ayant été obtenus dans le cadre des dérivés *N-p*-nitroarylés, nous avons décidé de poursuivre l'optimisation de notre voie de synthèse sur ces dérivés. De plus, il était intéressant de tenir compte du fait que le groupement nitrophényle peut être utilisé comme groupement protecteur aisément éliminé dans des conditions radicalaires.<sup>74</sup> La synthèse du composé 4-iodopyrazole-3-boronate **388c** a ainsi été réalisée de manière à éviter les purifications par chromatographie en privilégiant les méthodes de précipitation. Ainsi, les produits **386c** et **387c** de cycloaddition, obtenus sous forme de mélange par simple filtration du milieu réactionnel, sont directement engagés dans l'étape d'iodation. Le pyrazole-4-boronate ne subissant pas de réaction d'halogénéation est simplement éliminé par filtration. Le dérivé halogéné désiré **388c**, contenu dans le filtrat, est obtenu avec une excellente pureté après lavage basique.

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire



### III.4. Etude des réactions de couplage de type Suzuki :

Quelques essais préliminaires de fonctionnalisation du pyrazole **388c** en position C4 ont été réalisés en utilisant le PdCl<sub>2</sub>dppf comme catalyseur en présence de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> comme base dans le DMF à 80°C. Ces conditions ont permis l'introduction de divers groupements aryliques et hétéroaromatiques, incluant les groupements 3-(2-)thiényle et 2-furyle, avec des rendements relativement bons. De faibles quantités de produits de déprotodéborylation **390** ont été observées, cette dernière ayant été très importante dans le cas de la réaction de couplage mettant en jeu l'acide furyl-2-boronique (Tableau 29, Entrée 4).



Entrée	Acide boronique	Rendement
1		71%- <b>389a</b>
2		59%- <b>389b</b>
3		63%- <b>398c</b>
4		50%- <b>389d</b> (43%- <b>390d</b> )
5		62 <sup>a</sup> - <b>389e</b>

<sup>a</sup> réaction réalisée à 50°C avec 5mol% de catalyseur

**Tableau 29**

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Deux essais préliminaires concernant la mise en jeu de la fonction bore MIDA dans une réaction de couplage de Suzuki, avec une déprotection *in situ* du boronate, ont été réalisés avec succès en utilisant le système catalytique proposé par le groupe de Burke pour ce type de couplage, qui consiste notamment à utiliser le S-Phos comme ligand du palladium (Schéma 177).

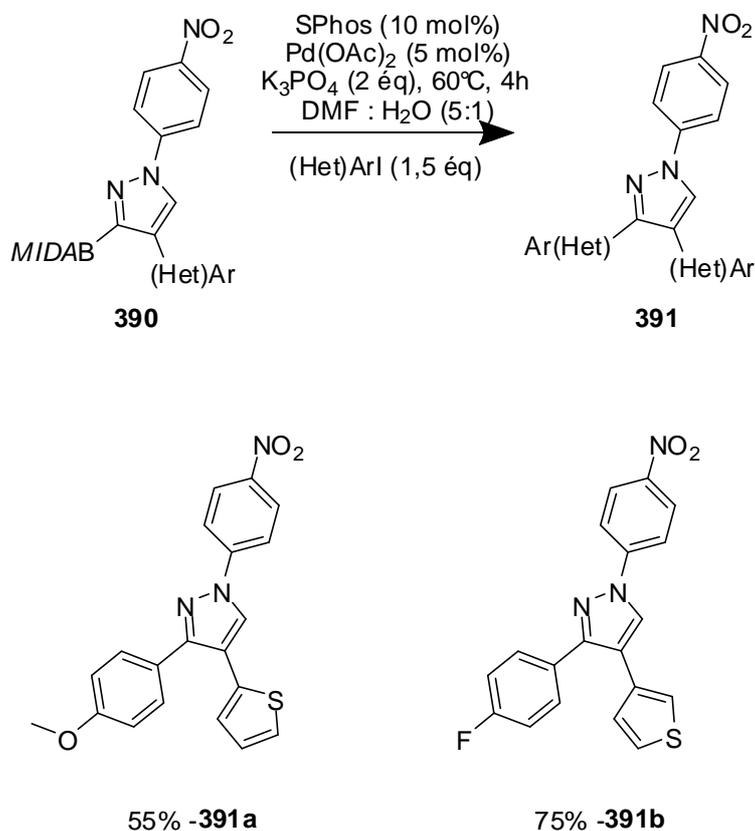


Schéma 177

Cette étude préliminaire nous a ainsi permis de valider notre approche synthétique des pyrazoles 3,4-bis(hétéro)aromatiques **391**. Ce travail est actuellement en cours de développement.

### III.5. Conclusion :

Dans ce chapitre, deux voies permettant l'accès aux pyrazoles disubstitués par des groupements hétéroaryliques soit en position C3 et C5, soit en position C3 et C4 ont été développées (Schéma 178).

La première voie d'accès met en jeu la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de 4-iodosydones sur le bromopropiolate d'éthyle. Après dééthoxycarbonylation, les 3-bromo-5-iodopyrazoles sont

### Chapitre 3-Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

obtenus et peuvent être engagés dans des réactions sélectives de couplage de Suzuki dans un procédé monotope. Ces mêmes composés peuvent également permettre l'introduction sélective de groupements de type alkyle, vinyle ou encore alcynyle.

La deuxième voie de synthèse développée permet l'accès aux 4-iodopyrazole-3-boronates par une réaction de cycloaddition de sydnones sur l'éthynyl-MIDA boronate, suivie d'une iodation. Les 4-iodopyrazole-3-boronates ainsi obtenus ont été engagés dans des réactions de couplages de Suzuki sélectifs.

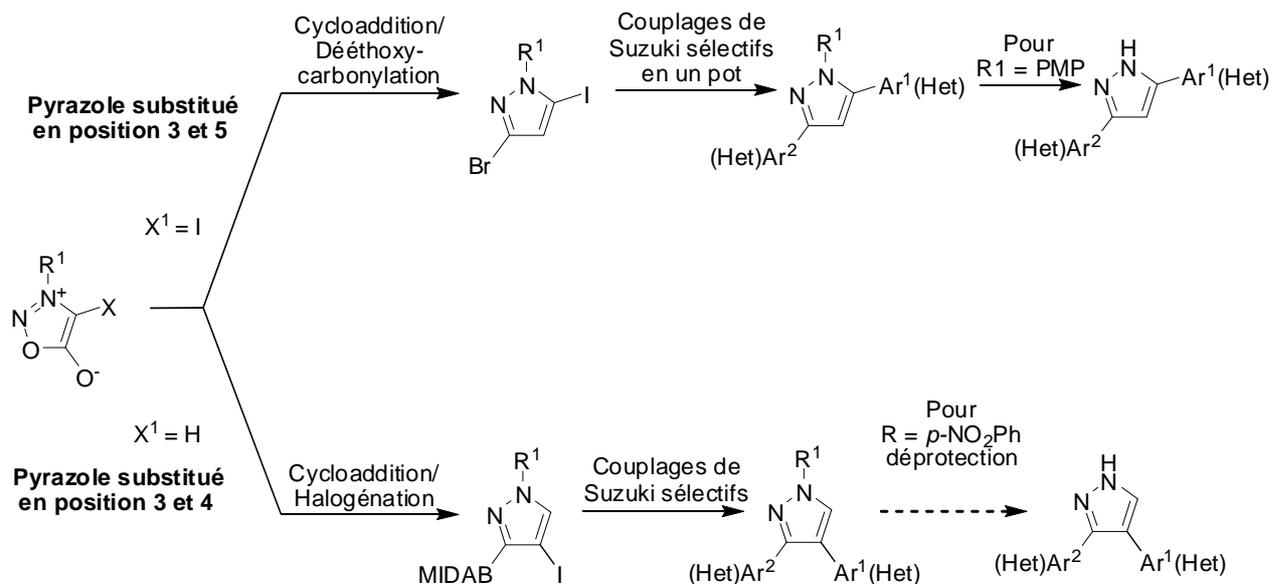


Schéma 178

Nos objectifs ont ainsi pu être réalisés. Les différentes approches proposées permettent un accès rapide, pratique et modulable à des pyrazoles diversement substitués à partir de substrats et de réactifs d'accès aisé. Elles devraient ainsi trouver de larges applications dans la synthèse de bibliothèques de composés d'intérêts biologiques.

#### Ce travail a donné lieu à une publication :

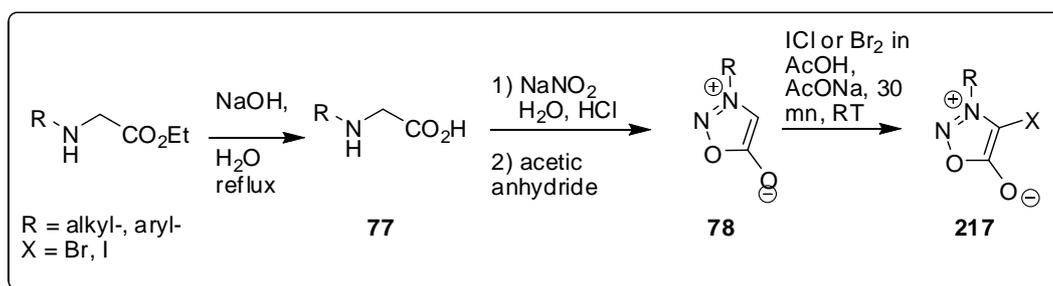
*A Modular Sydnone Cycloaddition/Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Strategy to Unsymmetrical 3,5-Bis-(Hetero)aromatic Pyrazoles*

Thierry Delaunay, Pierre Genix, Mazen Es-Sayed, Jean-Pierre Vors, Nuno Monteiro, and Geneviève Balme, *Org. Lett.*, 2010, 12, 3328–3331.

*Experimental Part*  
*Chapter 3*

## Experimental Part Chapter-3:

## I. Preparation of the starting halo compounds:

I.1. General procedure for sydnone synthesis<sup>177</sup>

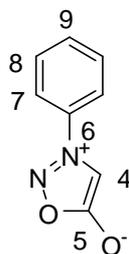
- **General procedure for preparation of sydnone: 78a-e**

(N.B.: Benzyl-, methyl- and phenyl-substituted sydnone were prepared from glycine and therefore do not need any saponification step).

A mixture of the appropriate glycine ethyl ester (1 equivalent, 6.61 mmol), sodium hydroxide (1 equivalent, 6.61 mmol) and water (10 mL) was heated at reflux with stirring for 45 min. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with water and extracted with AcOEt. The glycine-containing aqueous phase was acidified to pH = 3 with concentrated hydrochloric acid and cooled to 0°C. A solution of sodium nitrite (1.1 equivalent, 7.27 mmol) in water (20 mL) was then added dropwise and stirring was continued for 2 hours at 0°C. The mixture was then acidified to pH = 1 and then extracted with AcOEt (3\*100 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo to give the *N*-nitroso amino acid. The latter was placed in acetic anhydride and the resulting solution was refluxed overnight, after which time the solvent was removed in vacuo and the resulting sydnone was recrystallised in toluene.

### Partie expérimentale du chapitre 3

#### 3-phenylsydnone (78a)



**Yield:** 92%

**Mol. Wt.:** 162.04 g/mol.

**MP:** 128-130°C

$C_8H_6N_2O_2$

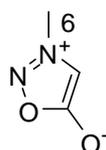
white powder

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 6.79 (s, 1H, H4), 7.57-7.73 (m, 5H, Ar).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 93.8 (C4); 121.3, 130.3 (C7, C8), 132.5 (C9), 134.8 (C6), 169.1 (C5).

\*\*\*\*\*

#### 3-methylsydnone (78b)



**Yield:** 49%

**Mol. Wt. :** 100.03 g/mol.

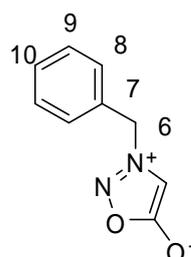
$C_3H_4N_2O_2$

Oil

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 4.05 (s, 3H, H6), 6.32 (s, 1H, H4).

\*\*\*\*\*

#### 3-benzylsydnone (78c)



**Yield:** 38%

**Mol. Wt.:** 176.06 g/mol.

**MP:** 65°C

$C_9H_8N_2O_2$

White powder

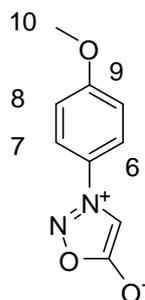
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 5.34 (s, 2H, H6), 6.25 (s, 1H, H4), 7.32-7.39 (m, 5H, Ar)

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 52.1 (C6); 94.8 (C4); 128.7, 129.4 (C8 + C9); 129.9 (C10); 130.6 (C7); 169.2 (C5).

\*\*\*\*\*

#### 3-(4-methoxyphenyl)sydnone (78d)

### Partie expérimentale du chapitre 3



**Yield:** 70%

**Mol. Wt. :** 192.05 g/mol.

**MP :** 183-184°C

$C_9H_8N_2O_2$

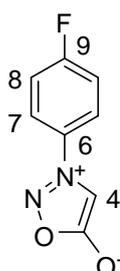
white powder

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 3.88 (s, 3H, H10), 6.72 (s, 1H, H4), 7.06 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, H8), 7.65 (d,  $J$  = 7.2 Hz, H7).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 55.9 (C10); 93.5 (C4); 115.3, 122.7 (C7 + C8); 127.7 (C6); 162.5, 169.1 (C5 + C9).

\*\*\*\*\*

### 3-(4-fluorophenyl)sydnone (78e)



**Yield:** 65%

**Mol. Wt. :** 180.03 g/mol.

**MP :** 155-158°C

$C_8H_5FN_2O_2$

white powder

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 6.71 (s, 1H, H4), 7.32 (m, 2H, H8), 7.74 (m, 2H, H7).

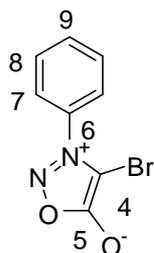
$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 98.3 (C4), 117.6 (d,  $J$  = 23.6 Hz, H8), 123.7 (d,  $J$  = 8.8 Hz, H7).

- **General procedure for halogenosydnone synthesis: 217a-g**

The sydnone (1 equivalent, 5.10 mmol) and sodium acetate (1.25 equivalent, 6.38 mmol) were placed in acetic acid (5 mL) and a solution of bromine or iodine chloride (11 equivalent, 5.10 mmol) in acetic acid (5 mL) was then dropwise. The resulting solution was stirred at room temperature for 30 min, then water was added and the resulting precipitate was filtered and dried over  $P_2O_5$ .

### 4-bromo-3-phenylsydnone (217a)

### Partie expérimentale du chapitre 3



**Yield:** 51%

**Mol. Wt.:** 239.95 g/mol.

**MP :** 140-142°C

$C_8H_5BrN_2O_2$

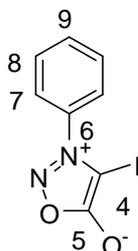
brown powder

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 7.59-7.75 (m, Har).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 124.8, 130.1 (C7, C8); 132.8 (C9).

\*\*\*\*\*

#### 4-iodo-3-phenylsydnone (217b)



**Yield:** 51%

**Mol. Wt.:** 287.94 g/mol.

**MP :** 142-145°C

$C_8H_5IN_2O_2$

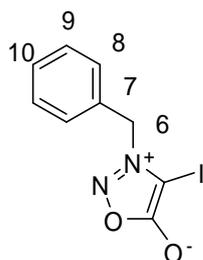
brown powder

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 7.59-7.68 (m, Ar).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 82.2 (C4); 125.2, 130.2 (C7, C8); 132.8 (C9); 133.4 (C6).

\*\*\*\*\*

#### 3-benzyl-4-iodosydnone (217d)



**Yield:** 76%

**Mol. Wt.:** 301.96 g/mol.

**MP:** 145-148°C

$C_9H_7IN_2O_2$

White powder

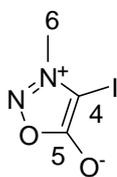
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 5.45 (s, 2H, H6), 7.38-7.44(m, 5H, Ar)

$^{13}C$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 58.3 (C6); 98.4 (C4); 128.7, 129.5 (C8 + C9); 130.0 (C10); 130.1 (C7); 168.9 (C5).

**HRMS (CI):**  $MH^+$  = 302.9629; calcd. For  $C_9H_8IN_2O_2$ : 302.9630

\*\*\*\*\*

4-iodo-3-methylsydnone (217c)



**Yield:** 71%

**Mol. Wt. :** 225.92g/mol.

**MP:** 146-154°C

C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

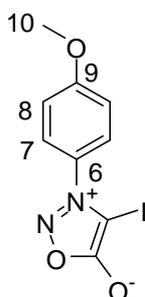
Yellow powder

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 4.06 (s, 3H, H6).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 41.4 (Me).

\*\*\*\*\*

4-iodo-3-(4-methoxyphenyl)sydnone (217e)



**Yield:** 88%

**Mol. Wt.:** 317.95 g/mol.

**MP:** 132°C

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

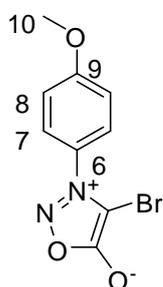
yellow powder

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 3.91 (s, 3H, H10), 7.10 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H8), 7.54 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H7).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 56.0 (C10), 115.2 (C8), 126.2 (C7), 162.7 (C9).

\*\*\*\*\*

4-bromo-3-(4-methoxyphenyl)sydnone (217f)



**Yield:** 67%

**Mol. Wt.:** 269.96 g/mol.

**MP:** 148-149°C

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

yellow powder

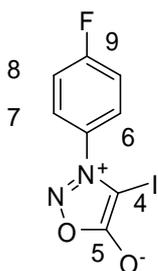
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, (CDCl<sub>3</sub>)): δ. 3.91 (s, 3H, H10), 7.9 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H8), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H7).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, (CDCl<sub>3</sub>)): δ. 56.0 (C10), 115.1 (C8), 126.5 (C7), 162.6 (C9).

\*\*\*\*\*

## Partie expérimentale du chapitre 3

### 4-iodo-3-(4-fluorophenyl)sydnone (217g)



**Yield:** 58%

**Mol. Wt. :** 305.93 g/mol.

**MP:** 128°C

$C_8H_4FIN_2O_2$

Yellow powder

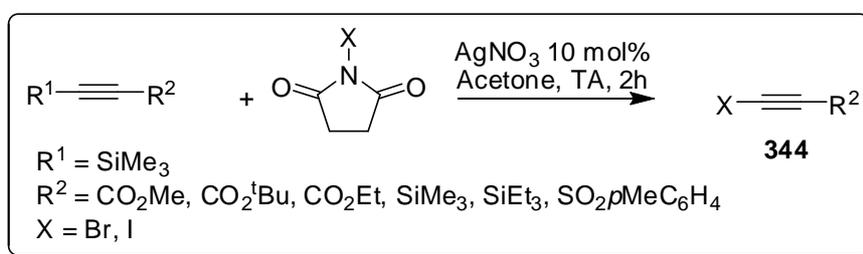
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 7.31-7.36 (m, 2H, H8), 7.59-7.64 (m, 2H, H7).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 117.5 ( $J^2 = 23.6$  Hz, C8); 123.7 ( $J^4 = 8.8$  Hz, C6), 127.5 ( $J^2 = 9.9$  Hz, C8);

131.2 (C4); 164.7 ( $J^1 = 255.2$  Hz, C9); 168.7 (C5).

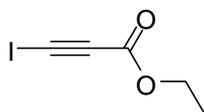
**HRMS (CI):**  $MH^+$  = 306.93812; calcd. For  $C_8H_5FIN_2O_2$  : 306.9380

### I.2. General procedure for haloalkyne synthesis



A mixture of alkyne (1 equivalent, 10.19 mmol), N-halogenosuccinimide (1.1 equivalent, 11.21 mmol) and silver nitrate (0.1 equivalent, 1.2 mmol) in acetone (10 mL) was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was filtered through a pad of silica and washed with small proportions of acetone. The resulting solution was diluted with diethyl ether and extracted with a 1N sodium hydroxyde solution. The organic layer was dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*.

### Ethyl 3-iodopropiolate (344a)



**Yield:** 83%

**Mol. Wt.:** 223.93 g/mol.

$C_5H_5IO_2$

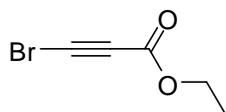
colorless oil

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 1.32 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 4.28 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $CH_2$ ).

\*\*\*\*\*

**Partie expérimentale du chapitre 3**

**Ethyl 3-bromopropiolate (344b)**



**Yield:** 97%

**Mol. Wt.:** 175.94 g/mol.

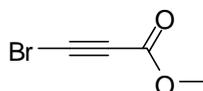
C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>BrO<sub>2</sub>

colorless oil

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.23 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

\*\*\*\*\*

**Methyl 3-bromopropiolate (344e)**



**Yield:** 43%

**Mol. Wt.:** 161.93 g/mol.

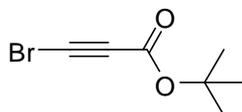
C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>BrO<sub>2</sub>

colorless oil

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, (CDCl<sub>3</sub>): δ. 3.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

\*\*\*\*\*

**tert-butyl 3-bromopropiolate (344f)**



**Yield:** 73%

**Mol. Wt. :** 203.97 g/mol.

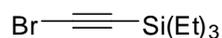
C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub>

colorless oil

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, (CDCl<sub>3</sub>): δ. 1.49 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

\*\*\*\*\*

**(bromoethynyl)triethylsilane (344d)**



**Yield:** 70%

**Mol. Wt. :** 218.01 g/mol.

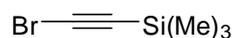
C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>BrSi

colorless oil

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 0.60 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, CH<sub>2</sub>), 0.99 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, CH<sub>3</sub>).

\*\*\*\*\*

**(bromoethynyl)trimethylsilane (344c)**



**Yield:** 47%

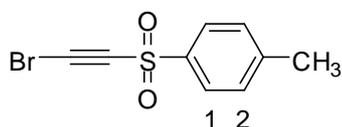
**Mol. Wt. :** 175,97 g/mol.

C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>BrSi

colorless oil

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 0.19 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

**1-(bromoethynylsulfonyl)-4-methylbenzene (344g)**



**Yield:** 96%

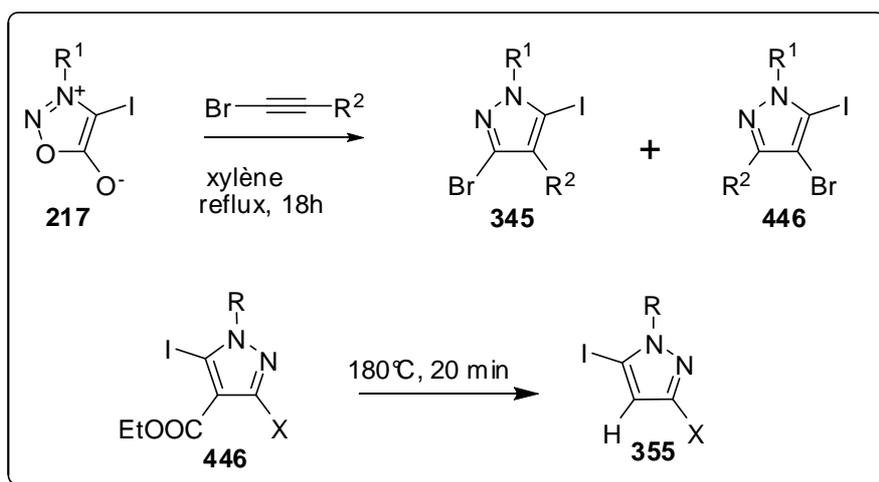
**Mol. Wt. :** 257.93 g/mol.

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>2</sub>S

Yellow solide

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, H<sub>2</sub>), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, H<sub>1</sub>).

## II. Preparation of the 3,5-dihalogenopyrazoles

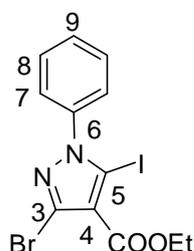


## II.1. 1,3-dipolar cycloadditions

- **General procedure:**

A mixture of the selected halogenosydnone (1 equivalent, 5 mmol) and haloacetylene (1 equivalent, 5 mmol) in xylene (10 mL) was refluxed overnight. The reaction mixture was then cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel, appropriate mixture of cyclohexane/AcOEt) to give in a first fraction the 3,5-dihalogenopyrazole and in a second fraction the 4,5-dihalogenopyrazole.

### Ethyl-3-bromo-5-iodo-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (345a)



**Yield:** 52%

**Mol. Wt.:** 419.90 g/mol.

**MP:** 88°C

$C_{12}H_{10}BrIN_2O_2$

White powder

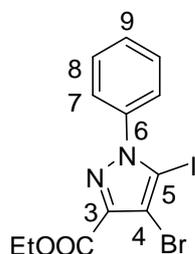
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 1.41 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 4.39 (q,  $J = 7.1$ , 2H,  $CH_2$ ), 7.42-7.51 (m, 5H, Ar).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 14.6 ( $CH_3$ ); 61.5 ( $CH_2$ ); 91.1 (C5); 119.0 (C3); 127.4, 129.5, 130.3 (CHar), 130.7 (C6), 139.9 (C4); 161.2 (C=O).

**HRMS (EI):**  $M^+$  = 419.8971 ; calcd. For  $C_{12}H_{10}BrIN_2O_2$  : 419.8970

\*\*\*\*\*

### Ethyl-4-bromo-5-iodo-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (346a)



**Yield:** 16%

**Mol. Wt.:** 419.90 g/mol.

**MP:** 108°C

$C_{12}H_{10}BrIN_2O_2$

white powder

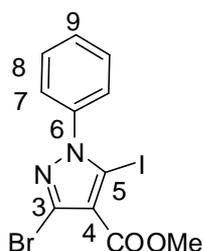
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 1.42 (t,  $J = 7.06$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 4.45 (q,  $J = 7.16$ , 2H,  $CH_2$ ), 7.50 (s, 5H, Ar).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 14.4 ( $CH_3$ ); 61.7 ( $CH_2$ ); 92.3 (C5); 108.3 (C4); 126.6 + 129.2 + 129.9 (CHar); 140.1; 143.0 (C3, C6); 160.4 (C=O).

**HRMS (EI):**  $M^+$  = 419.89698 ; calcd. For  $C_{12}H_{10}BrIN_2O_2$  : 419.8970

### Partie expérimentale du chapitre 3

#### Methyl-3-bromo-5-iodo-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (345b)



**Yield:** 30%

**Mol. Wt.:** 405.88 g/mol.

**MP:** 77°C

$C_{11}H_8BrIN_2O_2$

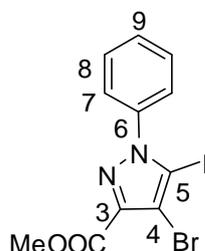
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 3.91 (s, 3H,  $CH_3$ ), 7.42-7.51 (m, 5H, Ar).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 51.9 ( $CH_3$ ); 91.1 (C5); 118.7 (C3); 127.0 + 129.2 + 130.3 (CHar); 130.3 (C6); 139.6 (C4); 161.0 (C=O).

**HRMS (EI):**  $M^+$  = 405.88138; calcd. For  $C_{11}H_8BrIN_2O_2$ : 405.8814

\*\*\*\*\*

#### Methyl-4-bromo-5-iodo-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (346b)



**Yield:** 13%

**Mol. Wt.:** 405.88 g/mol.

**MP:** 137°C

$C_{11}H_8BrIN_2O_2$

White powder

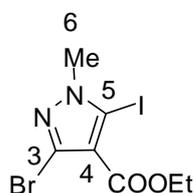
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 3.96 (s, 3H,  $CH_3$ ), 7.50 (s, 5H, Ar).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 52.6 ( $CH_3$ ); 92.4 (C5); 108.4 (C4); 126.6; 129.3; 130.0 (CHar); 140.2; 142.8 (C3 + C6); 160.8 (C=O).

**HRMS (EI):**  $M^+$  = 405.88148; calcd. For  $C_{11}H_8BrIN_2O_2$ : 405.8814

\*\*\*\*\*

#### Ethyl-3-bromo-5-iodo-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (345c)



**Yield:** 37%

**Mol. Wt.:** 355.88 g/mol.

**MP:** 77°C

$C_{10}H_9BrIN_2O_2$

White powder

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 1.40 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $CH_3$ ), 3.97 (s, 3H, H6), 4.35 (q,  $J$  = 7.1, 2H,  $CH_2$ ).

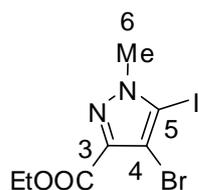
$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 14.5 ( $CH_3$ ); 41.5 (C6); 61.2 ( $CH_2$ ); 91.0 (C5); 117.7 (C3); 128.8 (C4); 161.0 (C=O).

**HRMS (EI):**  $M^+$  = 357.88125; calcd. For  $C_{10}H_9BrIN_2O_2$ : 357.8814

\*\*\*\*\*

### Partie expérimentale du chapitre 3

#### Ethyl-4-bromo-5-iodo-1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (346c)



**Yield:** 25%

**Mol. Wt.:** 355.88 g/mol.

**MP:** 102°C

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>BrIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Yellow powder

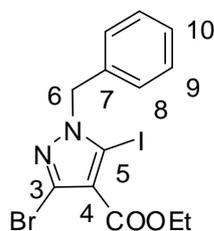
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.06 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 4.42 (q, *J* = 7.2, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 14.7 (CH<sub>3</sub>); 42.4 (C<sub>6</sub>); 61.9 (CH<sub>2</sub>); 92.2 (C<sub>5</sub>); 107.0 (C<sub>4</sub>); 141.8 (C<sub>3</sub>); 160.6 (C=O).

**HRMS (EI):** M<sup>+</sup> = 357.88139; calcd. For C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>BrIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 357.8814

\*\*\*\*\*

#### Ethyl 1-benzyl-3-bromo-5-iodo-1H-pyrazole-4-carboxylate (345d)



**Yield:** 32%

**Mol. Wt. :** 433.91g/mol.

**MP:** 92°C

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>BrIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

White powder

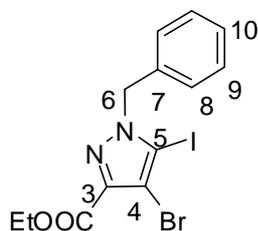
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 1.33 (t, *J* = 7.06 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.29 (q, *J* = 7.09, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.39 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 7.18-7.28 (m, 5H, Har).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 14.2 (CH<sub>3</sub>); 57.0 (C<sub>6</sub>); 61.0 (CH<sub>2</sub>); 90.3 (C<sub>5</sub>); 117.8 (C<sub>3</sub>); 127.7 (C<sub>8</sub> or C<sub>9</sub>); 128.44 (C<sub>10</sub>); 128.9 (C<sub>8</sub> or C<sub>9</sub>); 129.3 (C<sub>7</sub>); 134.8 (C<sub>4</sub>); 160.8 (C=O).

**HRMS (CI):** MH<sup>+</sup> = 434.9205; calcd. For C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 434.9205

\*\*\*\*\*

#### Ethyl 1-benzyl-4-bromo-5-iodo-1H-pyrazole-3-carboxylate (346d)



**Yield:** 35%

**Mol. Wt.:** 433.91 g/mol.

**MP:** 88°C

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>BrIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

White powder

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 1.40 (t, *J* = 7.06 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.43 (q, *J* = 7.09, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.20-7.22 (m, 2H, Har), 7.30-7.32 (m, 3H, Ar).

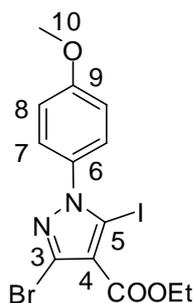
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 14.4 (CH<sub>3</sub>); 58.1 (C<sub>6</sub>); 61.6 (CH<sub>2</sub>); 91.4 (C<sub>5</sub>); 107.3 (C<sub>4</sub>); 127.6 (C<sub>8</sub> or C<sub>9</sub>); 128.4 (C<sub>10</sub>); 128.9 (C<sub>8</sub> or C<sub>9</sub>); 134.7 (C<sub>7</sub>); 142.1 (C<sub>3</sub>); 160.4 (C=O).

**HRMS (CI):** MH<sup>+</sup> = 434.9203; calcd. For C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 434.9205

\*\*\*\*\*

### Partie expérimentale du chapitre 3

#### Ethyl 3-bromo-5-iodo-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (345e)



**Yield:** 64%

**Mol. Wt.:** 449.91 g/mol.

**MP:** 121°C

$C_{13}H_{12}BrIN_2O_3$

White powder

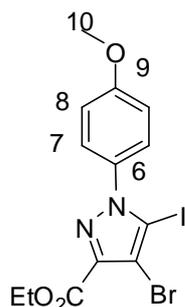
**$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 1.43 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.39 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 6.99 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, H8), 7.35 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, H7)

**$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 14.2 ( $CH_3$ ); 55.7 (C10); 61.1 ( $CH_2$ ); 91.7 (C5); 114.2 (C8); 118.3 (C3); 128.3 (C7); 130.0 (C6); 132.6 (C4); 160.5, 160.9 (C=O + C9).

**HRMS (ESI):**  $MH^+$  = 450.9155; calcd. For  $C_{13}H_{12}BrIN_2O_3$ : 450.9154

\*\*\*\*\*

#### Ethyl 4-bromo-5-iodo-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (346e)



**Yield:** 27%

**Mol. Wt.:** 449.91 g/mol.

**MP:** 122-124°C

$C_{13}H_{12}BrIN_2O_3$

White powder

**$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 1.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 3.84 (s, 3H, H10), 4.41 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 6.96 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H8), 7.36 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H7)

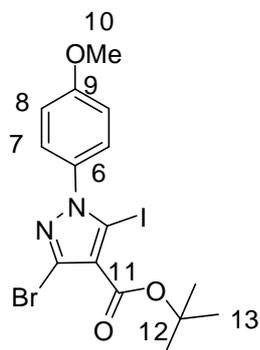
**$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 14.1 ( $CH_3$ ); 55.7 (C10); 61.6 ( $CH_2$ ); 93.0 (C5); 107.8 (C4); 114.2 (C8); 127.9 (C7); 133.2 (C6); 142.7 (C3); 160.5, 160.8 (C=O, C9).

**HRMS (ESI):**  $MH^+$ , 450.9165; calcd. For  $C_{13}H_{13}BrIN_2O_3$  : 450.9147.

\*\*\*\*\*

### Partie expérimentale du chapitre 3

#### tert-butyl 3-bromo-5-iodo-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (345f)



**Yield:** 43%

**Mol. Wt.:** 477,94 g/mol.

**MP:** 75-76°C

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>BrIN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

White powder

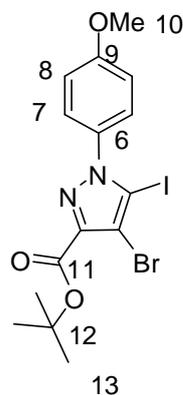
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 1.62 (s, 9H, H13), 3.87 (s, 3H, H10), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H8), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H7).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ.28.5 (C13), 55.7 (C10), 82.6 (C12), 91.0 (C5), 114.3 (C7), 119.3 (C3), 128.5 (C8), 130.0 (C), 132.8 (C), 144.5 (C3), 160.1, 160.6 (C10 et C11).

**HRMS :** en cours

\*\*\*\*\*

#### tert-butyl 4-bromo-5-iodo-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (346f)



**Yield:** 13%

**Mol. Wt.:** 477,94 g/mol.

**MP:** 80-82°C

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>BrIN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

White powder

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 1.62 (s, 9H, H13), 3.87 (s, 3H, H10), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H8), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H7).

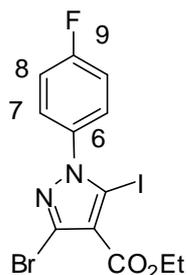
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ.28.4 (C13), 55.8 (C10), 83.0 (C12), 107.3 (C4), 114.2 (C7), 128.0 (C8), 133.5 (C6), 144.1 (C3), 159.7, 160.5 (C10 et C11).

**HRMS :** en cours

\*\*\*\*\*

#### Ethyl 3-bromo-1-(4-fluorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazole-4-carboxylate (345g)

### Partie expérimentale du chapitre 3



**Yield:** 48%

**Mol. Wt.:** 437.89 g/mol.

**MP:** 116°C

C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>BrFIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

White powder

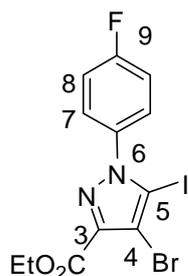
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.32 (q, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.09-7.15 (m, 2H, H8), 7.36-7.40 (m, 2H, H7).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 14.1 (CH<sub>3</sub>); 61.0 (CH<sub>2</sub>); 91.4 (C5); 116.0 (d, *J* = 23.2 Hz, C8); 118.6 (C3); 128.9 (d, *J* = 9.3 Hz, C7); 130.2 (C4); 135.5 (d, *J* = 3.3 Hz, C6); 160.5 (C=O), 162.8 (d, *J* = 250.83 Hz, C9).

**HRMS (EI):** MH<sup>+</sup> = 438.89546; calcd. For C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrFIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 438.8954

\*\*\*\*\*

#### Ethyl 4-bromo-1-(4-fluorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazole-3-carboxylate (346g)



**Yield:** 16%

**Mol. Wt.:** 437.89 g/mol.

**MP:** 112°C

C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>BrFIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

White powder

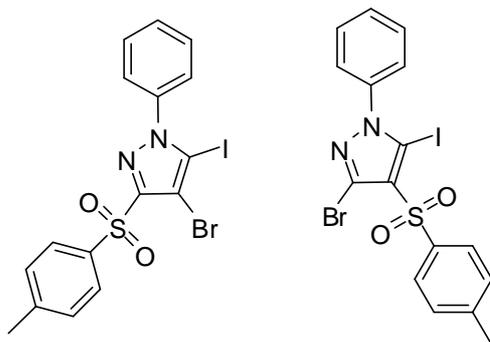
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 1.37 (t, *J* = 7.16 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.45 (q, *J* = 7.09, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.12-7.19 (m, 2H, H8), 7.42-7.48 (m, 2H, H7).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 14.3 (CH<sub>3</sub>); 61.7 (CH<sub>2</sub>); 92.6 (C5); 108.2 (C4); 116.1 (d, *J* = 23 Hz, C8); 128.6 (d, *J* = 9.97 Hz, C7); 136.1 (C6); 143.0 (C3); 160.2 (C=O); 163.0 (d, *J* = 250.84 Hz, C9).

**HRMS (CI):** MH<sup>+</sup> = 438.89535; calcd. For C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>BrFIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 43954

\*\*\*\*\*

#### 4-bromo-5-iodo-1-phenyl-3-tosyl-1H-pyrazole (345h) and 3-bromo-5-iodo-1-phenyl-4-tosyl-1H-pyrazole (346h)



**Yield:** 54%

**Mol. Wt.:** 501.88 g/mol.

C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BrIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

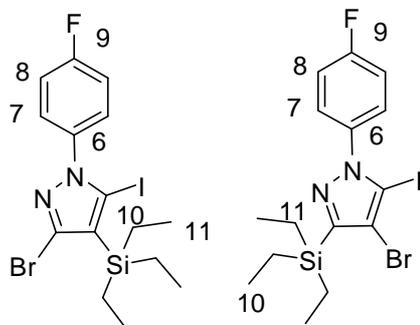
oil

### Partie expérimentale du chapitre 3

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ . 2.41, 2.42 (2s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.33-7.37 (m, 3H, Har), 7.44-7.48 (m, 4H, Har), 7.98-8.02 (m, 2H, Har).

\*\*\*\*\*

#### 3-bromo-1-(4-fluorophenyl)-5-iodo-4-(triethylsilyl)-1H-pyrazole (345i) and 4-bromo-1-(4-fluorophenyl)-5-iodo-3-(triethylsilyl)-1H-pyrazole (346i)



**Yield:** 40 %

**Mol. Wt.:** 479.95 g/mol.

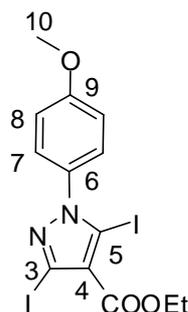
$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrFIN}_2\text{Si}$

Brown oil

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ . 0.91-1.04 (m, 15H, H10 et H11), 7.10-7.19 (m, 2H, H8), 7.47-7.51 (m, 2H, H7).

\*\*\*\*\*

#### Ethyl 3-Iodo-5-iodo-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (345k)



**Yield:** 58%

**Mol. Wt.:** 497.89 g/mol.

**MP:** 140-141°C

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_3$

White powder

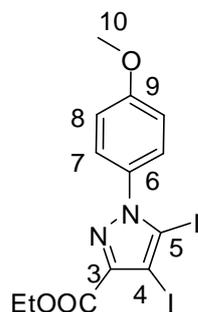
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ . 1.42 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.37 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.96 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, H8), 7.31 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, H7)

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ . 14.3 ( $\text{CH}_3$ ); 55.7 ( $\text{C}_{10}$ ); 61.1 ( $\text{CH}_2$ ); 90.7 ( $\text{C}_5$ ); 100.4 ( $\text{C}_3$ ); 114.2 ( $\text{C}_8$ ); 121.8 ( $\text{C}_6$ ); 128.4 ( $\text{C}_7$ ); 132.7 ( $\text{C}_4$ ); 160.5, 160.9 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}_9$ ).

**HRMS (EI):**  $M^+$  = 497.89362; calcd. For  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_3$ : 497.8937

\*\*\*\*\*

**Ethyl 4,5-diiodo-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (346k)**



**Yield:** 28%

**Mol. Wt.:** 497.89 g/mol.

**MP:** 138-147°C

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

White powder

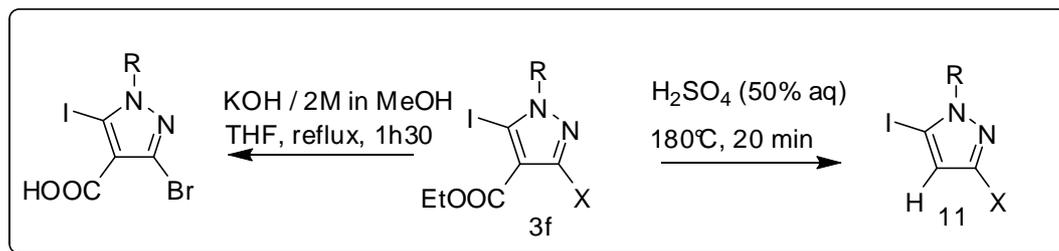
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H8), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H7)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 14.7 (CH<sub>3</sub>); 56.0 (C10); 62.1 (CH<sub>2</sub>); 100.2 (C5); 114.5 (C8); 121.1 (C6); 128.4 (C7); 134.0 (C4); 146.3 (C3); 160.9, 161.0 (C=O + C9).

**HRMS (EI):** M<sup>+</sup> = 497.89381; calcd. For C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 497.8937

\*\*\*\*\*

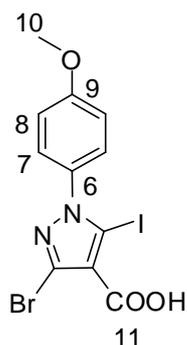
## II.2. Saponification and deethoxycarbonylation



• **Synthesis of 3-bromo-5-iodo-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid : (357)**

A mixture of the appropriate glycine ethyl ester (1 equivalent, 2 mmol) and sodium hydroxyde (1 equivalent, 2 mmol) in water (10 mL) was heated at reflux with stirring for 45 min. After cooling, the reaction mixture was diluted with water (20 mL), acidified to pH = 3 with concentrated hydrochloric acid, and extracted with AcOEt (3\*30 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*.

### Partie expérimentale du chapitre 3



**Yield:** 94%

**Mol. Wt.:** 421.88 g/mol.

**MP** > 210°C

$C_{11}H_8BrIN_2O_3$

White powder

**$^1H$  NMR (300 MHz,  $(CD_3)_2C=O$ ):**  $\delta$ . 3.90 (s, 3H, H10), 7.11 (d,  $J$  = 9.04 Hz, H9), 7.46 (d,  $J$  = 9.04 Hz, H7).

**$^{13}C$  NMR (300 MHz,  $(CD_3)_2C=O$ ):**  $\delta$ . 56.0 (C10); 94.6 (C5); 115.0 (C8); 119.2 (C3); 129.4 (C7); 130.1, 134.0 (C6 + C4); 161.5, 162.0 (C9 + C11).

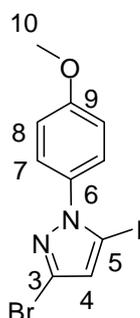
**HRMS (CI):**  $MH^+$  = 422.88413; calcd. For  $C_{11}H_9BrIN_2O_3$  : 422.8841

- **General procedure for pyrazole deethoxycarboxylation: (355a-d)**

Note that in the case of *p*-methoxyphenyl-protected pyrazoles the decarboxylation reaction is generally complete within 30 min. Care should be taken as longer reaction times may lead to undesired demethylation of the PMP protecting group.

A solution of ethyl 3-bromo-5-iodo-1-(substituted)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate in 50% aqueous  $H_2SO_4$  (20 mL) was refluxed (180°C) for 30 min. The reaction mixture was then cooled to room temperature, diluted with water (50 mL) and extracted thrice with AcOEt (3\*30ml). The combined organic layers were dried over  $MgSO_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/AcOEt).

#### 3-bromo-5-iodo-1-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole (355a)



**Yield:** 65%

**Mol. Wt.:** 377.89 g/mol.

**MP:** 102-104°C:

$C_{10}H_8BrIN_2O$

White powder

**$^1H$  NMR (300 MHz,  $(CD_3)_2C=O$ ):**  $\delta$ . 3.85 (s, 3H, H10), 6.58 (s, 1H, H4), 6.97 (d,  $J$  = 9.04 Hz, 2H, H8), 7.36 (d,  $J$  = 8.85 Hz, 2H, H7).

**$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $(CD_3)_2C=O$ ):**  $\delta$ . 55.7 (C10); 83.8 (C5); 114.1 (C8); 118.9 (C4); 127.9 (C7);

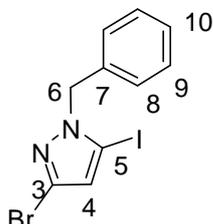
### Partie expérimentale du chapitre 3

129.2 (C3); 132.9 (C6); 160.1 (C9).

HRMS (ESI): MH<sup>+</sup>, 378.8943; calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>BrIN<sub>2</sub>O : 378.8934

\*\*\*\*\*

#### 1-benzyl-3-bromo-5-iodo-1H-pyrazole (355b)



**Yield :** 75%

**Mol. Wt. :** 361.89 g/mol.

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrIN<sub>2</sub>

White powder

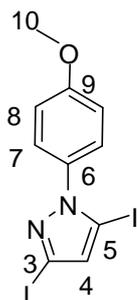
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 5.31 (s, 2H, H6), 6.40 (s, 1H, H4), 7.16-7.29 (m, 5H, Har).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 56.3 (C6); 83.0 (C5); 118.0 (C4); 127.5(C8 or C9); 128.1 (C7); 128.2 (C6); 128.9 (C8 or C9); 135.7 (C3).

HRMS : en cours

\*\*\*\*\*

#### 3-iodo-5-iodo-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole (355c)



**Yield:** 51%

**Mol. Wt.:** 425.87 g/mol.

**MP:** 110-113°C

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O

White powder

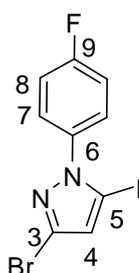
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=O): δ. 3.85 (s, 3H, H10), 6.70 (s, 1H, H4), 6.96 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H8), 7.36 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H7).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=O): δ. 56.0 (C10); 84.1 (C5); 98.4 (C3); 114.4 (C8); 125.0 (C4); 128.2 (C7); 133.1 (C6); 160.4 (C9).

HRMS (EI): M<sup>+</sup> = 425.87257; calcd. For : 425.8726

\*\*\*\*\*

#### 3-bromo-1-(4-fluorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazole (355d)



**Yield:** 95%

**Mol. Wt.:** 365.87 g/mol.

**MP:** 101°C

C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>BrFIN<sub>2</sub>

White powder

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 6.61 (s, 1H, H4), 7.14-7.19 (m, 2H, H8), 7.44-7.48 (m, 2H, H7).

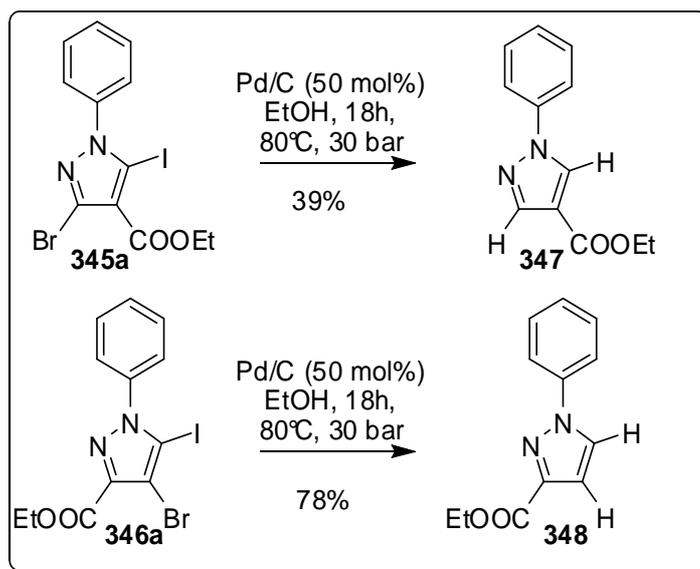
### Partie expérimentale du chapitre 3

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ . 83.4, 115.0 (d,  $J = 23.1$  Hz, C8), 119.5 (C5), 128.4 (d,  $J = 8.8$  Hz, C7), 129.8 (C3), 135.8 (d,  $J = 2.8$  Hz, C6), 162.5 (d,  $J = 250.3$  Hz, C9).

HRMS (CI):  $\text{MH}^+ = 366.8743$ ; calcd. For  $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrFIN}_2$  : 366.8743

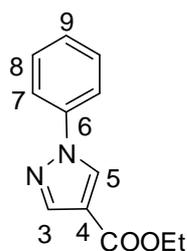
\*\*\*\*\*

### II.3. Dehalogenation of dihalogenopyrazoles 345a et 345b



A solution of ethyl(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole carboxylate (1 equivalent, 0.13 mmol) in ethanol (2 mL) was placed in a stainless Parr reactor equipped with a pressure controller and a magnetic stir bar. Palladium on activated charcoal (10%) (0.5 equivalent) was added and the reactor was sealed, pressurized with hydrogen (30 bar), and then heated at 80°C for 18h. After cooling and releasing the pressure, the mixture was filtered over celite and washed with ethyl acetate. The solvent was evaporated under reduced pressure to give the desired product.

#### Ethyl-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (347)



**Yield:** 39%

**Mol. Wt. :** 216.09 g/mol.

**MP:** 86°C

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$

brown powder

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ . 1.37 (t,  $J = 6.97$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.34 (q,  $J = 7.16$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.32-7.28 (m, 1H, H9); 7.45-7.50 (m, 2H, Har); 7.68-7.72 (m, 2H, Har); 8.09 (s, 1H, H3); 8.40 (s, 1H, H5).

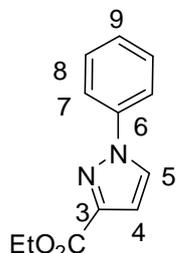
### Partie expérimentale du chapitre 3

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ . 14.5 ( $\text{CH}_3$ ); 61.6 ( $\text{CH}_2$ ); 117.1 (C6); 127.7; 119.7; 129.7 (CHar), 130.1 (C3), 139.5 (C4); 142.3 (C5); 163.0 (C=O).

HRMS (EI):  $M^+$  = 216.09002; calcd. For  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ : 216.0899

\*\*\*\*\*

#### Ethyl 1-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (348)



Yield: 78%

Mol. Wt.: 216.09 g/mol.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$

brown oil

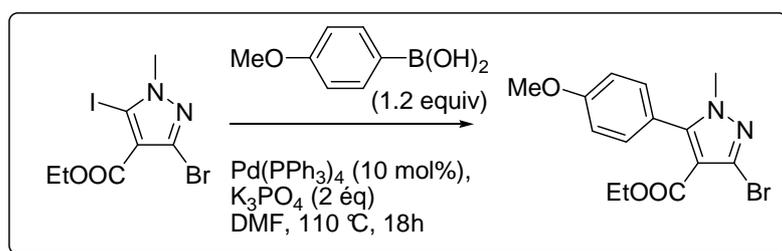
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ . 1.42 (t,  $J$  = 7.15 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.44 (q,  $J$  = 7.10, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.99 (d,  $J$  = 2.64 Hz, 1H, H4); 7.32-7.37 (m, 1H, H9); 7.44-7.49 (m, 2H, H8); 7.72-7.76 (m, 2H, H7); 7.93 (d,  $J$  = 2.64 Hz, 1H, H5).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ . 14.5 ( $\text{CH}_3$ ); 61.3 ( $\text{CH}_2$ ); 110.5 (C4); 120.3 (C8); 127.8; 128.5 (C5 + C9), 129.6 (C7), 139.8 (C6); 145.4 (C3); 162.4 (C=O).

HRMS (CI):  $\text{MH}^+$  = 217.09777; calcd. For  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ : 217.0977

### III. Suzuki cross-coupling reactions: Synthesis of 3-bromo-5-heteroarylpyrazoles :

#### III.1. Pyrazole substituted at C4 :

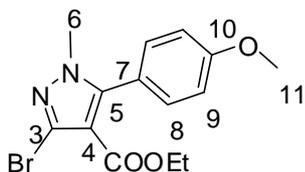


- **Synthesis of Ethyl-3-bromo-5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate: (354)**

In a glass tube fitted with a Teflon screw seal,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.02 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (0.40 mmol) and the boronic acid (0.24 mmol) were added to a solution of 3-bromo-5-iodo-1-(methyl)-1H-pyrazole **5** (0.20

### Partie expérimentale du chapitre 3

mmol) in degassed DMF (2 mL). The reactor was flushed with argon and the reaction mixture was left to stir at 110 °C for 18h. The reaction mixture was then diluted with water (20 mL) and extracted twice with AcOEt (2\*20 ml). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/AcOEt 90:10).



**Yield:** 40%

**Mol. Wt.:** 338.03 g/mol.

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

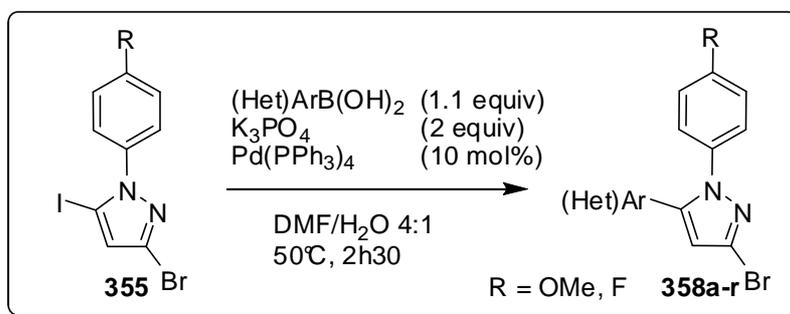
Yellow oil

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 1.11 (t, *J* = 7.06 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.66 (s, 3H, H11); 3.85 (s, 3H, H6); 4.12 (q, *J* = 7.09, 2H, CH<sub>2</sub>); 6.97 (d, *J* = 8.67 Hz, 2H, H8); 7.25 (d, *J* = 8.67 Hz, 2H, H9) .

**<sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 14.0 (CH<sub>3</sub>); 37.6 (C6); 55.5 (C11); 60.3 (CH<sub>2</sub>); 112.0 (C3); 113.9 (C8); 120.8, 127.8 (C5, C7); 131.3 (C9); 148.0 (C4), 160.7, 162.0 (C=O + C10).

**HRMS (EI):** M<sup>+</sup> = 338.0266; calcd. For C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> : 338.0266

### III.2. Pyrazoles unsubstituted at C4:



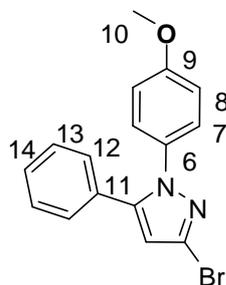
- General procedure:**

In a glass tube fitted with a Teflon screw seal, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.02 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.40 mmol) and the boronic acid or boronate ester (0.22 mmol) were added to a solution of the selected 3-bromo-5-iodo-1-(4-aryl)-1H-pyrazole (0.20 mmol) in a degassed mixture of DMF:H<sub>2</sub>O (4:1; 2 mL). The reactor was flushed with argon and the reaction mixture was left to stir at 50 °C until complete consumption of the starting material as judged by TLC (2-3 h). The reaction mixture was then diluted with water (20 mL) and extracted twice with AcOEt (2\* 20 ml). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel,

### Partie expérimentale du chapitre 3

appropriate mixture of cyclohexane/AcOEt) to afford the corresponding 3-bromo-5-substituted-1H-pyrazole.

#### 3-bromo-1-(4-methoxyphenyl)-5-phenyl-1H-pyrazole (458a)



**Yield:** 69%

**Mol. Wt.:** 328,02 g/mol.

**MP:** 80-82°C

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O

White powder

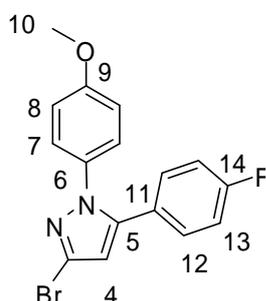
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 3.80 (s, 3H, H10), 6.50 (s, 1H, H4), 6.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H8), 7.16-7.22 (m, 4H, H7 + H12), 7.30-7.38 (m, 3H, H13 + H14).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 55.6 (C10); 109.7 (C4); 114.2 (C8); 126.8 (C7), 127.2 (C3); 128.7, 128.8, 128.9 (C12, C13, C14), 129.5, 132.7 (C6, C11), 148.7 (C5), 159.2 (C9).

**HRMS (CI):** en cours

\*\*\*\*\*

#### 3-bromo-5-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole (458b)



**Yield:** 87%

**Mol. Wt.:** 346.01 g/mol.

**MP:** 108-112°C

C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BrFN<sub>2</sub>O

White powder

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 3.81 (s, 3H, H9); 6.47 (s, 1H, H4); 6.84 (d, 2H, H8); 6.96-7.02 (m, 2H, H13), 7.15-7.18 (m, 4H, H7, H12).

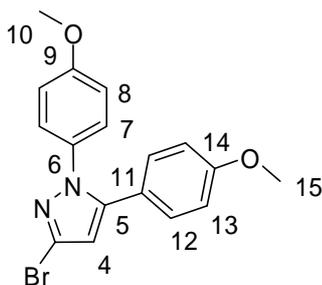
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 55.6 (C10); 109.7 (C4); 114.3 (C8); 115.9 (d, *J* = 21.9 Hz, C13); 125.6 (d, *J* = 3.3Hz, C11); 126.9 (C7); 127.2 (C3), 130.7 (d, *J* = 8.8 Hz, C12); 132.4 (C6); 144.2 (C5); 159.3 (C9); 163, 9 (d, *J* = 249.7Hz, C14).

**HRMS (EI):** M<sup>+</sup> = 346.01170; calcd. For C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BrFN<sub>2</sub>O : 346.0117

\*\*\*\*\*

#### 3-bromo-1,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole (458c)

### Partie expérimentale du chapitre 3



**Yield:** 94%

**Mol. Wt.:** 358.03 g/mol.

**MP °C:** 130-132°C

$C_{17}H_{15}BrN_2O_2$

White powder

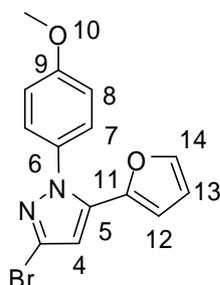
**$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 3.80 (s, 3H, OMe); 3.81 (s, 3H, OMe); 6.43 (s, 1H, H4); 6.80-6.85 (m, 4H, H12 et H8); 7.11 (d,  $J^3=8.7$  Hz, 2H, H13), 7.19 (d,  $J^3=8.9$  Hz, 2H, H7)

**$^{13}C$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 55.4, 55.6 (C10, C15); 109.2 (C4); 114.1, 114.2 (C8 + C12); 121.8 (C11); 126.8 (C7); 127.1 (C3); 130.1 (C13); 132.8 (C6); 145.1 (C5); 159.2 (C9); 160.0 (C14).

**HRMS (CI):**  $MH^+ = 359.0395$ ; calcd. For  $C_{17}H_{16}BrN_2O_2$  : 359.0395

\*\*\*\*\*

#### 3-bromo-5-furan-2-yl-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole (358d)



**Yield:** 95%

**Mol. Wt.:** 318.00 g/mol.

**MP:** 85-87°C

$C_{14}H_{11}BrN_2O_2$

White powder

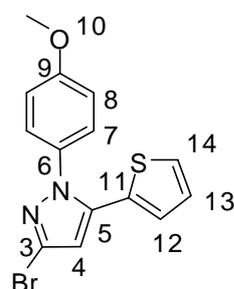
**$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 3.86 (s, 3H, H10); 5.88 (d,  $J^3=3.5$  Hz, 1H, H12); 6.31 (dd,  $J^3=1.8$  Hz,  $J^3=3.3$  Hz, 1H, H13); 6.65 (s, 1H, H4); 6.95 (d,  $J^3=8.8$  Hz, 2H, H8); 7.31 (d,  $J^3=8.8$  Hz, 2H, H7); 7.39 (d,  $J^3=1.8$  Hz, 1H, H14).

**$^{13}C$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 55.7 (C10); 107.8 (C4); 109.5 (C12); 111.4 (C13); 114.4 (C8); 127.1 (C3); 127.7 (C7); 132.6 (C6); 136.8 (C5); 143.0 (C14); 143.5 (C11); 160.1 (C9).

**HRMS (CI):**  $MH^+ = 319.0081$ ; calcd. For :  $C_{14}H_{12}BrN_2O_2$  : 319.0082

\*\*\*\*\*

#### 3-bromo-1-(4-methoxyphenyl)-5-thiophen-2-yl-1H-pyrazole (358e)



**Yield:** 91%

**Mol. Wt.:** 333.97 g/mol.

**MP:** 140-143°C

$C_{14}H_{11}BrN_2OS$

White powder

**$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 3.81 (s, 3H, H10); 6.52 (s, 1H, H4); 6.80-6.92 (m, 4H); 7.22-7.26 (m, 3H).

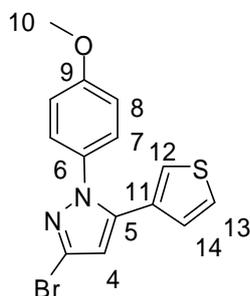
**$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 55.7 (C10); 109.1 (C4); 114.4 (C8); 127.1 (C3), 127.2, 127.5, 127.7 (C12 + C13+C14); 128.0 (C7); 130.1, 132.2 (C6 + C11); 139.4 (C5); 160.1 (C9).

### Partie expérimentale du chapitre 3

**HRMS (CI):**  $MH^+$  = 334.98552; calcd. For  $C_{14}H_{12}BrN_2OS$  : 334.9854

\*\*\*\*\*

#### 3-bromo-1-(4-methoxyphenyl)-5-thiophen-3-yl-1H-pyrazole (358f)



**Yield:** 94%

**Mol. Wt.:** 333.98 g/mol.

**MP:** 112-114°C

$C_{14}H_{11}BrN_2OS$

yellow powder

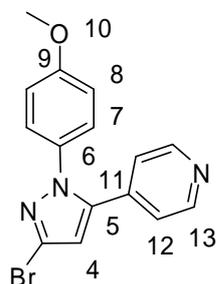
**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 3.83 (s, 3H, H10); 6.51 (s, 1H, H4); 6.50-6.91 (m, 3H, H8 and H14); 7.04 (dd,  $J^3 = 2.8$ Hz,  $J^4 = 1.1$ Hz, 1H, H12 or H13); 7.23-7.26 (m, 3H, H7 and H12 or H13).

**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 55.6 (C10); 108.9 (C4); 114.3 (C8); 124.4, 126.2, 127.3 (C12 + C13 + C14); 127.0 (C3); 127.4 (C7); 129.6 (C11); 132.7 (C6); 140.8 (C5); 159.7 (C9).

**HRMS (EI):**  $M^+$  = 333.97767; calcd. For  $C_{14}H_{11}BrN_2OS$  : 333.9776

\*\*\*\*\*

#### 4-[3-bromo-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]pyridine (358g)



**Yield:** 69%

**Mol. Wt.:** 329.02 g/mol.

**MP °C:** 88-92°C

$C_{15}H_{12}BrN_3O$

White powder

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 3.82 (s, 3H, H10), 6.62 (s, 1H, H4), 6.87 (d,  $J = 8.82$  Hz, 2H, H8); 7.07 (d,  $J = 5.79$  Hz, 2H, H12); 7.18 (d,  $J = 8.81$  Hz, 2H, H7); 8.55 (s, 2H,  $J = 3.52$  Hz, H13).

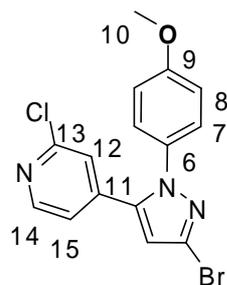
**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 55.7 (C10), 110.6 (C4), 114.6 (C8), 122.7 (C12), 126.9 (C7), 127.5 (C3), 132.0 (C6), 136.8, 142.3 (C5 + C6 + C11), 150.3 (C13), 159.8 (C9).

**HRMS (EI):**  $M^+$  = 329.0164; calcd. For :  $C_{15}H_{12}BrN_3O$  : 329.0164

\*\*\*\*\*

#### 4-[3-bromo-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-2-chloropyridine (358h)

### Partie expérimentale du chapitre 3



**Yield:** 51%

**Mol. Wt.:** 362.98 g/mol.

**MP:** 96-100 °C

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrClN<sub>3</sub>O

White powder

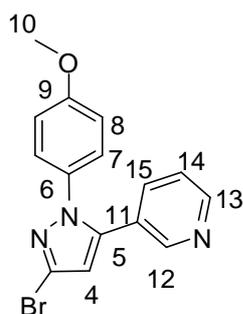
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 3.83 (s, 3H, H10), 6.64 (s, 1H, H4), 6.88-6.93 (m, 3H, H8 and H15), 7.16-7.26 (m, 3H, H7 and H12), 8.29 (d, *J*<sup>3</sup> = 5.0 Hz, 1H, H14).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 55.7 (C10); 111.0 (C4); 114.7 (C8); 121.3, 123.1 (C12 and C13); 126.9 (C7); 127.6 (C3); 131.7 (C6); 139.7, 141.0 (C5 and C11), 150.1 (C14); 152.2 (C13); 160.0 (C9).

**HRMS (CI):** MH<sup>+</sup> = 263.98521; calcd. For C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrClN<sub>3</sub>O : 363.9852

\*\*\*\*\*

### 3-[3-bromo-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]pyridine (358i)



**Yield:** 83%

**Mol. Wt.:** 329.02 g/mol.

**MP:** 70-72 °C

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O

White powder

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 3.80 (s, 3H, H10); 6.57 (s, 1H, H4); 6.85 (d, *J*<sup>3</sup> = 8.7 Hz, 2H, H8); 7.17 (d, *J*<sup>3</sup> = 8.9 Hz, 2H, H7); 7.18-7.26 (m, 1H, H14); 7.43 (d, *J*<sup>3</sup> = 7.9 Hz, 1H, H15); 8.52 (s, 1H, H12); 8.55 (d, *J*<sup>3</sup> = 4.5 Hz, 1H, H13).

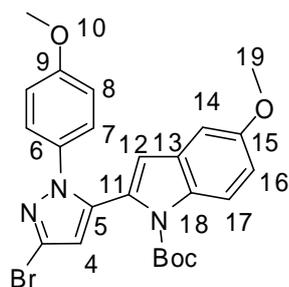
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 55.6 (C10); 110.2 (C4); 114.5 (C8); 123.4 (C10); 125.7 (C11); 127.0 (C7); 127.4 (C3); 132.0 (C12); 135.8 (C11); 141.8 (C5); 149.3, 149.8 (C12 and C13); 159.6 (C9).

**HRMS (EI):** M<sup>+</sup> = 329.01643; calcd. For : C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O : 329.0164

\*\*\*\*\*

### 3-Bromo-5-[N-Boc-5-methoxyindol]-2-yl-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole (358j)

### Partie expérimentale du chapitre 3



**Yield:** 30%

**Mol. Wt.:** 397.10 g/mol.

**MP:** 117-119 °C

$C_{24}H_{24}BrN_3O_4$

yellow powder

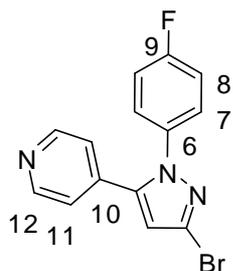
**$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 1.32 (s, 9H, NBoc); 3.74 (s, 3H, OMe); 3.86 (s, 3H, OMe); 6.49 (s, 1H, H4 or H14); 6.64 (s, 1H, H4 or H12); 6.75 (d,  $J^3=9.1$  Hz, 2H, H8); 7.98 (dd,  $J^3=9.06$  Hz,  $J^4=2.51$  Hz, 1H, H16); 7.02 (d,  $J^4=2.26$  Hz, 1H, H14); 7.21 (d,  $J^3=9.07$  Hz, 2H, H7); 8.05 (d,  $J^3=9.07$  Hz, 1H, H17).

**$^{13}C$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 27.9 (Boc); 55.6, 55.8 (C10 + C19); 84.2 (Boc); 103.2 (C4); 111.8 (C12); 113.3 (C16); 114.2 (C8); 114.8 (C14); 116.8 (C13); 124.0 (C7); 126.5, 127.3, 129.3, 131.8, 133.0 (C3, C6, C11, C12, C17); 137.6 (C5); 149.1 (Boc); 156.3 (C19); 158.7 (C9).

**HRMS (EI):**  $M^+$  = 497.0950; calcd. For : 497.0949

\*\*\*\*\*

#### 4-(3-bromo-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyridine (358k)



**Yield:** 64%

**Mol. Wt.:** 317,00 g/mol.

**MP:** 82-85 °C

$C_{14}H_9BrFN_3$

White powder

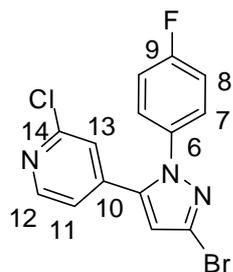
**$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 6.64 (s, 1H, H4), 7.05-7.10 (m, 4H, H8 and H11), 7.23-7.27 (m, 2H, H7), 8.58 (d,  $J^3=6.1$  Hz, 2H, H12).

**$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 111.2 (C4); 116.5 (d,  $J=23.5$  Hz, C8); 122.7 (C11); 127.3 (d,  $J=8.8$  Hz, C7); 128.1 (C3); 135.0 (d,  $J=2.9$  Hz, C6); 136.6, 142.5 (C5 and C10); 150.5 (C12); 162.4 (d,  $J=249.4$  Hz, C9).

**HRMS (EI):**  $M^+$  = 316.99646; calcd. For  $C_{14}H_9BrFN_3$  : 316.9964

\*\*\*\*\*

#### 4-(3-bromo-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl)-2-chloropyridine (358l)



**Yield:** 54 %

**Mol. Wt.:** 350,96 g/mol.

**MP:** 102-104°C

$C_{14}H_8BrClFN_3$

brown powder

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 6.74 (s, 1H, H4), 6.99 (dd,  $J^3=5.16$  Hz,  $J^4=1.4$  Hz, H11), 7.17-7.36 (m,

### Partie expérimentale du chapitre 3

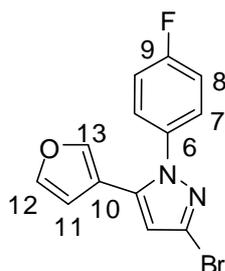
5H, H7, H8 and H13), 8.39 (d,  $J^3 = 5.15$  Hz, H12).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ . 111.5 (C4); 116.5 ( $J = 23.1$  Hz, C8); 121.3, 123.1 (C11 and C13); 127.3 (d,  $J = 8.8$  Hz, C7); 128.2 (C3); 134.7 (d,  $J = 3.3$  Hz, C6); 139.4, 141.1 (C5 and C11); 150.2 (C12); 152.3 (C14); 162.5 (d,  $J = 250.3$  Hz, C9).

**HRMS (EI):**  $M^+ = 350.95726$ ; calcd. For  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BrClFN}_3$ : 350.9574

\*\*\*\*\*

#### 3-bromo-1-(4-fluorophenyl)-5-(furan-3-yl)-1H-pyrazole (358m)



**Yield:** 81 %

**Mol. Wt.:** 305,98 g/mol.

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrFN}_2\text{O}$

Yellow oil

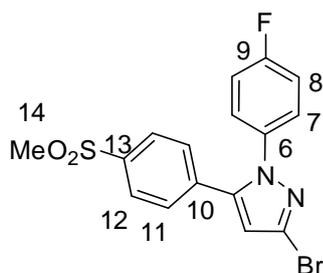
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ . 6.16 (s, 1H, H11), 6.47 (s, 1H, H4), 7.08-7.14 (m, 2H, H8), 7.23 (s, 1H, H13) 7.34-7.37 (m, 3H, H7, H12).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ . 109.1, 109.9 (C4, C11); 114.8 (C3), 116.3 ( $J = 23.0$  Hz, C8), 127.7 (C10), 127.8 ( $J = 8.8$  Hz, C7), 135.6 ( $J = 3.29$  Hz, C6), 137.8 (C5), 140.8 (C13), 143.6 (C12), 162.5 ( $J = 249.2$  Hz, C9).

**HRMS (ESI):**  $MH^+ = 306.9889$ ; calcd. For  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrFN}_2\text{O}$ : 306.9877

\*\*\*\*\*

#### 3-bromo-1-(4-fluorophenyl)-5-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazole (358n)



**Yield:** 69%

**Mol. Wt.:** 393.98 g/mol.

**MP:** 183-186°C

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrFN}_2\text{O}_2\text{S}$

yellow powder

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ . 3.06 (s, 1H, H13), 6.61 (s, 1H, H4), 7.03-7.09 (m, 2H, H8), 7.21-7.26 (m, 2H, H7), 7.38 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H12), 7.88 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H11).

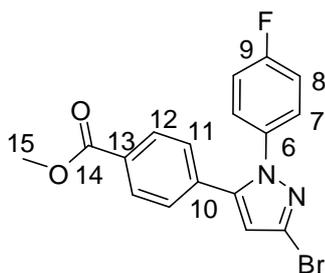
**$^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ . 44.5 (C14), 111.3 (C4), 116.5 (d,  $J = 23.6$  Hz, C8), 127.3 (d,  $J = 8.8$  Hz, C7), 128.0 (C11), 128.1 (C3), 129.5 (C12), 134.4 (C10), 135.0 (d,  $J = 3.3$  Hz, C6), 141.0, 143.2 (C5, C13), 162.2 (d,  $J = 249.7$  Hz, C9).

**HRMS (ESI):**  $MH^+ = 394.9869$ ; calcd. For  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrFN}_2\text{O}_2\text{S}$ : 394.9860

\*\*\*\*\*

### Partie expérimentale du chapitre 3

#### methyl 4-(3-bromo-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl)benzoate (358o)



**Yield:** 38 %

**Mol. Wt. :** 374.00 g/mol.

**MP:** 75-76°C

C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

White solide

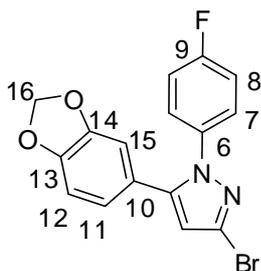
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 3.84 (s, 1H, H15), 6.51 (s, 1H, H4), 6.93-6.99 (m, 2H, H8), 7.14-7.20 (m, 4H, H7, H11) 7.91 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, H12).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 52.5 (C15), 110.8 (C4), 116.3 (d, *J* = 23.6 Hz, C8), 127.2 (d, *J* = 8.8 Hz, C7), 128.0 (C3), 128.7 (C11), 130.1 (C12), 130.6, 133.4 (C10 + C13), 135.3 (d, *J* = 3.3 Hz, C6), 144.2 (C5), 162.2 (d, *J* = 249.2 Hz, C9), 166.4 (C14).

**HRMS (ESI):** MH<sup>+</sup> = 375.0146; calcd. For C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : 375.0139

\*\*\*\*\*

#### 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-bromo-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole (358q)



**Yield:** 81 %

**Mol. Wt.:** 359,99 g/mol.

**MP:** 138-140°C

C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

White powder

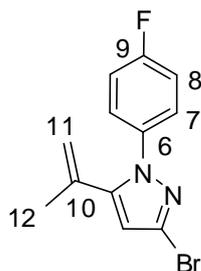
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 6.01 (s, 2H, H16), 6.47 (s, 1H, H4), 6.65-6.80 (m, 3H, H11, H12, H15), 7.04-7.10 (m, 2H, H8), 7.27-7.32 (m, 2H, H7).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 101.6 (C16); 108.7, 109.1, 110.0 (C4, C12, C15), 116.0 (*J* = 23.0 Hz, C8); 122.8 (C10), 123.1 (C11), 1127.1 (d, *J* = 8.8 Hz, C7), 127.7 (C3), 135.5 (d, *J* = 3.3 Hz, C6), 145.0 (C5), 148.0, 148.4 (C13, C14), 16.9 (d, *J* = 248.0 Hz, C9).

**HRMS (EI):** MH<sup>+</sup> = 360.9994; calcd. For C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : 360.9982

\*\*\*\*\*

#### 3-bromo-1-(4-fluorophenyl)-5-(prop-1-en-2-yl)-1H-pyrazole (358r)



**Yield:** 74 %

**Mol. Wt.:** 280,00 g/mol.

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrFN<sub>2</sub>

Yellow oil

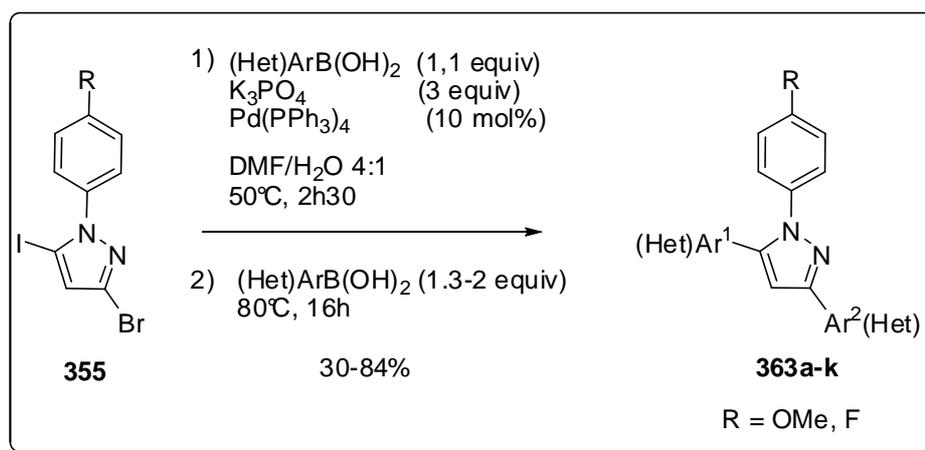
### Partie expérimentale du chapitre 3

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ . 1.84 (s, 3H, H12), 5.03 (s, 1H, H11), 5.19 (s, 1H, H11), 6.34 (s, 1H, H4), 7.08-7.14 (m, 2H, H8), 7.38-7.42 (m, 2H, H7).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ . 22.3 (C12), 109.5 (C4), 116.2 (d,  $J = 23.1$  Hz, C8), 119.6 (C11), 126.8 ( $J = 8.8$  Hz, C7), 127.3 (C3), 133.1 (C10), 136.2 (d,  $J = 3.3$  Hz, C6), 146.6 (C5), 162.2 (d,  $J = 248.6$  Hz, C9).

HRMS (ESI):  $\text{MH}^+ = 280.0096$ ; calcd. For  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrFN}_2$ : 281.0084

### III.3. One pot Suzuki cross-coupling reactions XX:

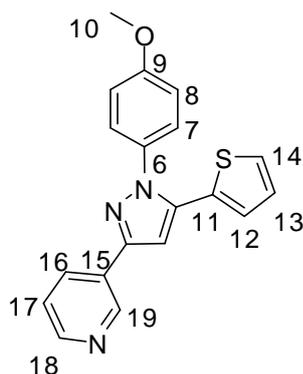


- **General procedure of pyrazole suzuki one pot cross-coupling synthesis: (363a-k)**

In a glass tube fitted with a Teflon screw seal, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.02 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.60 mmol) and the boronic acid (0.22 mmol) were added to a solution of the selected 1-aryl-3-bromo-5-iodo-1H-pyrazole (0.20 mmol) in a degassed mixture of DMF/H<sub>2</sub>O (4:1, 2 mL). The reactor was flushed with argon and the reaction mixture was left to stir at 50 °C for 3 h. The second boronic acid or boronic ester (0.26 mmol) was then added and the reaction mixture was heated to 80 °C overnight. Water (20 mL) was added to the reaction mixture was extracted twice with AcOEt (2\* 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel, appropriate mixture of cyclohexane/AcOEt) to afford the corresponding 3,5-disubstituted pyrazole.

#### 3-[1-(4-methoxyphenyl)-5-thiophen-2-yl-1H-pyrazol-3-yl]pyridine (363a)

### Partie expérimentale du chapitre 3



**Yield :** 54%

**Mol. Wt.:** 333.09 g/mol.

**MP:** 150-153°C

C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS

White powder

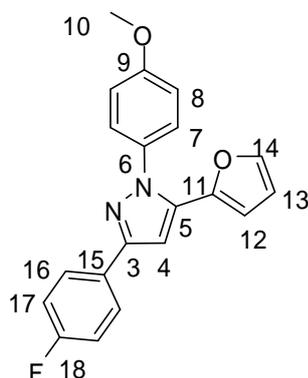
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 3.86 (s, 3H, H10), 6.87-7.97 (m, 5H, H4, H8, H12, H13), 7.27-7.38 (m, 4H, H8, H14, H17), 8.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H16), 8.58 (bs, 1H, H18), 9.10 (bs, 1H, H19).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>):** δ. 55.7 (C10); 104.2 (C4); 114.4 (C8); 126.8, 127.3, 127.5 (C12, C13, C14); 127.9 (C7); 131.1, 132.8 (C6, C11), 133.1 (C16), 139.1 (C5), 147.3, 148.7 (C18, C19), 149.1 (C3), 160.0 (C9).

**HRMS (EI):** M<sup>+</sup> = 333.0932; calcd. For C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS : 333.0936

\*\*\*\*\*

### 3-(4-fluorophenyl)-5-furan-2-yl-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole (363b)



**Yield:** 72%

**Mol. Wt.:** 334.11 g/mol.

**MP:** 114-116 °C

C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

orange powder

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 3.88 (s, 3H, H10); 5.89 (d, *J*<sup>3</sup> = 3.0 Hz, 1H, H12); 6.33 (dd, *J*<sup>3</sup> = 3.3 Hz, *J*<sup>4</sup> = 1.8 Hz, 1H, H13); 6.92 (s, 1H, H4); 6.99 (d, *J*<sup>3</sup> = 8.8 Hz, 2H, H8); 7.10 (m, 2H, H17); 7.39 (d, *J*<sup>3</sup> = 8.81 Hz, 2H, H7); 7.42 (d, *J*<sup>3</sup> = 1.26 Hz, 1H, H14); 7.85 (dd, *J*<sup>3</sup> = 8.81 Hz, *J*<sup>4CF</sup> = 5.54 Hz, 2H, H16).

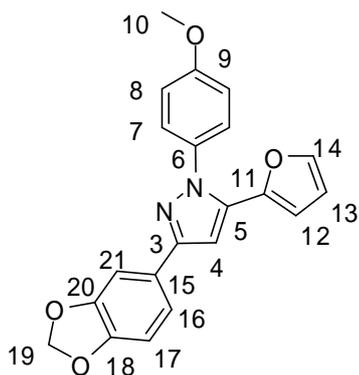
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 55.7 (C10), 102.5 (C4); 108.8, 111.4 (C12, C13); 114.4 (C8); 115.6 (d, *J* = 22.0 Hz, C17); 127.6 (d, *J* = 8.1 Hz, C16); 127.7 (C7); 129.3 (d, *J* = 3.7 Hz C15); 133.4 (C6); 136.3 (C5); 142.6 (C14); 144.7 (C11); 151.0 (C3); 159.9 (C9); 162.9 (d, *J* = 246 Hz, C18).

**HRMS (EI):** M<sup>+</sup> = 334.1114; calcd. For C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : 334.1118

\*\*\*\*\*

### 3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-5-thiophen-2-yl-1H-pyrazole (363c)

### Partie expérimentale du chapitre 3



**Yield:** 67 %

**Mol. Wt.:** 360.11 g/mol.

**MP:** 109-111°C

C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

brown powder

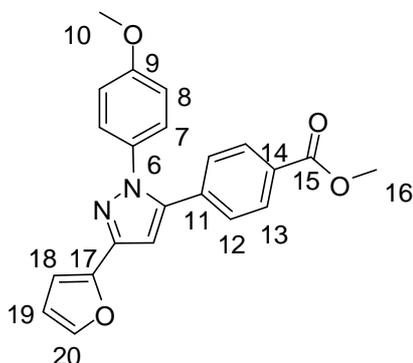
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 3.87 (s, 3H, H10), 5.90 (d,  $J^3 = 3.0$  Hz, H12), 5.98 (s, 2H, H19), 6.32 (dd,  $J^3 = 3.4$  Hz,  $J^3 = 1.9$  Hz, 1H, H13), 6.84-6.88(m, 2H, H4 and H16), 6.97 (d,  $J^3 = 8.8$  Hz, 2H, H8), 7.36-7.42 (m, 5H, H7, H14, H17 and H21).

**<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 55.7 (C10); 101.2 (C19); 102.4 (C4); 106.5, 108.6, 108.7, 111.5 (C12, C13, C16, C17); 114.0 (C8); 119.7 (C14); 127.4 (C15); 127.7 (C7); 133.5, 136.1 (C3, C5); 142.5 (C21); 144.79 (C11); 147.6, 148.1 (C18, C20); 151.6 (C3); 159.8 (C9).

**HRMS (EI):** MH<sup>+</sup> = 361.11880 ; calcd. For C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> : 361.1188

\*\*\*\*\*

#### methyl 4-[3-furan-2-yl-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]benzoate (363d)



**Yield:** 30%

**Mol. Wt.:** 374.13g/mol.

**MP:** 140-143°C

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

orange powder

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ.3.82 (s, 3H, H10), 3.91 (s, 3H, H16), 6.49 (dd,  $J^3 = 3.3$  Hz,  $J^3 = 1.8$  Hz, 1H, H19), 6.77 (d,  $J^3 = 3.3$  Hz, 1H, H18), 6.81 (s, 1H, H4), 6.86 (d,  $J^3 = 9.1$  Hz, 2H, H8), 7.23 (d,  $J^3 = 9.1$  Hz, 2H, H7), 7.25 (d,  $J^3 = 8.4$  Hz, 2H, H12), 7.49 (d,  $J^3 = 1.8$  Hz Hz, 1H, H20), 7.97 (d,  $J^3 = 8.4$  Hz, 2H, H13).

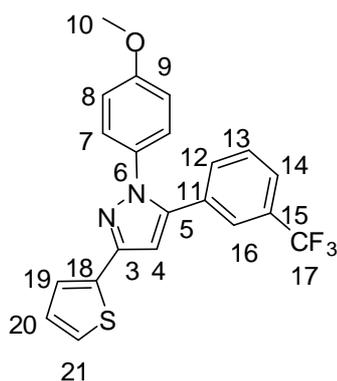
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 52.4, 55.6 (C16, C17); 104.9, 106.5, 111.5 (C4, C19, C19); 114.4 (C8); 127.1, 128.6, 129.9 (C7, C12, C13); 133.0, 134.7 (C5, C11); 142.9 (C20); 143.1, 144.6 (C7, C14); 148.5 (C3); 159.4 (C9); 166.7 (C15).

**HRMS (EI):** M<sup>+</sup> = 374.12662; calcd. For C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 374.1267

\*\*\*\*\*

#### 1-(4-methoxyphenyl)-3-thiophen-2-yl-5-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazole (363e)

### Partie expérimentale du chapitre 3



**Yield:** 52%

**Mol. Wt.:** 400.09 g/mol.

$C_{21}H_{15}F_3N_2OS$

oil

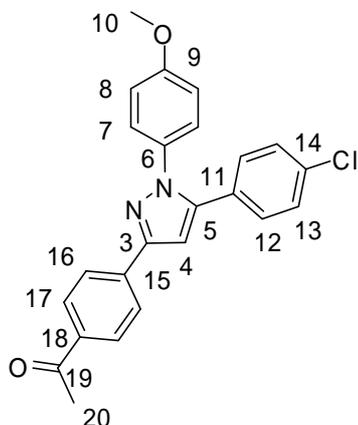
**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 3.82 (s, 3H, H10), 6.77 (s, 1H, H4), 6.88 (d, ,  $J^3 = 9.1$  Hz, 2H, H8), 7.09 (dd,  $J = 5.0$  Hz, ,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H20), 7.25 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H, H7), 7.28 (dd,  $J = 5.4$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, 1H, H19), 7.35-7.44 (m, 3H, H12, H13, H21), 7.55-7.58 (m, 2H, H14 and H16).

**$^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 55.7 (C10); 105.1 (C4), 114.5 (C8); 123.9 (q,  $J = 272$  Hz, C17); 124.3 (C21); 125.1 (q,  $J = 3.7$  Hz, C14); 125.1 (C19); 125.5 (q,  $J = 4.4$  Hz, C16); 127.1 (C7); 127.7 (C20); 129.1 (C13); 131.2 (q,  $J = 32.3$  Hz, C15); 131.9 (C12); 132.8 (C6); 136.1 (C5)142.9 (C18); 147.3 (C3); 159.4 (C9).

**HRMS (EI):**  $M^+ = 400.08575$ ; calcd. For  $C_{21}H_{15}F_3N_2OS$ : 400.0857

\*\*\*\*\*

#### 1-{4-[5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]phenyl}ethanone (363f)



**Yield:** 80%

**Mol. Wt.:** 402.11g/mol.

**MP:** 130-132°C

$C_{24}H_{19}ClN_2O_2$

White powder

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 2.61 (s, 3H, H20), 3.81 (s, 1H, H10), 6.84 (s, 1H, H4), 6.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H8), 7.17 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H12), 7.29-7.33 (m, 4H, H7 and H13), 7.96-8.01 (m, 4H, H16 ad H17).

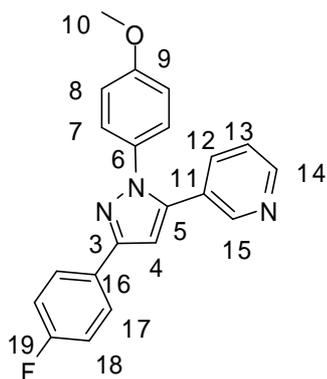
**$^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 26.7 (C20), 55.6 (C10), 105.3 (C4), 114.4 (C8), 125.8, 126.8, 128.8, 128.9, 129.0, 128.8, 130.0, 133.0, 134.6, 136.5, 137.6, 143.6, 150.6 (C3), 159.3 (C9), 197.8 (C19)

**HRMS (EI):**  $M^+ = 402.11350$ ; calcd. For  $C_{24}H_{19}ClN_2O_2$ : 402.1135

\*\*\*\*\*

#### 3-[3-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]pyridine (363g)

### Partie expérimentale du chapitre 3



**Yield:** 84 %

**Mol. Wt.:** 345.13 g/mol.

$C_{21}H_{16}FN_3O$

oil

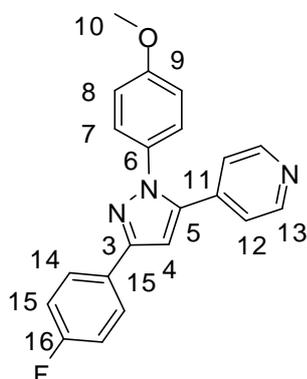
**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 3.86 (s, 3H, H10), 6.87 (s, 1H, H4), 6.93 (d,  $J^3 = 8.8$  Hz, 2H, H8), 7.13-7.18 (m, 2H, H18), 7.28-7.31 (m, 3H, H7 and H13), 7.58 (d,  $J^3 = 8.1$  Hz, 1H, H12), 7.91 (dd,  $J^3 = 5.5$  Hz,  $J^3 = 2.0$  Hz, 1H, H17), 8.63 (d,  $J^3 = 4.0$  Hz, 1H, H14), 8.67 (s, H, H15).

**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 55.6 (C10); 105.0 (C4); 114.51 (C7); 115.7 (d,  $J = 22.0$  Hz, C18); 123.6 (C13); 127.0 (C7 and C12); 127.6 (d,  $J = 8.1$  Hz, C17); 129.1 (d,  $J = 2.9$  Hz, C16); 132.7 (C6 or C11); 136.2 (C14); 140.9 (C5); 148.7 (C15); 151.2 (C3); 159.4 (C9); 162.9 (d,  $J = 246.5$  Hz, C19).

**HRMS (CI):**  $M+H^+ = 346.13553$ ; calcd. For  $C_{21}H_{17}FN_3O = 346.1356$

\*\*\*\*\*

#### 4-(3-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyridine(363h)



**Yield:** 62 %

**Mol. Wt.:** 345.37 g/mol.

**MP:** 127-129°C

$C_{21}H_{16}FN_3O$

White powder

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 3.88 (s, 3H, H10), 6.92-6.97 (m, 3H, H4 + H8), 7.15-7.20 (m, 4H, H7 + H12), 7.29-7.32 (m, 2H, H14), 7.88-7.93 (m, 2H, H14), 8.60 (s, 2H, H13).

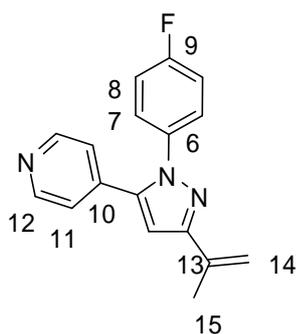
**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 55.7 (C10), 105.3 (C4), 114.6 (C7), 115.7 (d,  $J = 21.3$  Hz, C15), 122.7, 126.9, 127.6 (d,  $J = 8.1$  Hz, C14), 132.8, 138.0, 141.7, 149.9 (C13), 151.3 (C3), 159.6 (C9), 163.0 (d,  $J = 288.6$  Hz, C16).

**HRMS (ESI):**  $MH^+$ , 346.1356; calcd. for  $C_{21}H_{17}FN_3O : 346.1363$ .

\*\*\*\*\*

#### 4-[1-(4-fluorophenyl)-3-(1-methylethenyl)-1H-pyrazol-5-yl]pyridine (363i)

### Partie expérimentale du chapitre 3



**Yield:** 67%

**Mol. Wt.:** 279,12 g/mol.

$C_{17}H_{14}FN_3$

Yellow oil

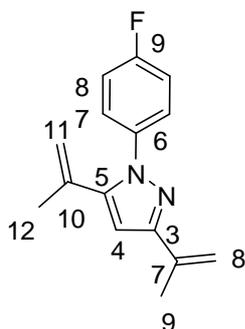
**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 2.29 (s, 3H, H15), 5.27 (s, 1H, H14), 5.71 (s, 1H, H14), 6.84 (s, 1H, H4), 7.13-7.18 (m, 2H, H8), 7.26 (bs, 2H, H11), 7.35-7.39 (m, 2H, H7), 8.83 (bs, 2H, H12).

**$^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 20.3 (C9); 105.8 (C4); 113.4 (C8); 116.3 (d,  $J = 22.8$  Hz, C8); 127.3 (d,  $J = 8.8$  Hz, C7); 135.9 (d,  $J = 3.7$  Hz, C6); 136.5, 137.8 (C5, C10); 149.8 (C3); 153.8 (H12); 162.1 (d,  $J = 248.7$  Hz, C9).

**HRMS (CI):**  $MH^+ = 280.12512$ ; calcd. For  $C_{17}H_{15}FN_3$  : 280.1250

\*\*\*\*\*

#### 1-(4-fluorophenyl)-3,5-bis(1-methylethenyl)-1H-pyrazole (363j)



**Yield:** 65%

**Mol. Wt. :** 242,12 g/mol.

$C_{15}H_{15}FN_2$

Yellow oil

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 1.87 (s, 3H, H9 or H12), 2.17 (s, 3H, H9 or H12), 4.99, 5.11, 5.14, 5.55 (4s, 4H, H8 + H11), 6.46 (s, 1H, H4), 7.08-7.13 (m, 2H, H8), 7.43-7.47 (m, 2H, H7).

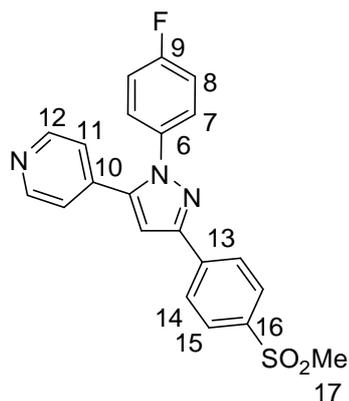
**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 20.3, 20.6 (C9 + C12), 112.7 (C8 or C11), 116.0 (d,  $J = 22.7$  Hz, C8), 118.3 (C8 or C11), 126.9 (d,  $J = 8.1$  Hz, C7), 134.2, 136.9 (C7 + C10), 137.0 (d,  $J = 2.9$  Hz, C6), 145.4 (C5), 153.0 (C3), 161.94 (d,  $J = 229.6$  Hz, C9).

**HRMS (EI):** en cours

\*\*\*\*\*

#### 4-(1-(4-fluorophenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyridine (363k)

### Partie expérimentale du chapitre 3



**Yield:** 65%

**Mol. Wt.:** 393.09 g/mol.

**MP:** 192-198°C

C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

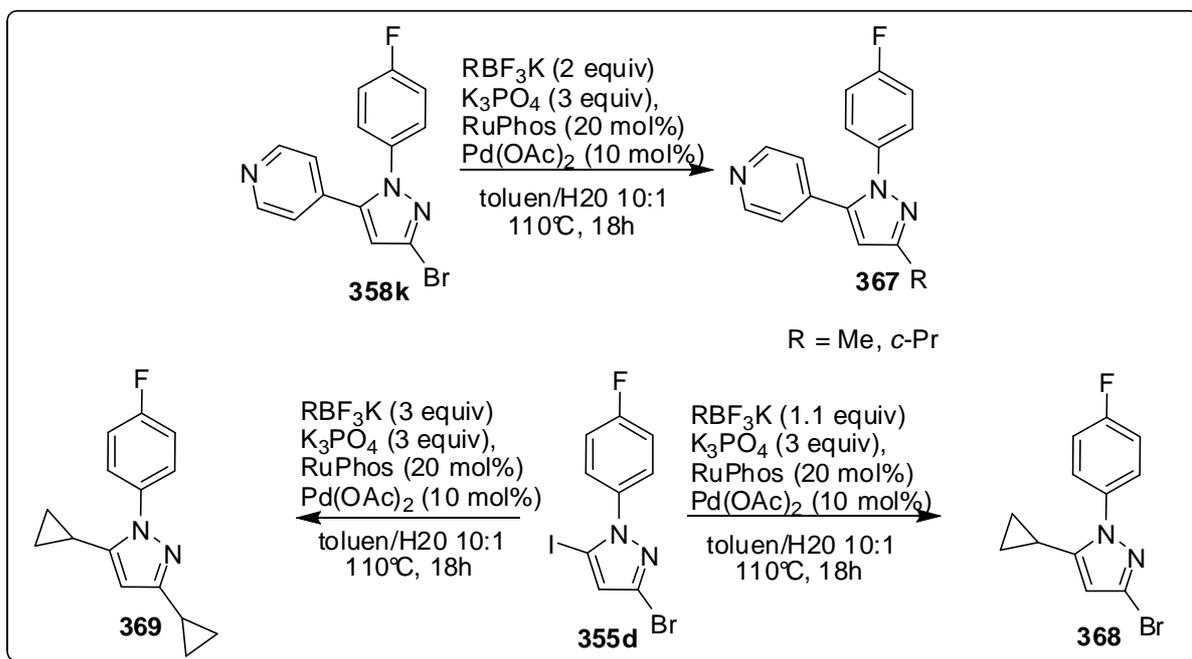
White powder

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 3.09 (s, 3H, H17), 7.02 (s, 1H, H4), 7.10-7.17 (m, 4H, H8 and H11), 7.35-7.37 (m, 2H, H7), 7.80 (d, *J*<sup>3</sup> = 8.31 Hz, H14), 8.09 (d, *J*<sup>3</sup> = 8.31 Hz, H15), 8.62 (br s, 2H, H12).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 44.7 (C17); 106.6 (C4); 116.5 (*J*<sup>2</sup> = 22.74 Hz, C4); 126.5, 127.3, 127.4, 128.1 (C7, C11, C14, C15); 135.6 (d, *J* = 2.9 Hz, C6), 137.4, 137.9, 140.0, 142.4 (C5, C10, C13, C16); 150.4 (C3); 150.5 (C12), 162.4 (d, *J* = 249 Hz, C9).

**HRMS (EI):** MH<sup>+</sup> = 394.10287; calcd. For C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S : 394.1026

## IV. Suzuki cross-coupling reactions involving alkylboron compounds



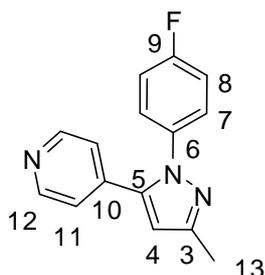
- **General procedure for the preparation of 3-alkylpyrazoles: (377a-b)**

In a glass tube fitted with a Teflon screw seal, RuPhos (0.04 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.60 mmol), palladium acetate (0.02 mmol) and the potassium trifluoroborate (0.40 mmol) were added to a solution of 4-(3-

### Partie expérimentale du chapitre 3

bromo-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyridine (0.20 mmol) in a degassed mixture of toluene:H<sub>2</sub>O (10:1; 2 mL). The reactor was flushed with argon and the reaction mixture was left to stir at 110°C for 18h. The reaction mixture was then diluted with water (20 mL) and extracted twice with AcOEt (2 \*20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel, appropriate mixture of cyclohexane/AcOEt).

#### 4-(1-(4-fluorophenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridine (367a)



**Yield:** 71%

**Mol. Wt.:** 253.10 g/mol.

**MP:** 122-126°C

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>

White powder

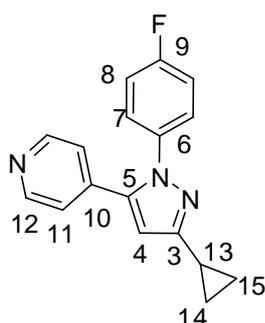
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 2.38 (s, 3H, H13), 6.43 (s, 1H, H4), 7.03-7.08 (m, 4H, H7 and H8), 7.22-7.27 (m, 2H, H11), 8.53 (d, *J*<sup>3</sup> = 6.0 Hz, 2H, H12).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 13.6 (C13); 108.7 (C4); 127.3 (d, *J* = 23.5 Hz, C8); 122.7 (C11); 127.2 (d, *J* = 8.1 Hz, C7); 135.9 (d, *J* = 2.9 Hz, C6); 137.9, 141.1 (C5 and C10); 150.1 (C3); 150.2 (C12); 162.0 (d, *J*<sup>1</sup> = 248.0 Hz, C9)

**HRMS (CI):** MH<sup>+</sup> = 254.10955; calcd. For C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>3</sub>: 254.1094

\*\*\*\*\*

#### 4-(3-cyclopropyl-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyridine (367b)



**Yield:** 74%

**Mol. Wt.:** 279.12 g/mol.

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>

Yellow oil

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 0.83 (d, *J*<sup>3</sup> = 4.8 Hz, 2H, H14 or H15), 1.00 (d, *J*<sup>3</sup> = 8.3 Hz, 2H, H14 or H15), 2.02 (set, *J*<sup>3</sup> = 4.4 Hz, 1H, H13), 6.29 (s, 1H, H4), 7.03- 7.07 (m, 4 H, H8 and H7), 7.22-7.24 (m, 2H, H11), 8.53 (d, *J*<sup>3</sup> = 4.3 Hz, 2H, H12).

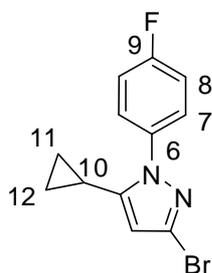
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 8.3 (C14 and C15); 9.2 (C13); 105.4 (C5); 116.2 (d, *J* = 22.7 Hz, C8); 122.68 (C11); 127.23 (d, *J* = 8.8 Hz, C7); 135.9, 138.0, 140.9 (C5, C6, C10); 150.2 (C12); 156.6 (C3); 161.9 (d, *J* = 248.0 Hz, C9).

### Partie expérimentale du chapitre 3

HRMS (CI):  $MH^+ = 280.12502$ ; calcd. For  $C_{17}H_{15}FN_3$ : 280.1250

- **Synthesis of 3-bromo-5-cyclopropyl-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole: (368)**

In a glass tube fitted with a Teflon screw seal, RuPhos (0.04 mmol),  $K_3PO_4$  (0.60 mmol), palladium acetate (0.02 mmol) and the potassium trifluoroborate (0.22 mmol) were added to a solution of 3-bromo-1-(4-fluorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazole (0.20 mmol) in a degassed mixture of toluene:H<sub>2</sub>O (10:1; 2 mL). The reactor was flushed with argon and the reaction mixture was left to stir at 80°C for 12h. The reaction mixture was then diluted with water (20 mL) and extracted twice with AcOEt (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over  $MgSO_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel, appropriate mixture of cyclohexane/AcOEt).



**Yield:** 45%

**Mol. Wt.:** 280,00 g/mol.

$C_{12}H_{10}BrFN_2$

Yellow oil

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 0.74-0.78 (m, 2H, H11 or H12), 0.96-1.03 (m, 2H, H11 or H12), 2.01-2.25 (m, 1H, H10), 5.97 (s, 1H, H4), 7.12-7.18 (m, 2H, H8), 7.52-7.57 (m, 2H, H7).

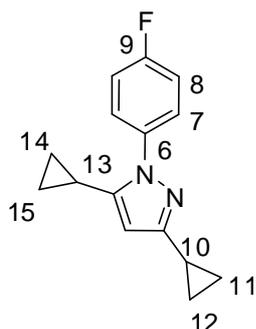
**$^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 7.6 (C10); 9.1 (C4); 105.7 (C4), 116.1 (d,  $J = 22.7$  Hz, C8), 126.8 (d,  $J = 8.1$  Hz, C7), 127.2 (C3), 135.5 (d,  $J = 3.7$  Hz, C6), 148.4 (C5), 162.1 (d,  $J = 248.0$  Hz, C9).

HRMS (ESI):  $MH^+ = 281.0091$ ; calcd. For  $C_{12}H_{11}BrFN_2$ : 281.0084

- **Synthesis of 3,5-dicyclopropyl-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole : (369)**

In a glass tube fitted with a Teflon screw seal, RuPhos (0.04 mmol),  $K_3PO_4$  (0.60 mmol), palladium acetate (0.02 mmol) and the potassium trifluoroborate (0.60 mmol) were added to a solution of 3-bromo-1-(4-fluorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazole (0.20 mmol) in a degassed mixture of toluene:H<sub>2</sub>O (10:1; 2 mL). The reactor was flushed with argon and the reaction mixture was left to stir at 80°C for 12h. The reaction mixture was then diluted with water (20 mL) and extracted twice with AcOEt (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over  $MgSO_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel, appropriate mixture of cyclohexane/AcOEt).

### Partie expérimentale du chapitre 3



**Yield:** 56%

**Mol. Wt.:** 242,12 g/mol.

$C_{15}H_{15}FN_2$

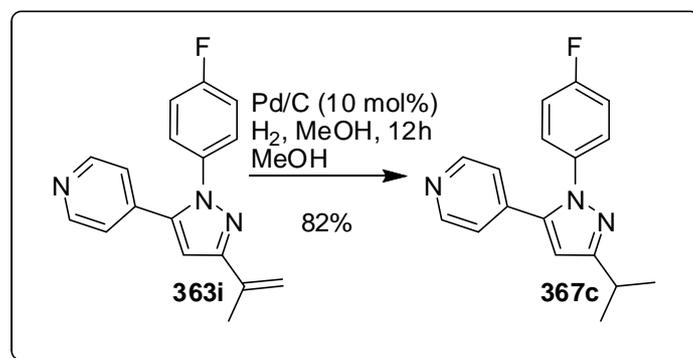
Yellow oil

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 0.69-0.74 (m, 4H, H11 or H12 or H14 or H15), 0.89-0.95 (m, 2H, H11 or H12 or H14 or H15), 1.65-1.74 (m, 1H, H10 or H13), 1.88-1.97 (m, 1H, H10 or H13), 5.60 (s, 1H, H4), 7.09-7.15 (m, 2H, H8), 7.53-7.58 (m, 2H, H7).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 7.8 (C10 or C13); 8.0, 8.8 (C11, C12, C14, C15), 9.3 (C13), 99.3 (C4), 115.8 (d,  $J = 22.5$  Hz, C8), 126.5 (d,  $J = 8.8$  Hz, C7), 136.5 (d,  $J = 2.7$  Hz, C6), 146.6 (C5), 155.2 (C3), 161.6 (d,  $J = 246.4$  Hz, C9).

HRMS (ESI):  $MH^+ = 243.1302$ ; calcd. For  $C_{15}H_{16}FN_2$  : 243.1292

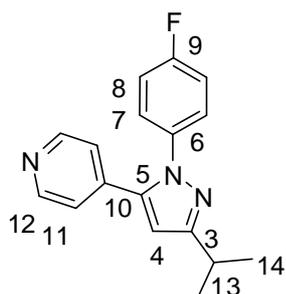
### V. Synthesis of 3-isopropylpyrazole : (367c)



A solution of 4-[1-(4-fluorophenyl)-3-(1-methylethenyl)-1H-pyrazol-5-yl]pyridine (0.15 mmol (1 equivalent, 0.13 mmol) in methanol (2 mL) was placed in a stainless Parr reactor equipped with a pressure controller and a magnetic stir bar. Palladium on activated charcoal (10%) (0.1 equivalent) was added and the reactor was sealed, filled with hydrogen (1 atm), and then left to stir at room temperature for 12h. The reaction mixture was filtered over celite and washed with ethyl acetate and then diluted with water (20 mL). The organic layer was dried over  $MgSO_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel, appropriate mixture of cyclohexane/AcOEt).

### Partie expérimentale du chapitre 3

#### 4-[1-(4-Fluorophenyl)-3-(1-methylethyl)-1H-pyrazol-5-yl]pyridine (363c)



**Yield:** 82%

**Mol. Wt. :** 281.13 g/mol.

**MP:** 87-89°C

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>

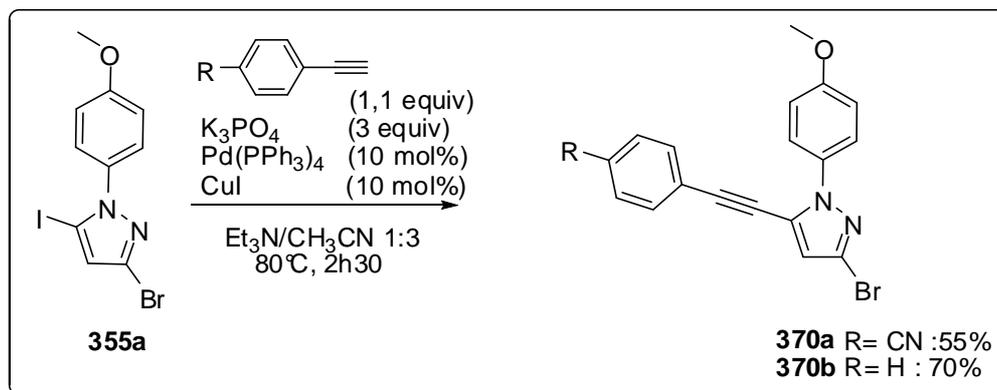
White powder

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 1.35 (d, *J*<sup>3</sup> = 7.0 Hz, 6H, H14), 3.09 (sep, *J*<sup>3</sup> = 6.8 Hz, 1H, H13), 6.48 (s, 1H, H4), 7.03-7.11 (m, 4H, H8, H11), 7.24-7.30 (m, 2H, H7), 8.54 (d, *J*<sup>3</sup> = 5.8 Hz, 2H, H12).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 22.9 (C14); 28.0 (C13); 105.9 (C4); 116.3 (d, *J* = 23.5 Hz, C8); 122.7 (C11); 127.3 (d, *J* = 8.8 Hz, C7); 136.1 (d, *J*<sup>3</sup> = 3.7 Hz, C6); 138.2, 140.8 (C5 and C10); 150.2 (C12); 160.5 (C3); 162.0 (d, *J* = 248.7 Hz, 9).

**HRMS (EI):** M<sup>+</sup> = 282.14095; calcd. For C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>3</sub> : 282.1407

### VI. Sonogashira cross-coupling reactions:

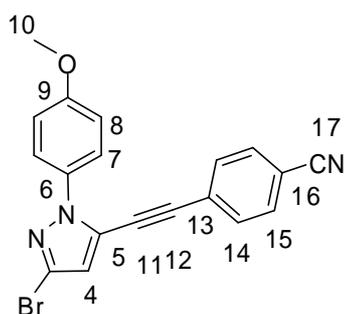


- **General procedure for Sonogashira cross-coupling: (370a-b)**

Under a nitrogen atmosphere, a mixture of 3-bromo-5-iodo-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole (0.2 mmol), phenylacetylene (0.24 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.01 mmol) and CuI (0.01 mmol) dissolved in degassed MeCN (1 mL) and TEA (2 mL) in a sealed tube was left to stir at 80°C for 3h. The reaction mixture was then diluted with water (20 mL) and extracted twice with AcOEt (2\*20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel, appropriate mixture of cyclohexane/AcOEt).

#### 4-[[3-bromo-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]ethynyl]benzonitrile (370a)

### Partie expérimentale du chapitre 3



**Yield:** 55%

**Mol. Wt.:** 377.02 g/mol.

**MP:** 189-192 °C

$C_{19}H_{12}BrN_3O$

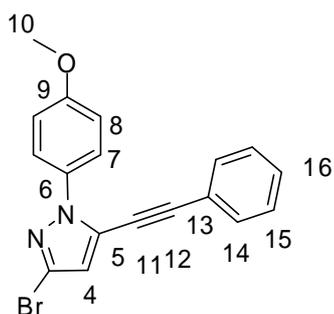
**$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 3.87 (s, 3H, H10), 6.69 (H4), 6.99 (d, 2H,  $J^2 = 9.1$  Hz, H8), 7.48 (d,  $J^3 = 8.6$  Hz, 2H, H14), 7.60-7.64 (m, 4H, H7 and H15).

**$^{13}C$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 55.7 (C10); 81.3 (C12); 95.3 (C11); 112.7 (C16); 114.2 (C8); 114.7 (C4); 118.3 (C17); 125.3 (C7); 125.9, 126.5; 126.8 (C3, C5, C6 or C13); 132.1, 132.4 (C14, C15); 159.6 (C9).

**HRMS (CI):**  $M+H^+ = 378.02429$ ; calcd. For  $C_{19}H_{13}BrN_3O$  : 378.0243

\*\*\*\*\*

### 3-bromo-1-(4-methoxyphenyl)-5-(phenylethynyl)-1H-pyrazole



**Yield:** 55%

**Mol. Wt.:** 352.02g/mol.

**MP :** 95-96 °C

$C_{18}H_{13}BrN_2O$

**$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 3.86 (s, 3H, H10); 6.64 (s, 1H, H4); 6.98 (d,  $J^2 = 8.7$  Hz, 2H, H8); 7.33-7.44 (m, 5H, H14, H15 and H16), 7.66 (d,  $J^3 = 8.7$  Hz, 2H, H7).

**$^{13}C$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 55.7 (C10); 77.4 (C12); 97.3 (C11); 114.0, 114.1 (C4 and C8); 121.7 (C13); 125.2 (C7); 126.7, 126.9 (C3 and C5); 128.7 (C15); 129.5 (C16); 131.6 (C14); 132.7 (C6); 159.4 (C9).

**HRMS (CI):**  $M+H^+ = 353.2927$ ; calcd. For  $C_{18}H_{14}BrN_2O$  : 353.0290

## VII. PMP deprotection:

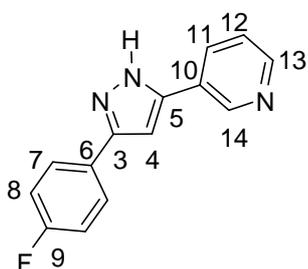
- **Synthesis of 3-[3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]pyridine: (371)**

The title compound was prepared according to a published procedure:<sup>178</sup> A stirred, cooled solution (ice bath) of PMP-protected pyrazole **363h** (0.2 mmol) in a mixture MeCN/H<sub>2</sub>O (4:1, 5 mL) was

<sup>178</sup> Butler, R. N.; Hanniffy, J. M.; Stephens, J. C.; Burke, L. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1354.

### Partie expérimentale du chapitre 3

treated dropwise with a cooled aqueous solution (3 mL) of ceric ammonium nitrate (1.0 mmol), and stirring was continued for 1 h at 0 °C and then 4 h at room temperature. The reaction mixture was then diluted with water (20 mL) and the organic solvent was removed under reduced pressure. The remaining aqueous solution was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 \* 20 mL). The combined organic extracts were washed with 1N HCl solution (2\*10 mL) then aqueous extracts was basified to pH = 10 with 1N NaOH solution. The aqueous solution was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*.



**Yield:** 56 %

**Mol. Wt. :** 239.0859 g/mol.

**MP:** 195-196 °C

C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>

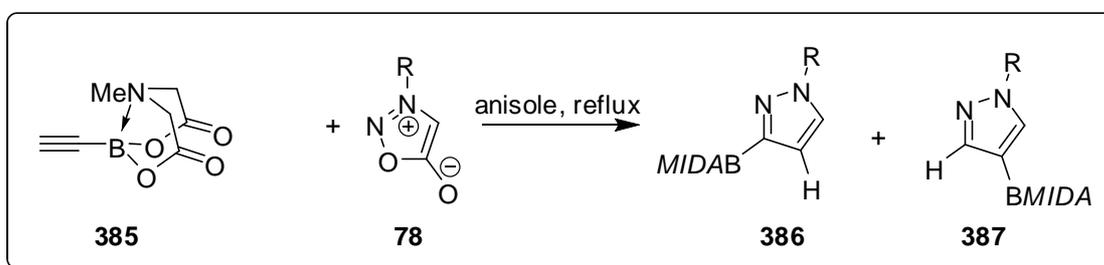
brown powder

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 6.82 (s, 1H, H4); 7.08-7.12 (m, 2H, H8); 7.32 (dd, *J*<sup>3</sup> = 7.8 Hz, *J*<sup>3</sup> = 4.8 Hz, 1H, H12), 7.64 (dd, *J*<sup>3</sup> = 8.8 Hz, *J*<sup>3</sup> = 5.3 Hz, 1H, H7), 8.03 (d, *J*<sup>3</sup> = 7.8 Hz, 1H, H11), 8.56 (d, *J*<sup>3</sup> = 3.5 Hz, 1H, H13), 9.01 (s, 1H, H14).

**<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 100.51 (C11); 116.22 (d, *J*<sup>2</sup> = 22.0 Hz, H8); 123.90 (C12); 126.72, 127.04 (C3, C5, C6 or C10), 127.58 (d, *J*<sup>3</sup> = 8.1 Hz, C7); 128.05 (C3, C5, C6 or C10), 133.06 (C11); 147.10 (C13); 149.23 (C14); 163.03 (d, *J*<sup>1</sup> = 248.7 Hz, C9).

**HRMS (CI):** MH<sup>+</sup>, 240.0937; calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>3</sub> : 240.0937.

### VIII. Synthesis of 3,4-bis(substituted)pyrazole:



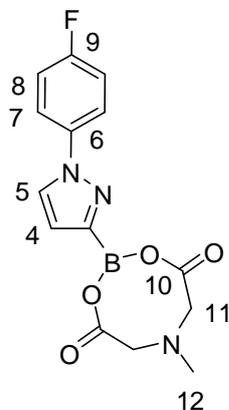
- **General procedure of 1,3-dipolar cycloaddition:**

A mixture of 1 equivalent of sydnone and 1 equivalent ethynyl MIDA boranate in anisole was refluxed overnight. The reaction mixture was then cooled and concentrated *in vacuo*. The residue was

### Partie expérimentale du chapitre 3

purified by column chromatography (silica gel, appropriate mixture of cyclohexane/AcOEt) to give in a first fraction 3-BMIDA-pyrazole and in a second fraction 4-BMIDApirazole.

#### 2-(1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione 386b



**Yield :** 41%

**Mol. Wt. :** 317,09 g/mol.

**MP :** >210°C

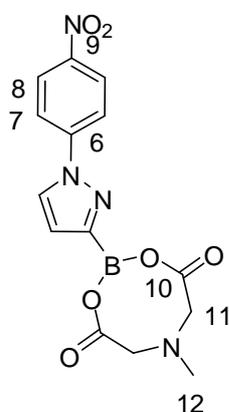
$C_{14}H_{13}BFN_3O_4$

Beige

$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ . 2.70 (s, 3H, H12), 3.93 (d,  $J$  = 17.2 Hz, 2H, H11), 4.17 (d,  $J$  = 17.2 Hz, 2H, H11), 6.64 (d, 1H, H4), 7.06-7.26 (m, 2H, H8), 7.57-7.62 (m, 2H, H8), 7.83 (d, 1H, H5).

\*\*\*\*\*

#### 6-methyl-2-(1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-yl)-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione 398c



**Yield:** 47%

**Mol. Wt.:** 344,09 g/mol.

**MP :** >210°C

$C_{14}H_{13}BN_4O_6$

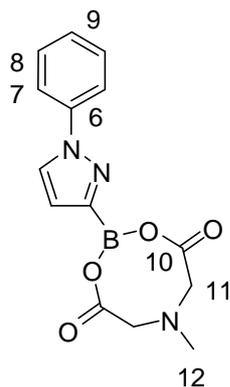
Beige

$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ . 2.63 (s, 3H, H12), 4.13 (d,  $J$  = 17.2 Hz, 2H, H11), 4.37 (d,  $J$  = 17.2 Hz, 2H, H11), 6.70 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, H4), 8.15 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H, H8), 8.37 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H, H8), 7.70 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, H5).

\*\*\*\*\*

#### 6-methyl-2-(1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-yl)-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione 389d

### Partie expérimentale du chapitre 3



**Yield:** 24%

**Mol. Wt.:** 344,09 g/mol.

**MP :** >210°C

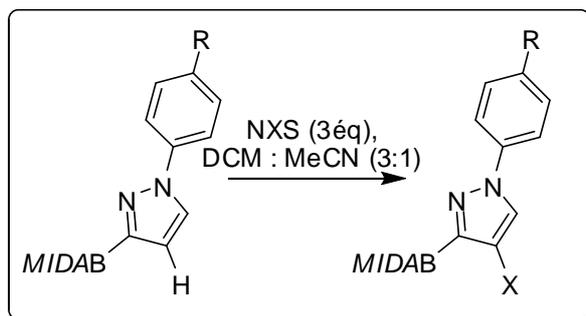
$C_{14}H_{13}BN_4O_6$

Beige

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):**  $\delta$ . 2.65 (s, 3H, H12), 4.10 (d,  $J = 17.1$  Hz, 2H, H11), 4.35 (d,  $J = 17.1$  Hz, 2H, H11), 6.58 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H4), 7.26-7.31 (m, 1H, H9), 7.45 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, H), 7.85 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, H), 8.44 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H5).

**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $DMSO-d_6$ ):**  $\delta$ . 47.3 (C12), 61.5 (C11), 111.6 (C4), 118.7 (C7), 126.2, 127.8 (C5,C9), 129.5 (C8), 139.8 (C3), 169.3 (C10).

**$^{11}B$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):**  $\delta$ . 10.64.

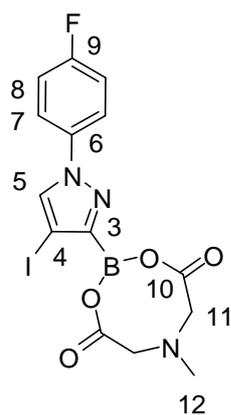


- **General procedure of halogenation:**

A solution of pyrazole (0.72 mmol) and *N*-halogenosuccinimide (0.79 mmol) in 5 mL MeCN : DCM (5:1) was left to stir at room temperature for 15h and then concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with AcOEt (10 mL) and washed with aqueous  $Na_2S_2O_3$  (10 mL) and 1N NaOH (10 mL). The aqueous layer was extracted with  $CH_2Cl_2$  (2 x 10 mL) and the combined organic layers were dried ( $MgSO_4$ ) and concentrated *in vacuo* to give the corresponding 4-halogenopyrazole.

#### 2-(4-iodo-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxaborocane-4,8-dione 388c

### Partie expérimentale du chapitre 3



**Yield :** 41%

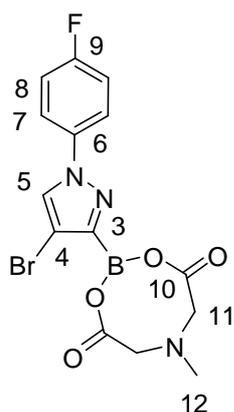
**Mol. Wt. :** 442.99 g/mol.

$C_{14}H_{12}BIFN_3O_4$

Beige

$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ . 2.63 (s, 3H; H12), 4.07 (d,  $J$  = Hz, 2H, H11), 4.39 (d,  $J$  = Hz, 2H, H11), 7.32-7.38 (m, 2H, H7), 7.85-7.91 (m, 2H, H8), 8.70 (s, 1H, H5).

### 2-(4-bromo-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione 388b



**Yield :** 41%

**Mol. Wt. :** 395,00 g/mol.

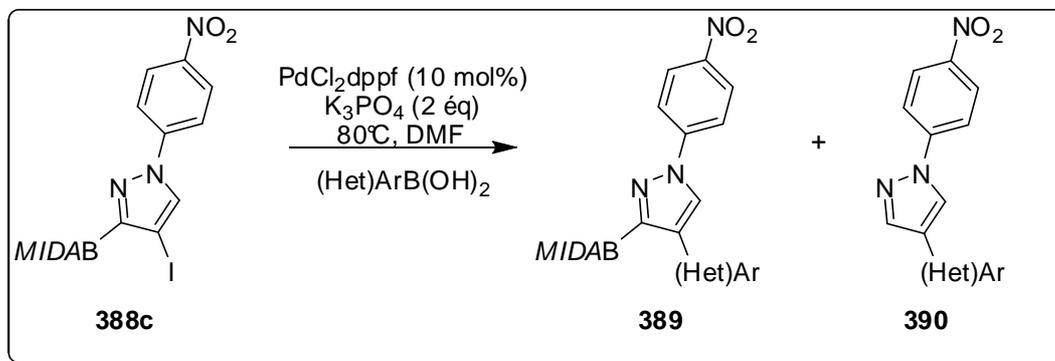
**MP :** >205°C

$C_{14}H_{12}BBrFN_3O_4$

Beige

$^1H$  NMR (300 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta$ . 2.93 (s, 3H; H12), 4.17 (d,  $J$  = Hz, 2H, H11), 4.38 (d,  $J$  = Hz, 2H, H11), 7.35-7.31 (m, 2H, H7), 7.87-7.91 (m, 2H, H8), 8.48 (s, 1H, H5).

$^{13}C$  NMR (400 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta$ . 48.3 (C12), 62.9 (C11), 101.7 (C4), 117.0 (d,  $J$  = Hz, C7), 121.7 (d,  $J$  = Hz, C8), 129.7 (C5), 137.3 (C3), 166.2 (d,  $J$  = Hz, C9), 169.0 (C10).

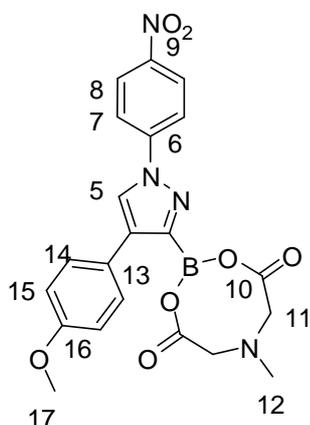


- **General procedure of C4 Suzuki cross-coupling: (389-a-e)**

### Partie expérimentale du chapitre 3

In a glass tube fitted with a Teflon screw seal, PdCl<sub>2</sub>ddpf (0.02 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.40 mmol) and the boronic acid (0.40 mmol) were added to a solution of the selected 4-iodopyrazole (0.20 mmol) in a degassed DMF (2 mL). The reactor was flushed with argon and the reaction mixture was left to stir at 80 °C until complete consumption of the starting material as judged by TLC. The reaction mixture was then diluted with water (20 mL) and extracted twice with AcOEt (2\* 20 ml). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel, appropriate mixture of cyclohexane/AcOEt) to afford the corresponding 4-substituted-pyrazole.

#### 2-(4-(4-methoxyphenyl)-1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxaborocane-4,8-dione 398<sup>a</sup>



**Yield:** 71 %

**Mol. Wt.:** 450.13 g/mol.

**MP :** >200 °C

C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>

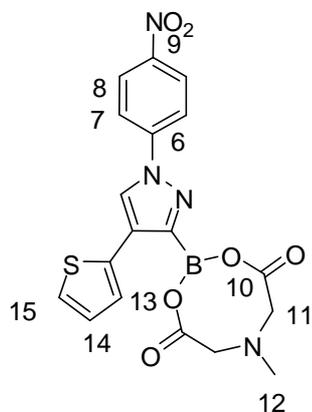
Yellow powder

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ. 2.70 (s, 3H, H12), 3.83 (s, 3H, H17), 3.85 (d, *J*<sup>2</sup> = 17.2 Hz, 2H, H11), 4.04 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H, H11), 6.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H14), 7.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H13), 8.01 (d, *J* = 9.3, H7), 8.31-8.34 (m, 3H, H5 + H8).

\*\*\*\*\*

### Partie expérimentale du chapitre 3

#### 6-methyl-2-(1-(4-nitrophenyl)-4-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione 389c



**Yield :** 63 %

**Mol. Wt. :** 426.08054 g/mol.

**MP :** >200 °C

$C_{18}H_{15}BN_4O_6S$

Yellow powder

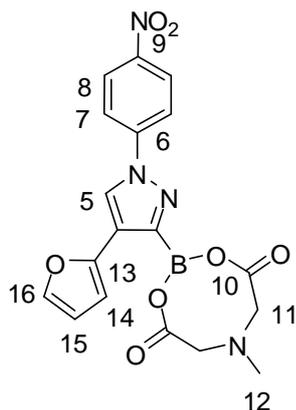
**$^1H$  NMR (400 MHz, (DMSO - $D_6$ )):**  $\delta$ . 2.67 (s, 3H, H12), 4.07 (d,  $J^2= 17.2$  Hz, 2H, H11), 4.37 (d,  $J^3= 17.2$  Hz, 2H, H11), 7.09 (dd,  $J^3= 5.1$  Hz,  $J^3= 3.8$  Hz, 1H, H14), 7.27 (dd,  $J^3= 3.5$  Hz,  $J^4= 1.0$  Hz, 1H, H13), 7.52 (dd,  $J^3= 5.0$  Hz,  $J^4= 1.0$  Hz 1H, H15), 8.20 (d,  $J^3= 9.3$  Hz, 2H, H7), 8.90 (d,  $J^3= 9.3$  Hz, 2H, H8), 8.96 (s, 1H, H5).

**$^{13}C$  NMR (400 MHz, (DMSO - $D_6$ )):**  $\delta$ . 46.9 C12, 61.5 C11, 118.7 C7, 123.6 , 125.4 C8, 125.5, 126.5, 127.6, 128.2 ,C5, C13, C14, C15, 133.8, 143.6, 144.9, 168.9 C10.

**HRMS (EI):**

\*\*\*\*\*

#### 2-(4-(furan-2-yl)-1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione 389d



**Yield:** 50 %

**Mol. Wt. :** 410.10 g/mol.

**MP:** >200 °C

$C_{18}H_{15}BN_4O_7$

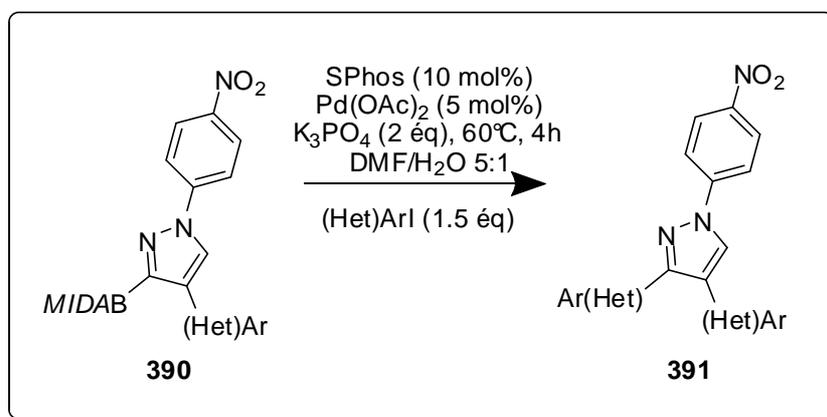
Yellow powder

**$^1H$  NMR (400 MHz, (DMSO - $D_6$ )):**  $\delta$ . 2.72 (s, 3H, H12), 4.16 (d,  $J= 17.2$  Hz, 2H, H11), 4.42 (d,  $J= 17.2$  Hz, 2H, H11), 6.55-6.58 (m, 1H, Har), 6.66-6.68 (m, 1H, Har), 6.64 (s, 1H, Har), 8.20 (d,  $J= 9.3$  Hz, 2H, H7), 8.39 (d,  $J= 9.3$  Hz, 2H, H8), 9.03 (s, 1H, H5).

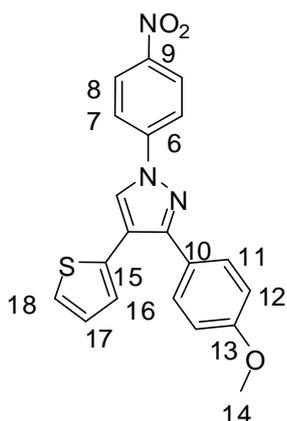
### Partie expérimentale du chapitre 3

- **General procedure of C3 Suzuki cross-coupling:**

In a glass tube fitted with a Teflon screw seal, SPhos (0.01 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.40 mmol) and the boronic acid (0.30 mmol) were added to a solution of the selected 4-iodopyrazole (0.20 mmol) in a degassed mixture of DMF / H<sub>2</sub>O (5:1) (2 mL). The reactor was flushed with argon and the reaction mixture was left to stir at 60 °C for 4 hours. The reaction mixture was then diluted with water (20 mL) and extracted twice with AcOEt (2\* 20 ml). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel, appropriate mixture of cyclohexane/AcOEt) to afford the corresponding 4-substituted-pyrazole.



#### 3-(4-methoxyphenyl)-1-(4-nitrophenyl)-4-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazole 391a



**Yield:** 55%

**Mol. Wt.:** 377,08g/mol.

**MP :** >200 °C

**C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S**

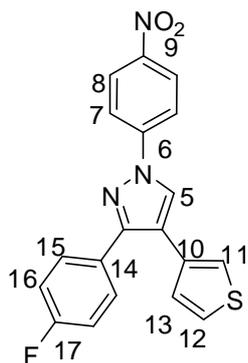
**Yellow powder**

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (DMSO -D<sub>6</sub>)):** δ. 3.84 (s, 3H, H14), 6.92-7.04 (m, 4H, Har), 7.26-7.30 (m, 1H, Har), 7.58 (d, *J*= 17.2 Hz, 2H, Har), 7.95 (d, *J*= 9.3 Hz, 2H, H7), 8.13 (s, 1H, H5), 8.35 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H, H8).

\*\*\*\*\*

**Partie expérimentale du chapitre 3**

**3-(4-fluorophenyl)-1-(4-nitrophenyl)-4-(thiophen-3-yl)-1H-pyrazole 391b**



**Yield:** 55%

**Mol. Wt.:** 365.06 g/mol.

**MP :** >200 °C

**C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S**

Yellow powder

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (DMSO -D<sub>6</sub>)):** δ. 7.02-7.20 (m, 4H, Har), 7.35-7.37 (m, 1H, Har), 7.58-7.52 (m, 2H, Har), 7.58 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H, Har), 7.95 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H7), 8.13 (s, 1H, H5), 8.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H9).

## *Partie 2*

### *Synthèse et valorisation de furopyridones*

## Partie 2 -Synthèse et valorisation de furopyridones :

### I. Introduction générale :

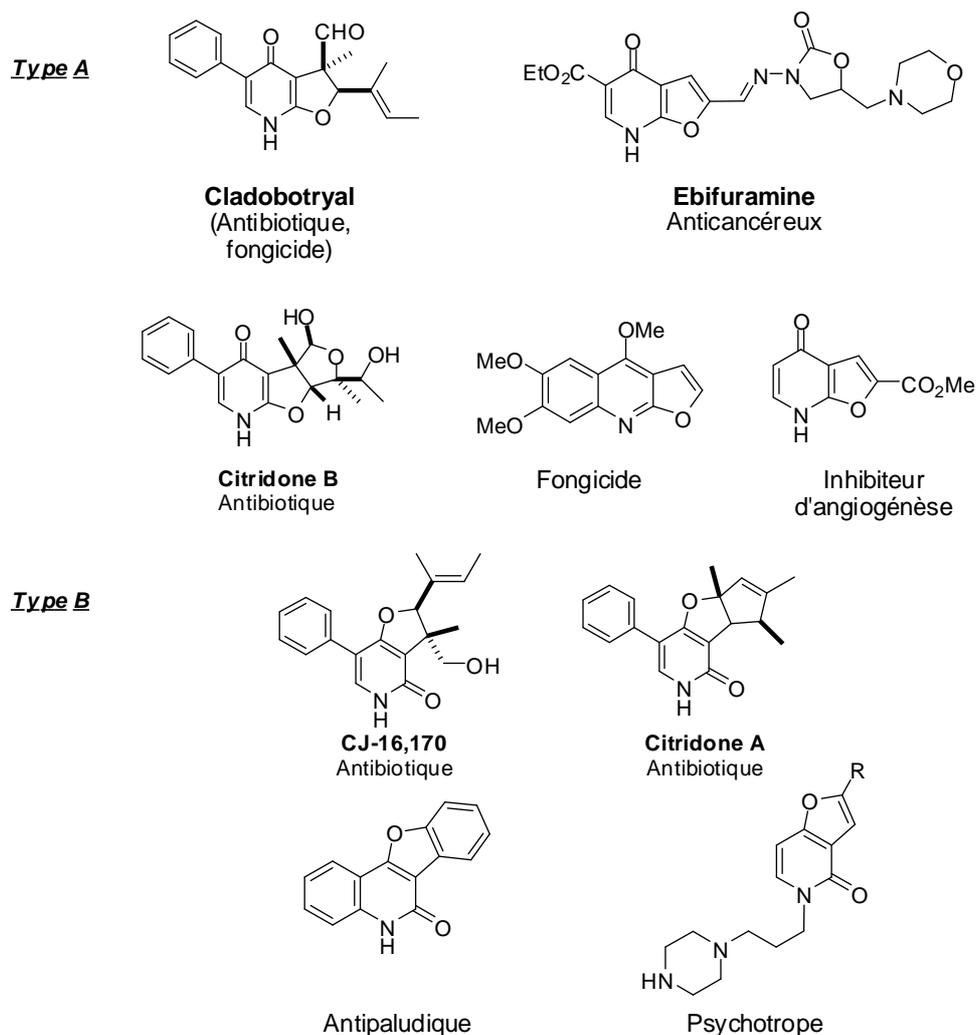
Le motif furopyridone est présent dans de nombreux composés naturels présentant des activités biologiques diverses et intéressantes (antifongiques, antibactériens...) (Figure1)<sup>179</sup>. Deux types de composés bicycliques fusionnés sont présents dans la nature : le motif furo[2,3-*b*]pyridin-4-one (type A) et le motif furo[3,2-*c*]pyridin-4-one (type B).

Parmi les furopyridones de type A, le Cladobotryal, isolé du champignon mycoparasite *cladobotrium varium* possède de bonnes activités fongicides.

---

<sup>179</sup> (a) T. Fukud, H. Tomoda, S. Omura *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 315. (b) T, Fukud, Y. Yamaguchi, R. Masuma, H. Tomoda, S. Omura *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 309. (c) S. Sakemi, J. Bordner, D. L. DeCosta, K. A. Dekker, H. Hirai, T. Inagaki, Y.-J. Kim, N. Kojima, J. C. Sims, Y. Sugie, A. Sugiura, J. A. Sutcliffe, K. Tachikawa, S. J. Truesdell, J. W. Wong, N. Yoshikawa, Y. Kojima *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 6.

**Partie 2 – Synthèse et valorisation de furopyridones**



**Figure 14**

Nous avons développé ces dernières années divers procédés d'hétéroannélation d'alcynylpyridones (II) et (III) permettant d'accéder rapidement à un grand nombre d'analogues possédant les motifs furo[2,3-*b*]pyridin-4-one (type A), furo[3,2-*c*]pyridin-4-one (type B) et furo[3,2-*c*]pyridin-6-one (type C), dans le but d'évaluer leurs activités biologiques. La stratégie employée est basée sur l'utilisation de 4-alkoxy-2-pyridones diversement halogénées (I) comme « scaffolds » sur lesquelles on réalise des couplages de Sonogashira suivis de cyclisations électrophiles ou anioniques pour accéder aux trois furopyridones régioisomères (*vide infra*) (Schéma 179).

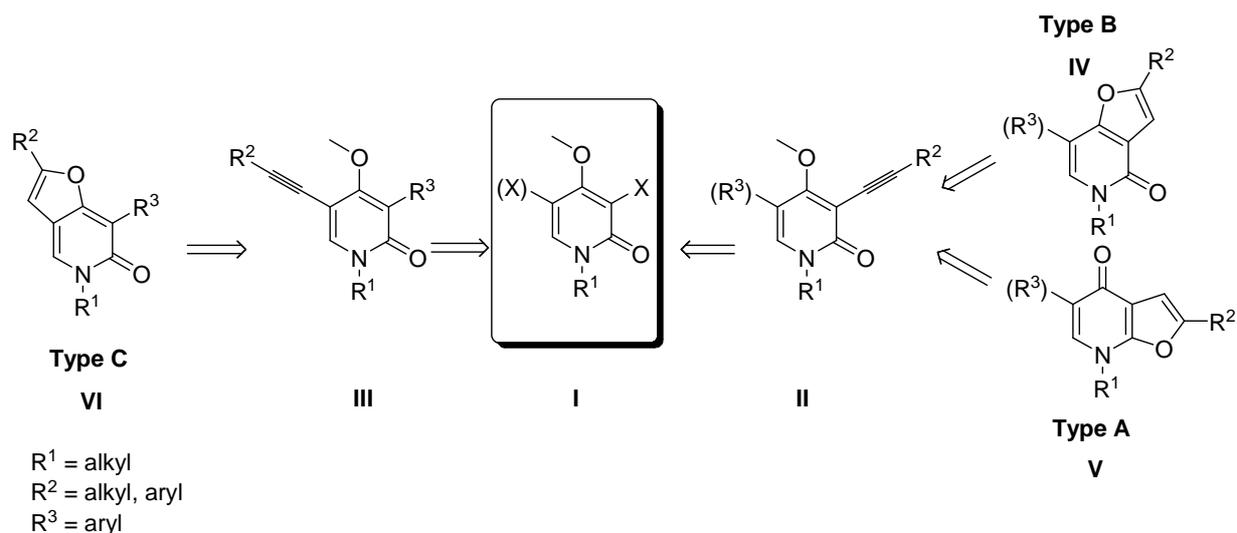


Schéma 179

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes particulièrement intéressés à la diversification des dérivés furaniques de type C *via* la formation de 2-halogéno-pyridines (VII). Ces dernières pourraient être ensuite fonctionnalisées au moyen de réactions de couplage pallado-catalysées, et notamment des couplages de type Buchwald permettraient d'accéder à une série d'aminofuropyridines (VIII) destinées à être testées en tant qu'inhibiteurs de kinases (Schéma 180). Au préalable, nous souhaitons optimiser le procédé de synthèse des furo[3,2,c]pyridones (VI) qui n'était pas adapté à la préparation rapide et performante de chimiothèques.

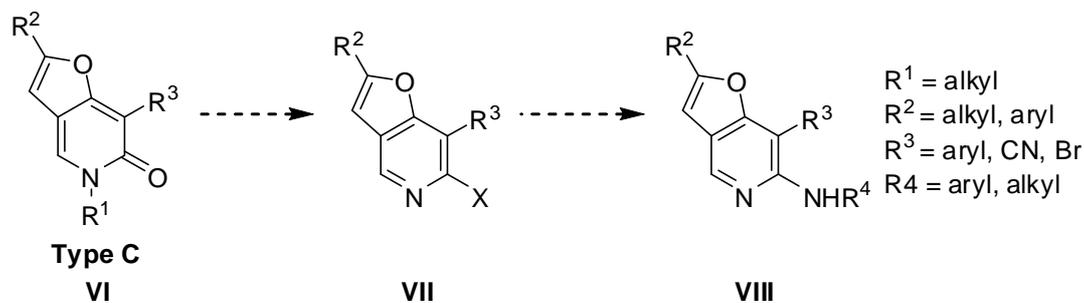


Schéma 180

Avant d'exposer les résultats obtenus dans le cadre de ce projet, nous proposerons un bilan des travaux précédemment réalisés au laboratoire.

## II. Travaux précédents du laboratoire :

### II.1. Synthèse et application des 3-alcynyl-4-alcoxy-pyridin-2-ones à la formation des furo[2,3-*b*]pyridin-4-ones et des furo[3,2-*c*]pyridin-4-ones:

➤ Réactivité des 3-alcynyl-4-alcoxy-pyridones vis-à-vis d'espèces électrophiles

Au début des années 2000, notre laboratoire a initié un projet de valorisation de *N*-alkyl-4-alcoxy-pyridin-2-ones **392** visant la synthèse d'analogues simplifiés de produits naturels d'intérêts biologiques, notamment de type furo[2,3-*b*]pyridin-4-one **395** (analogues du Cladobotryal). Dans ce but, les *N*-alkyl-4-alcoxy-pyridin-2-ones **392** ont été converties en 3-alcynyl-pyridin-2-ones **394** correspondantes en deux étapes, *via* une réaction de C3-iodation suivie d'un couplage de Sonogashira (Schéma 181). Ces dernières ont ensuite été mises en jeu dans diverses réactions de cyclisation électrophiles dans le but d'accéder à des furopyridones **395** diversement fonctionnalisées en position 3 du noyau furanique.

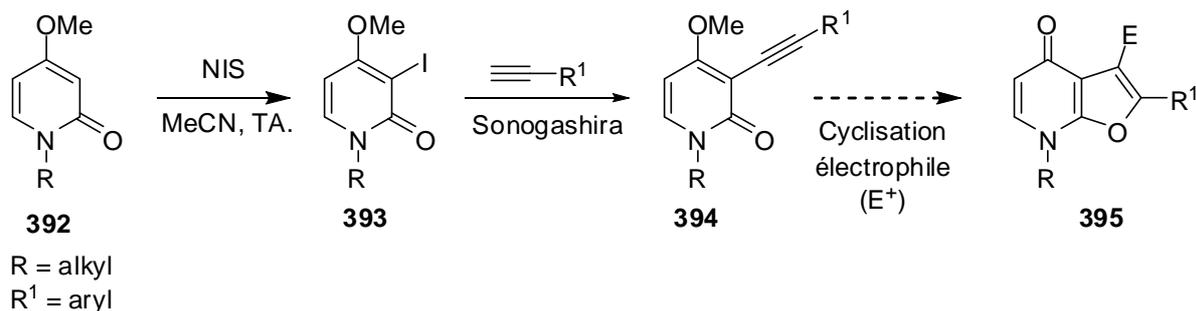


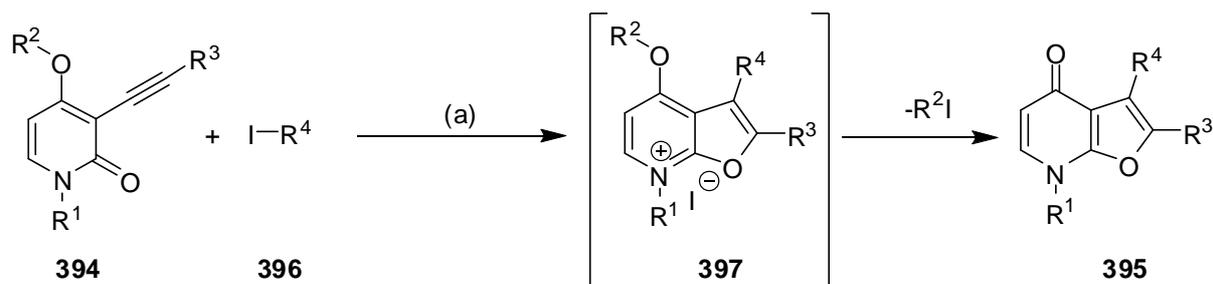
Schéma 181

▪ Mise en jeu d'un complexe organopalladié :

Emmanuel Bossharth<sup>180</sup> (thèse soutenue en octobre 2003) a développé des réactions de cyclopalladation à partir de pyridones acétyléniques *N*-alkylées **394** permettant d'accéder aux furo[2,3-*b*]pyridones **395** (Schéma 182).

<sup>180</sup> E. Bossharth, P. Desbordes, N. Monteiro, G. Balme, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2441.

## Partie 2 – Synthèse et valorisation de furopyridones



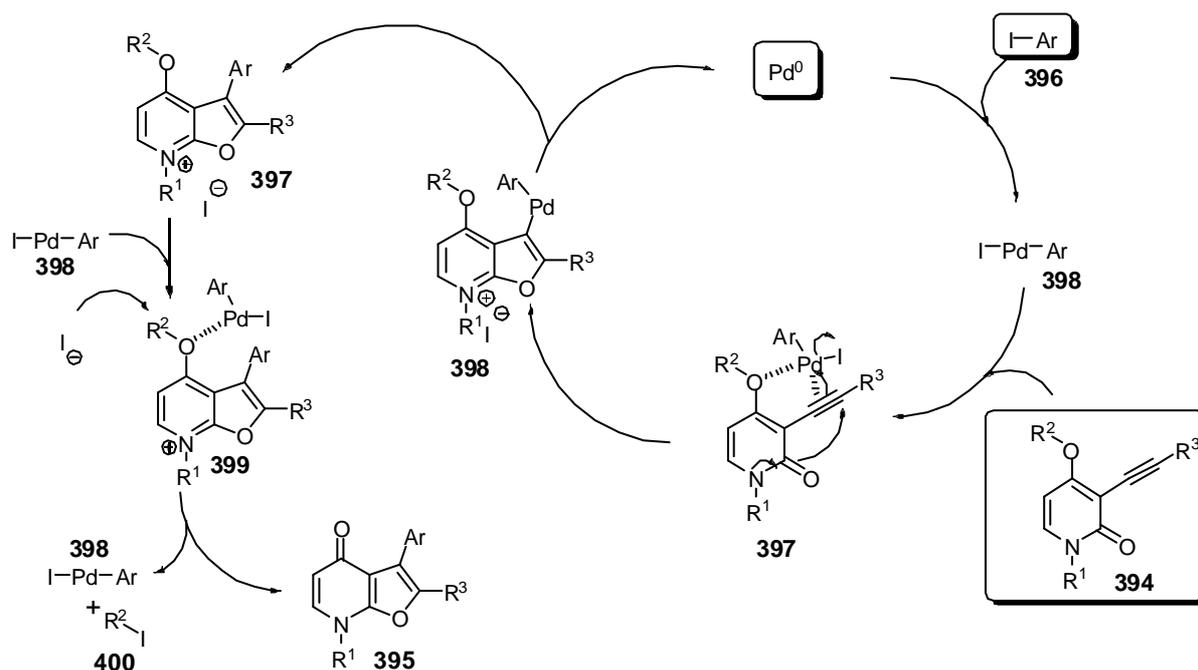
Pour R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Bn, R<sup>3</sup> = *p*-MeO<sub>2</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 avec R<sup>4</sup> = *p*-MeO<sub>2</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> : 50% ; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> : 40% ; *m*-CF<sub>3</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> : 64% ; *p*-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> : 24%

Pour R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = *p*-MeO<sub>2</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> et R<sup>4</sup> = *p*-MeO<sub>2</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> : 70%

Pour R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Bn, R<sup>3</sup> = *p*-MeO<sub>2</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> et R<sup>4</sup> = *p*-MeO<sub>2</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> : 38%

### Schéma 182

Le mécanisme probable de cette réaction est décrit dans le schéma suivant :



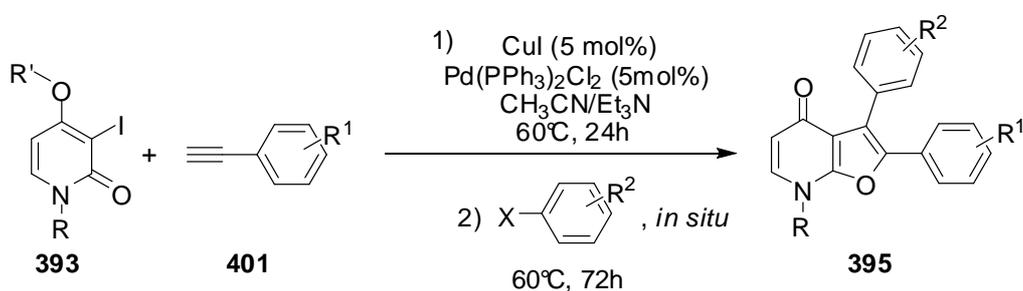
### Schéma 183

L'addition oxydante de l'halogénure **396** sur le catalyseur Pd<sup>0</sup> génère un complexe σ-arylpd<sup>II</sup>X **398** qui active, par coordination, la triple liaison de la pyridone acétylénique **394** en vue de l'attaque nucléophile de l'amide. La complexation du métal sur le groupe *o*-alcoxy pourrait contribuer à stabiliser l'intermédiaire **397** et facilite la cyclisation pour donner le furopyridinium palladié **398**. L'élimination réductrice libère le produit de cyclisation **397** et recycle le catalyseur. Enfin, le

## Partie 2 – Synthèse et valorisation de furopyridones

furopyridinium **397** complexé par l'espèce organopalladiée (intermédiaire **399**) induit une attaque nucléophile du contre-ion sur le groupe protecteur de la fonction alcoxy ( $R^2$ ) pour donner la furopyridone **395** et relarguer l'halogénure d'alkyle **400**.

Cette même réaction a été reprise pour réaliser une réaction multicomposant séquentielle à partir des pyridones iodées (Schéma 184). Dans un premier temps, une 3-iodopyridone **393** réagit avec un alcyne **401** dans des conditions classiques de Sonogashira. Lorsque cette première réaction est terminée, un halogénure est ajouté au milieu réactionnel conduisant à la réaction précédente de cyclopalladation sur la pyridone acétylénique formée *in situ*. La réaction est séquentielle puisque le dérivé halogéné est ajouté après 24h de réaction pour éviter une réaction secondaire évidente entre ce dernier et le dérivé acétylénique.



Ajout de l'halogénure au bout de 24h pour éviter la réaction secondaire :

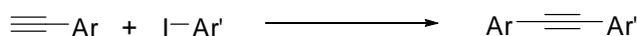


Schéma 184

Cette méthode de formation des furo[2,3-*b*]pyridones a été récemment reprise par Martin et collaborateurs.<sup>181</sup> Ces derniers utilisent cette méthode pour atteindre des dérivés de type 4-aminofuropyridines **402**, connus comme inhibiteurs de kinases ou possédant des propriétés anti-inflammatoires. Lors de ces synthèses, les auteurs ont obtenu de nombreuses furopyridones de type **395** de structure identique à celles synthétisées dans notre groupe (Schéma 185).

<sup>181</sup> (a) J. J. Nunes, M. W. Martin, R. White, D. McGowan, J. E. Bemis, F. Kayser, J. Fu, J. Liu, X. Y. Jiao *US Pat. Appl.*, **2006**, 69p., US 2006046977, (b) M. W. Martin, J. Newcomb, J. J. Nunes, J. E. Bemis, D. C. McGowan, R. D. White, J. L. Buchanan, E. F. DiMauro, C. Boucher, T. Faust, F. Hsieh, X. Huang, J. H. Lee, S. Schneider, S. M. Turci, X. Zhu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 2299.

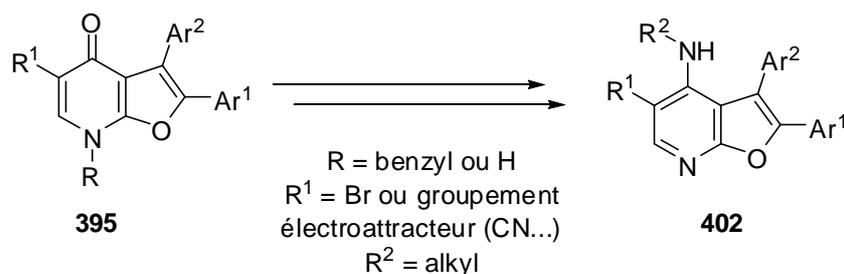


Schéma 185

▪ **Mise en jeu d'une espèce iodonium :**

Isabelle Aillaud (stage Master 2 en 2005) et David Conreux (thèse soutenue en 2007)<sup>182</sup> ont développé une réaction d'iodocyclisation permettant de synthétiser les iodofuro[2,3-*b*]pyridin-4-ones à partir des mêmes 3-alkynylpyridin-2-ones **394**. Une première étape de cyclisation réalisée en présence de diiode conduit aux triiodures de 3-iodofuropyridinium **403**, lesquels sont directement traités *in situ* par un excès d'iodure de sodium qui va réaliser la déméthylation de ces intermédiaires pour conduire aux 3-iodofuropyridones **404** désirées. Ces dernières ont ensuite été engagées dans des réactions de couplages pallado-catalysées de type Sonogashira ou Suzuki (Schéma 186). Cette méthode s'est avérée complémentaire de l'approche précédente, basée sur les réactions de cyclisation pallado-catalysées, dans le sens où ces dernières ne permettaient pas d'introduire de manière efficace des groupements aryliques riches en électrons sur la position 3 du noyau furanique.

<sup>182</sup> I. Aillaud, E. Bossharth, D. Conreux, P. Desbordes, N. Monteiro, G. Balme, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1113.

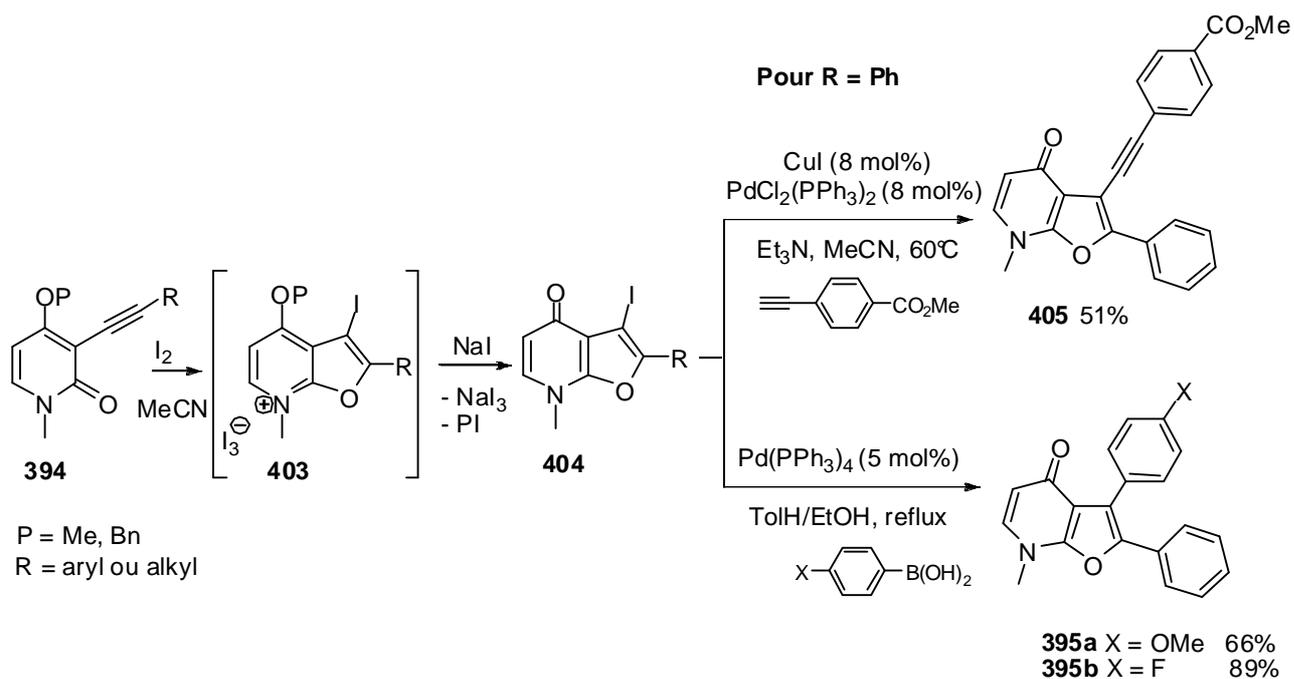


Schéma 186

Un mécanisme plausible de la réaction d'iodocyclisation passerait par l'activation de la triple liaison via la coordination de I<sup>+</sup>, suivie d'une attaque intramoléculaire de l'oxygène de la fonction amide pour donner le furopyridinium **403**. L'ajout d'iodure de sodium en fin de réaction permet la déméthylation du groupement méthoxy par une réaction de type S<sub>N</sub>2 pour donner la furopyridone **404** désirée (Schéma 187).

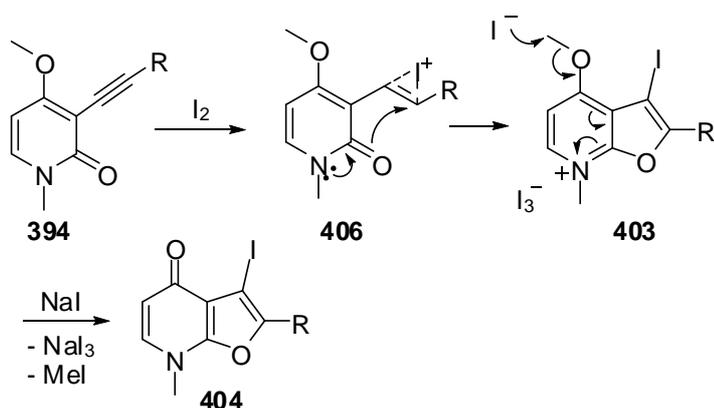


Schéma 187

- **Mise en jeu d'un acide de Brønsted**

Emmanuel Bossharth a étudié les réactions de cyclisation des pyridones acétyléniques en milieu acide.<sup>183</sup> En effet, les 3-alcynyl-4-benzyloxy-pyridin-2-ones subissent, au reflux de l'acide

<sup>183</sup> E. Bossharth, P. Desbordes, N. Monteiro, G. Balme, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 614.

## Partie 2 – Synthèse et valorisation de furopyridones

acétique, une réaction de 5-*endo*-hétéroannélation pour former un furopyridinium intermédiaire **408** qui est ensuite déalkylé *in situ* pour donner la furo[2,3-*b*]pyridin-4(7*H*)-one **409** correspondante (Schéma 188).

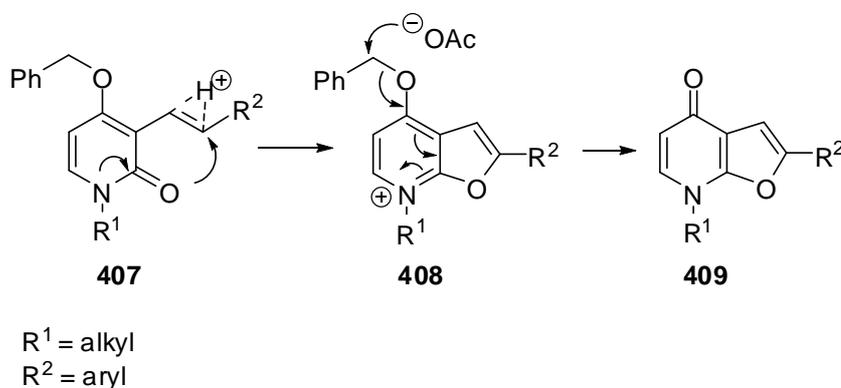


Schéma 188

Une étude a montré que les 4-méthoxy-pyridones **394** analogues ne permettaient pas d'obtenir de façon efficace ces mêmes furopyridinones en raison du caractère moins labile du groupement méthyle par rapport au benzyle. On isole dans ces cas les sels de pyridinium **410** (Schéma 189).

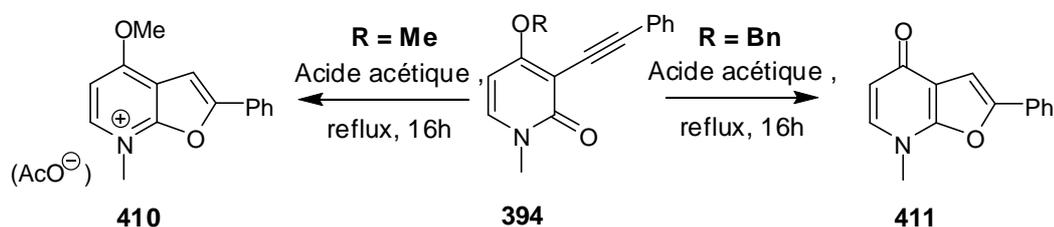


Schéma 189

### II.2. Application à la cyclisation des 3-alcynyl-5-arylpnyridones

Afin de se rapprocher un peu plus de la structure du Cladobotryal, une méthode d'introduction de groupements aryliques en position C5 du noyau pyridone a été développée. Celle-ci consiste dans un premier temps à réaliser la diiodation du noyau pyridone en position 3 et 5 à l'aide d'une espèce iodonium super électrophile **416** (le trifluoroacétate d'iode) généré *in situ* à partir de NIS et d'une quantité catalytique de TFA.<sup>184</sup> Dans un deuxième temps, il a été montré qu'il était possible de réaliser des couplages de Suzuki sélectifs de la position C5, le second atome d'iode pouvant être alors utilisé pour l'introduction du groupement acétylénique.<sup>185</sup> Les 3-alcynyl-5-arylpnyridones **414** ainsi

<sup>184</sup>(a) : A. S. Castanet, F. Colobert, P. E. Broutin *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 5047. (b) : G. Olah, Q. Wang, G. Sandford, G. Prakash *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3194.

<sup>185</sup> D. Conreux, E. Bossharth, N. Monteiro, P. Desbordes, J. P. Vors, G. Balme *Org. Lett.*, **2007**, 9, 271.

## Partie 2 – Synthèse et valorisation de furopyridones

obtenues ont ensuite été engagées avec succès dans les réactions de cyclofonctionnalisation décrites précédemment pour accéder à diverses arylfuropyridones **415** en tant qu'analogues simplifiés du Cladobotryal (Schéma 190).<sup>186</sup>

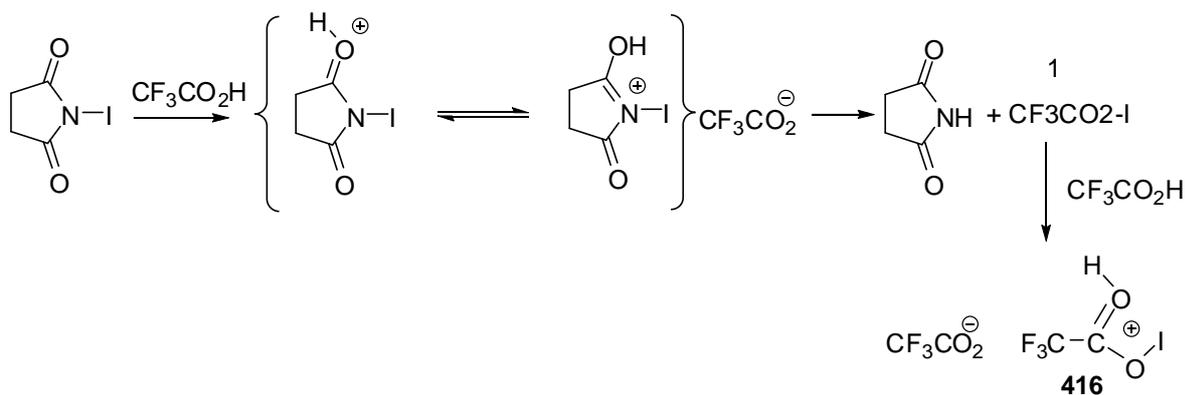
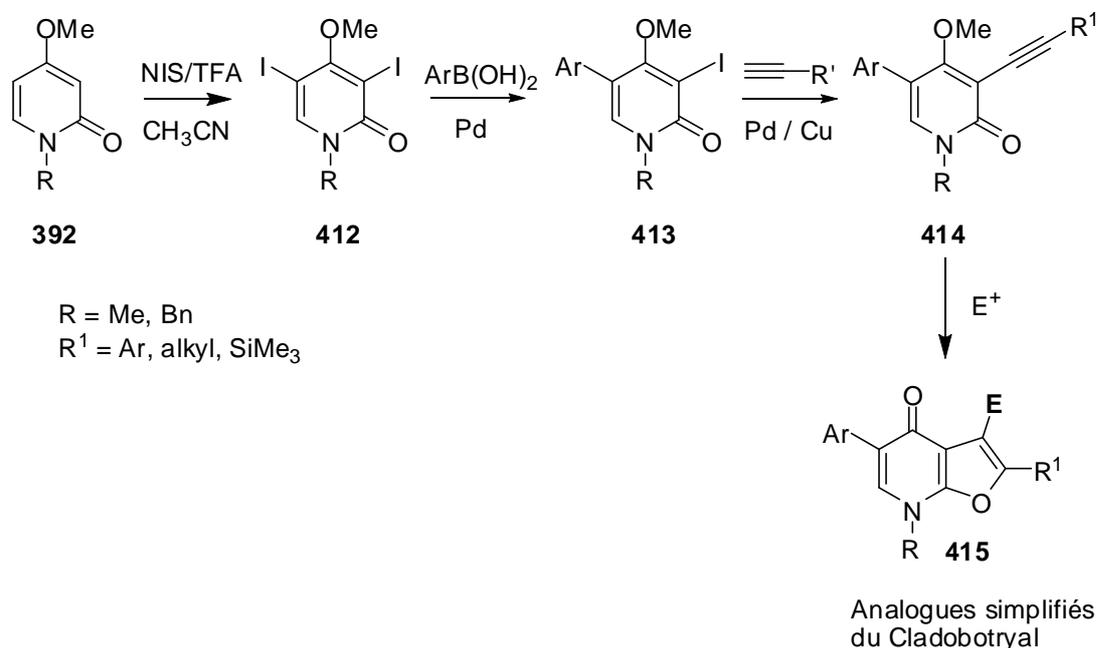


Schéma 190

Lors de la mise au point des couplages de Sonogashira, David Conreux avait observé la formation de furo[3,2-c]pyridin-4-ones **417** comme produits secondaires des réactions de couplage lorsque les temps de réaction étaient prolongés au delà de ceux nécessaires pour l'obtention d'une conversion complète du produit de départ. Cette observation a ouvert une voie d'accès intéressante à des analogues simplifiés de produits naturels tels que le **CJ-16,170** ou la **Citridone A** (Schéma 191).<sup>187</sup> En effet, après optimisation des conditions réactionnelles, ces furopyridones ont pu être obtenues avec de bons rendements.

<sup>186</sup> D. Conreux, P. Desbordes, N. Monteiro, G. Balme résultats non publiés.

<sup>187</sup> D. Conreux, S. Belot, P. Desbordes, N. Monteiro, G. Balme *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8619.

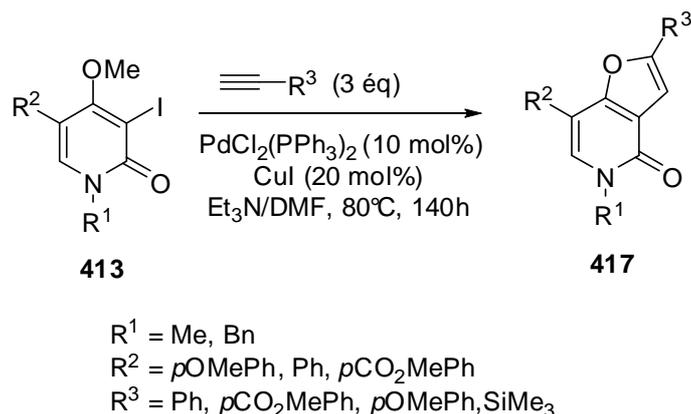


Schéma 191

Le mécanisme supposé (Schéma 192) passe par une déalkylation de la 4-méthoxy-pyridone de départ par un processus de type  $\text{S}_{\text{N}}2$  impliquant la triéthylamine et conduisant à la formation d'un énolate d'ammonium **418**. Ce dernier subit alors une réaction de cyclisation anionique pour former, après hydrolyse, la furopyridone **417**.

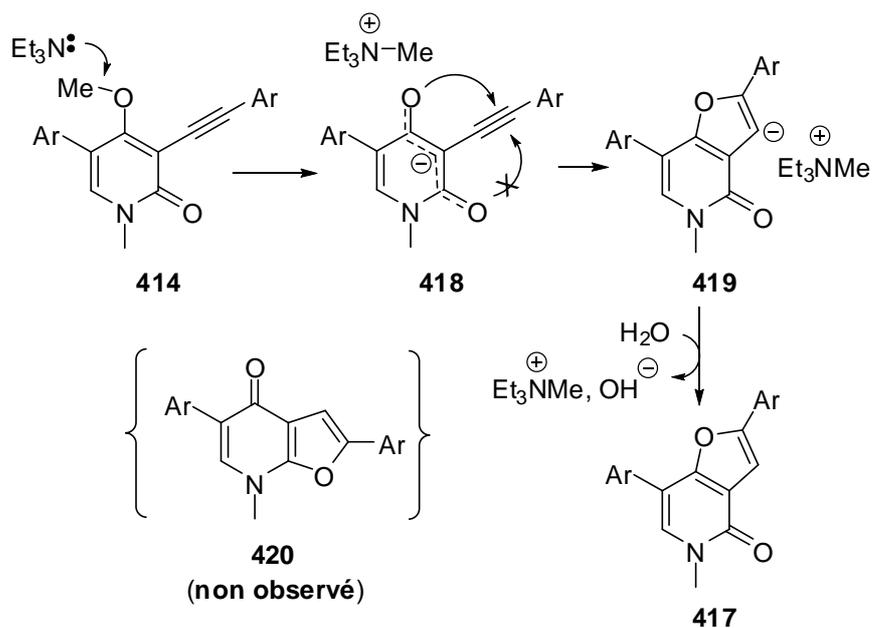


Schéma 192

Néanmoins, cette réaction tandem de couplage/déméthylation/annélation souffre de certaines limitations : le temps de réaction est relativement long, de l'ordre de 5 à 6 jours ; la charge en alcyne et en catalyseurs est importante. Nous avons de plus observé que cette réaction était inefficace dans le cas de pyridones non substituées en position C5 (Schéma 193).

## Partie 2 – Synthèse et valorisation de furopyridones

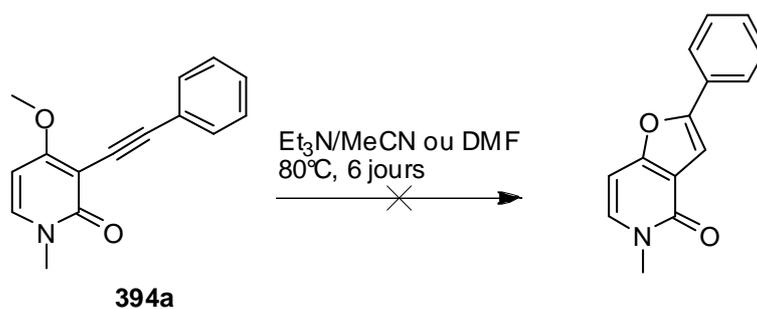


Schéma 193

L'application de ce procédé aux 3-aryl-5-iodopyridones **421** a également fait l'objet d'une étude préliminaire visant l'élaboration du motif furo[3,2-c]pyridin-6-one **422** qui n'était pas encore documenté (Schéma 194).

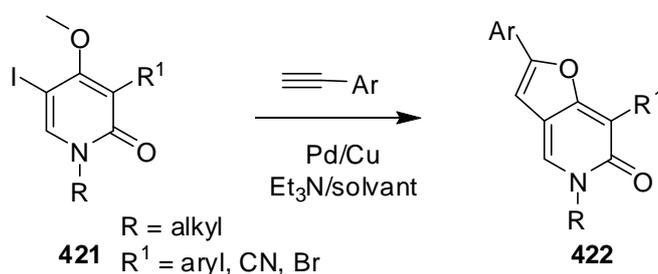


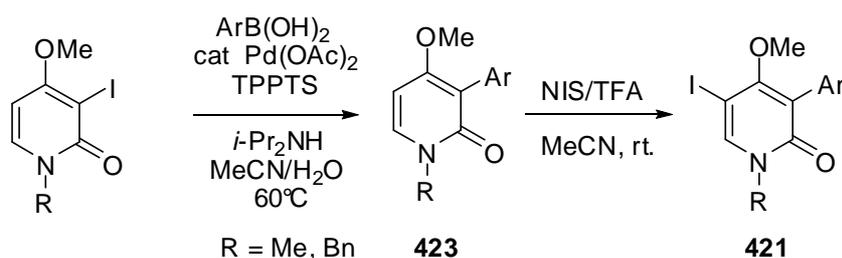
Schéma 194

Toutefois, les conditions réactionnelles développées précédemment n'ont pas permis dans ce cas d'obtenir des résultats satisfaisants. Dans l'optique d'une utilisation de ces furopyridones comme précurseurs d'aminofuropyridines, il a été décidé d'entreprendre un travail d'optimisation de ce procédé basé sur l'utilisation de la technologie micro-ondes. Les résultats de cette étude sont développés dans la partie suivante.

### III. Synthèse et utilisation des furo[3,2-c]pyridin-6-ones :

#### III.1. Synthèse des furo[3,2-c]pyridin-6-ones : apport de la technologie micro-ondes :

Les précurseurs de type 3-aryl-5-iodopyridones sont obtenus en deux étapes à partir des 3-iodopyridones correspondantes (Tableau 30).

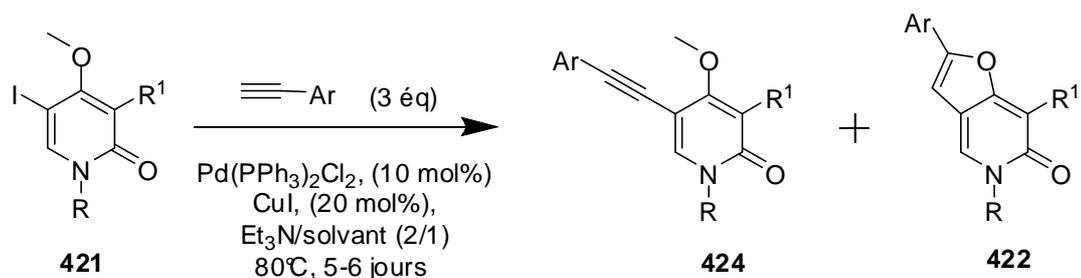


Entrée	R =	Acide boronique	Rendement	Rendement
		Ar =	423	421
1	Me	<i>p</i> -MeOPh	89% -423a	95% -421a
2	Me	Ph	82% -423b	74% -421b
3	Me	<i>p</i> -CO <sub>2</sub> EtPh	90% -423c	52% -421c
4	Me	<i>m</i> -CF <sub>3</sub> Ph	87% -423d	92% -421d
5	Bn	<i>p</i> -CO <sub>2</sub> EtPh	88% -423e	98% -421e

Tableau 30

Les premiers essais réalisés par David Conreaux utilisant les conditions précédemment mises au point pour le couplage/cyclisation des 3-iodopyridones (3 équivalents d'alcyne, 10 mol% de  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , 20 mol% de  $\text{CuI}$ ,  $\text{NEt}_3/\text{MeCN}$  (2/1) ou  $\text{NEt}_3/\text{DMF}$  (2/1),  $80^\circ\text{C}$ , 5 à 6 jours) ont conduit à des conversions généralement incomplètes des produits de couplage 424 en furo[3,2-c]pyrid-6-ones 422 (Tableau 31).

**Partie 2 – Synthèse et valorisation de furopyridones**



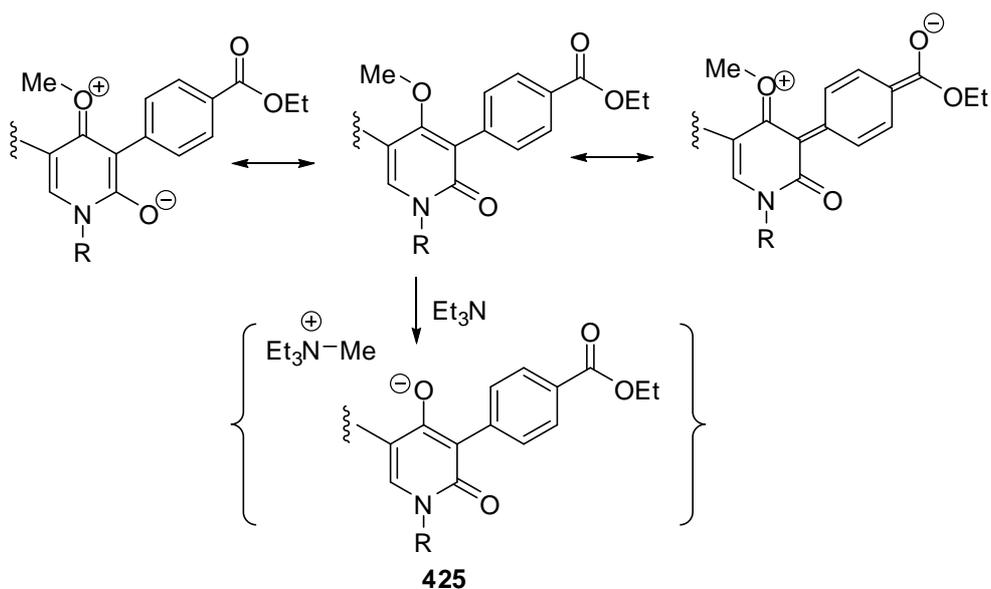
	R <sup>1</sup>	Ar	R	Solvant	Rendement en 424 (%)	Rendement en 422 (%)
1	<i>p</i> -OMePh	Ph	Me	DMF	74% - <b>424a</b>	20% - <b>422a</b>
2	<i>p</i> -CO <sub>2</sub> EtPh	Ph	Bn	DMF	18% - <b>424b</b>	78% - <b>422b</b>
3	Ph	Ph	Me	MeCN	38% - <b>424c</b>	60% - <b>422c</b>
4	<i>m</i> -CF <sub>3</sub> Ph	Ph	Me	DMF	-	68% - <b>422d</b>
5	<i>p</i> -OMePh	<i>p</i> -OMePh	Me	DMF	70% - <b>424e</b>	27% - <b>422e</b>
6	<i>p</i> -OMePh	<i>p</i> -CO <sub>2</sub> MePh	Me	DMF	43% - <b>424f</b>	33% - <b>422f</b>
7	<i>p</i> -CO <sub>2</sub> MePh	<i>p</i> -OMePh	Bn	DMF	28% - <b>424g</b>	61% - <b>422g</b>
8	<i>p</i> -CO <sub>2</sub> EtPh	<i>p</i> -CO <sub>2</sub> MePh	Bn	DMF	19% - <b>424h</b>	77% - <b>422h</b>
9	Br	Ph	Me	DMF	-	42% - <b>422i</b>
10	CN	Ph	Me	DMF	-	87% - <b>422j</b>

**Tableau 31**

Lorsque la pyridone porte en position 3 un groupement aryle ayant un substituant électrodonneur, les rendements en produits cyclisés sont faibles et compris entre 20 et 33% (Tableau 31, Entrées 1, 5 et 6). Cependant, en présence de groupements électroattracteurs, les rendements sont bons à excellents (Tableau 31, Entrées 2, 4, 7 et 8). Cette différence de réactivité peut être attribuée au caractère labile accru du groupement méthyle partant lorsque le groupement arylique est pauvre en électrons et conduit donc à un énolate de triéthylamonium **425** stabilisé (Schéma 195)

Dans le cas d'une 3-bromo-5-iodopyridone, le rendement de la réaction n'est que de 42% (Tableau 31, Entrée 9). En outre, on ne récupère pas de produit de couplage, ce qui laisse supposer que le produit se dégrade dans le milieu réactionnel. De plus, avec un groupement attracteur non aromatique comme un groupement cyano, le produit cyclisé est également obtenu avec un excellent rendement de 87% (Tableau 31, Entrée 10).

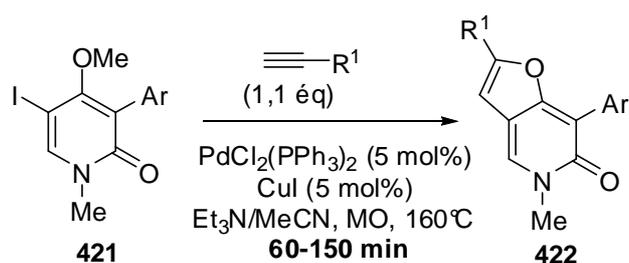
## Partie 2 – Synthèse et valorisation de furopyridones



**Schéma 195**

Notre premier objectif était donc de rendre ces réactions plus performantes et de diminuer les charges en catalyseurs et en dérivés acétyléniques. Dans ce but, nous avons répété ces diverses réactions en utilisant un chauffage par irradiation micro-ondes, ce qui a permis de ramener la charge de palladium et de cuivre à 5 mol% et de diminuer la quantité d'alcyne à 1,1 équivalents (Tableau 32). Le temps de réaction a également pu être abaissé à un maximum de 2 h (au lieu des 5 à 6 jours). Le DMF a été substitué par l'acétonitrile pour des raisons de commodité. Dans ces conditions, les réactions se sont avérées complètes et de bons rendements ont été obtenus quel que soit le mode de substitution de la pyridone en position 3.

Partie 2 – Synthèse et valorisation de furopyridones



Entrée	Iodopyridone Ar	Alcyne : R <sup>1</sup>	Chauffage conventionnel <sup>(a)</sup>	Chauffage micro-ondes <sup>(b)</sup>	
			Rendement (%)	Temps	Rendement
1	<i>p</i> -OMePh	Ph	20-(74)	150 min	80%- <b>422a</b>
2	<i>m</i> -CF <sub>3</sub> Ph	Ph	68	60 min	94%- <b>422d</b>
3	<i>p</i> -OMePh	<i>p</i> OMePh	27-(70)	150 min	73%- <b>422e</b>
4	<i>p</i> -OMePh	<i>p</i> COOMePh	33-(43)	150 min	93%- <b>422f</b>
5	<i>p</i> -COOMePh	<i>p</i> -MeOPh	-	60 min	78%- <b>422k</b>
6	<i>m</i> -CF <sub>3</sub> Ph	<i>n</i> -Bu	-	120 min	66%- <b>422l</b> <sup>(c)</sup>
7	CN	Ph	87	45 min	84%- <b>422j</b>
8	CN	<i>n</i> -Bu	-	60 min	48%- <b>422m</b> <sup>(c)</sup>

Tableau 32

(a) : réactions réalisées dans le DMF en 5-6 jours, les rendements entre parenthèses sont ceux des produits couplés non cyclisés (résultats extraits du Tableau 31).

(b) : réactions réalisées dans l'acétonitrile.

(c) : 3 équivalents d'hexyne sont nécessaires.

Conformément aux résultats obtenus dans le cas d'un chauffage conventionnel, les pyridones porteuses d'un groupement aryle électrodonneur réagissent plus lentement mais donnent cependant de bons résultats avec des temps de réactions raisonnables (Tableau 32, Entrées 1, 3, 4). Il est à noter que la mise en jeu d'hexyne comme partenaire de couplage donne un moins bon rendement et nécessite 3 équivalents de cet alcyne (Tableau 32, Entrées 6 et 8).

### III.2. Application à la synthèse d'aminofuropyridines:

Récemment, Martin et collaborateurs<sup>181</sup> ont utilisé les réactions de cyclisation développées au sein de notre laboratoire pour atteindre des dérivés de type 4-aminofuranopyridines **402**, connus comme inhibiteurs de kinases ou possédant des propriétés anti-inflammatoires (Schéma 196).

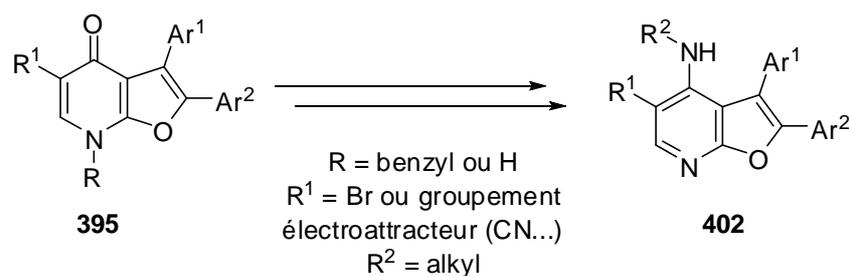


Schéma 196

Nous souhaitons donc appliquer le même type de stratégie à nos dérivés furo[3,2-c]pyridin-6-one et ainsi synthétiser des 6-aminofuro[3,2-c]pyridines afin d'évaluer leurs activités biologiques (Schéma 197). La stratégie envisagée passerait par une première étape d'halogénéation suivie d'un couplage pallado-catalysé de type Buchwald-Hartwig.

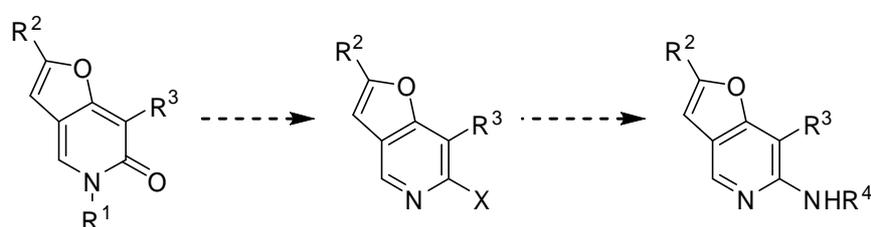


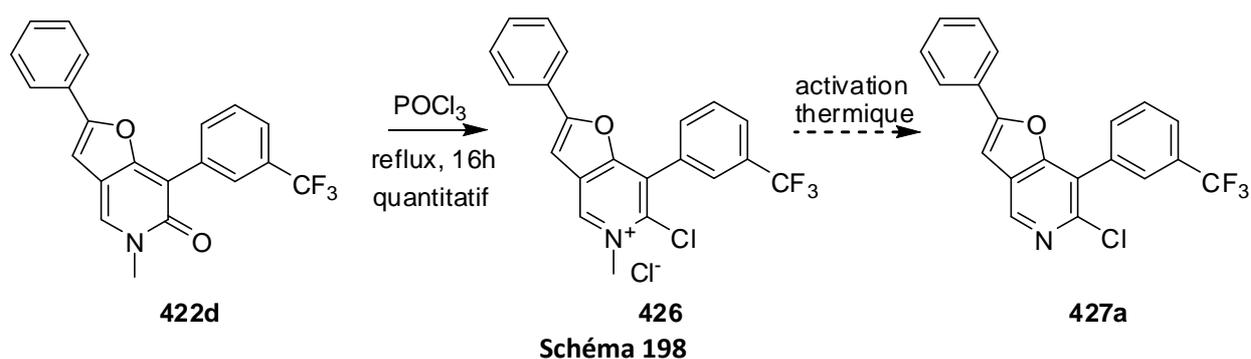
Schéma 197

#### ▪ Etape de chloration :

Un premier essai de chloration effectué sur la furopyridone **422d** au reflux du POCl<sub>3</sub> n'a pas fourni la 6-chlorofuro[3,2-c]pyridine **427** attendue mais le sel de pyridinium **426** correspondant (Schéma 198). Il s'est avéré, après une étude bibliographique, que ce type d'ammonium pouvait subir une déméthylation de façon thermique.<sup>188</sup>

<sup>188</sup> H. Ahlbercht, C. Vonderheid, *Chem. Ber.*, **1975**, 108, 2300.

## Partie 2 – Synthèse et valorisation de furopyridones



Ainsi, cette même réaction répétée sous irradiation micro-ondes à 170°C pendant 20 minutes a donné la 2-chlorofuropyridine **427a** avec un rendement de 93%. Ces conditions ont également permis d'obtenir la 6-chloro-7-cyanofuropyridone **427b** avec un rendement quasi-quantitatif (Tableau 33).



Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendement (%)
1	Ph	<i>m</i> CF <sub>3</sub> Ph	93%- <b>427a</b>
2	CN	<i>n</i> Bu	99%- <b>427b</b>

**Tableau 33**

### ▪ Etape d'amination :

Deux essais de substitution de l'atome de chlore par l'aniline ont été réalisés, soit par réaction directe dans des conditions légèrement acides, soit par couplage de type Buchwald-Hartwig en utilisant les conditions précédemment développées par Martin et collaborateurs.<sup>181</sup> Aucune de ces méthodes n'a permis d'obtenir le composé 6-aminofuropyridone **428** correspondant (Schéma 199). Malheureusement, par manque de temps cette étude n'a pu être menée à son terme.

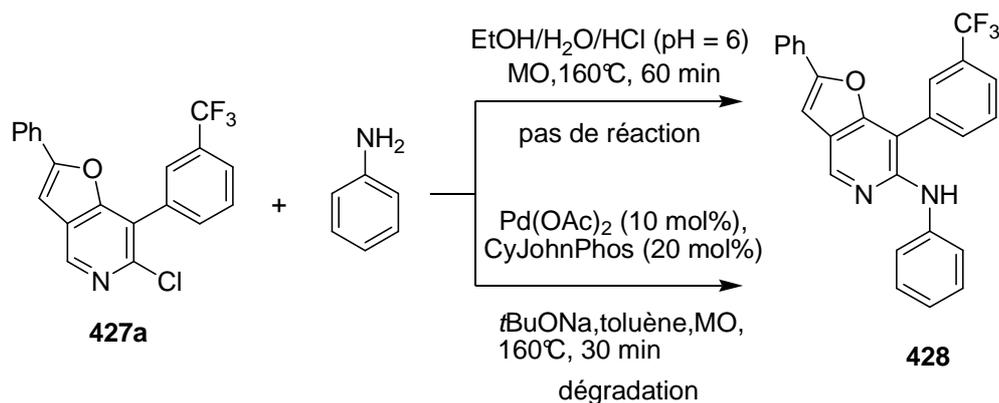


Schéma 199

#### IV. Apport de la technologie micro-onde à la cyclisation des 3-alcynylpyridones

Fort de notre expérience acquise dans l'optimisation des synthèses de furo[3,2-*c*]pyrid-6-ones par chauffage micro-ondes, il nous a semblé opportun d'appliquer également ce mode de chauffage à l'amélioration des réactions de cyclisation conduisant aux motifs furo[2,3-*b*]pyridin-4-one (type A) et furo[3,2-*c*]pyridin-4-one (type B). En effet, comme nous l'avons déjà précisé, ces réactions souffrent de nombreuses limitations (cf §2).

▪ **Amélioration apportée à la réaction de cyclisation des 3-alcynylpyridones en milieu acide :**

Comme nous l'avons vu précédemment, la conversion des 3-alcynylpyridones en furo[3,2-*c*]pyridones nécessitait la présence d'un groupement benzyloxy en position 4 du noyau pyridone. Les 4-méthoxypyridones conduisaient, quant à elles, à un furopyridinium intermédiaire beaucoup plus stable qui ne subissait pas la réaction de déméthylation dans les conditions de la réaction. Nous avons montré sur le substrat modèle **394a** que cette réaction de déméthylation pouvait être obtenue par chauffage lorsque la réaction de cyclisation est effectuée à 150°C sous irradiation micro-ondes. Dans ces conditions, la furopyridone a été obtenue avec un excellent rendement de 92% après une heure de chauffage (Schéma 200).

## Partie 2 – Synthèse et valorisation de furopyridones

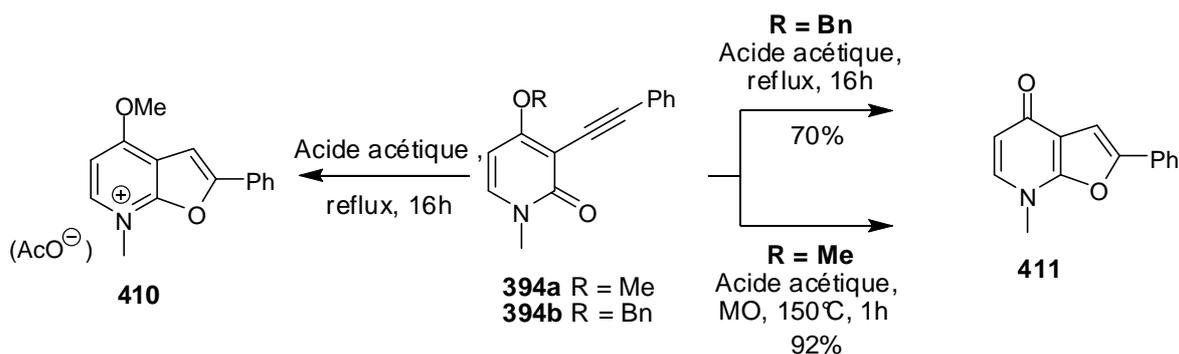
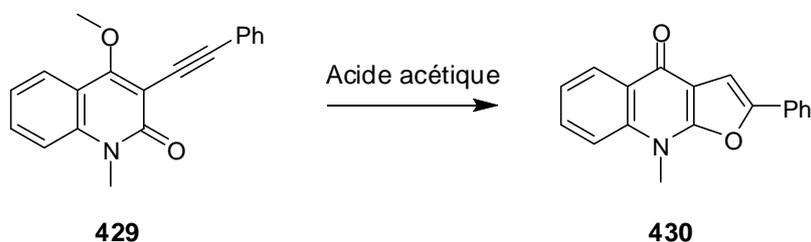


Schéma 200

Ces conditions ont également été appliquées à la 3-alcynyl-4-méthoxyquinolin-2-one **429** et a permis d'obtenir la furoquinolinone correspondante **430** avec un rendement quantitatif, là où il fallait 16 h en mode de chauffage conventionnel (rendement 77%, Schéma 201).



a : Chauffage conventionnel : 16h, reflux : 77%  
 b : Chauffage MO : 1h, 150°C : 99%

Schéma 201

### ▪ Amélioration apportée à la réaction de cyclisation anionique des 3-alcynylpyridones :

Comme nous l'avons vu précédemment, la conversion des 3-alcynylpyridones en furo[3,2-c]pyridones nécessitait la présence d'un groupement aryle en position 5 de la pyridone, ainsi que des temps de réaction très longs (Schéma 191). Nous avons montré, dans un premier temps, que le chauffage par irradiation micro-ondes permettait de considérablement raccourcir les temps de réaction. Par exemple, dans le cas de la 3-alcynyl-5-arylpuridone **414**, 1h30 de chauffage à 150°C a permis d'obtenir le produit de cyclisation avec un rendement de 62%. Ce protocole a également permis de cycliser la *N*-benzylpyridone **394b** ne comportant pas de substituants en position 5. Toutefois, l'acétonitrile a dû être remplacé par le DMF afin d'atteindre des températures plus élevées. En effet, dans l'acétonitrile, après une heure de chauffage à 150°C, seulement 10 % de conversion ont été obtenus. Après deux heures de chauffage dans le DMF à 180°C, la conversion est totale et la furopyridone **431** a été isolée avec un rendement de 63% (Schéma 202).

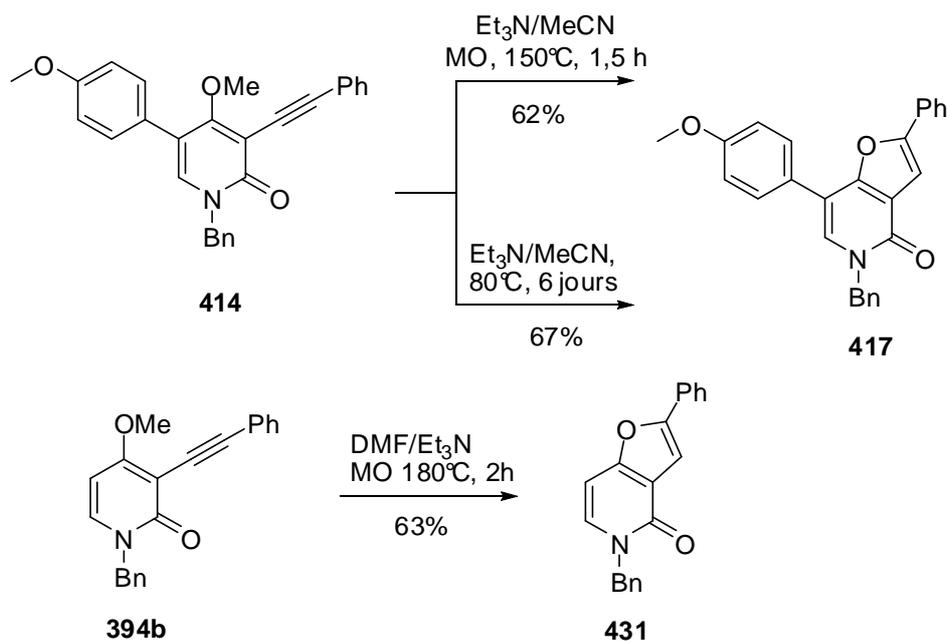


Schéma 202

Par ailleurs, la quinolinone **429** a présenté une réactivité équivalente aux 5-arylpuridones, conduisant ainsi à la formation d'une furoquiloninone **432** avec un rendement de 96%, après 1h30 de chauffage à  $150^\circ\text{C}$  (Schéma 203).

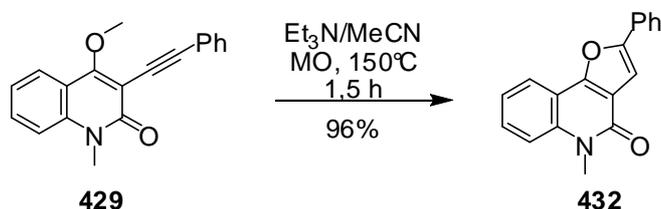


Schéma 203

La différence de réactivité observée entre les différentes pyridones et quinolinone pourrait être liée à la conformation du groupement méthoxyether.

En effet, dès 1977, l'équipe de Cava étudie la O-déméthylation sélective de diméthoxyarylidènes **433** par le benzylsélonate de sodium. Le groupement méthyle de la fonction alcoxy la plus stériquement contrainte se retrouve en dehors du plan de la molécule et subit préférentiellement l'attaque de l'espèce nucléophile (Schéma 204).<sup>189</sup>

<sup>189</sup> (a) R. Ahmad, J. M. Saá, M. P. Cava, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 1228. (b) : P. W. Jardon, E. Vickery, L. F. Pahler, N. Pourahmady, G. N. Mains, E. J. Eisenbraun *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 2130. (c) : S. E. Snyder, P. S. Sherman, T. S. Desmond, K. A. Frey, M. R. Kilbourn, *J. Labelled Cpd. Radiopharm.*, **1999**, 42, 641.

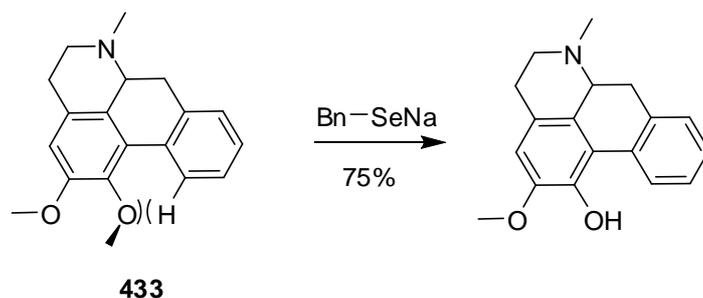


Schéma 204

Le même raisonnement peut être appliqué à la quinolinone **429**, la présence du groupement méthoxy en dehors du plan facilite la réaction de déméthylation par la triéthylamine (Schéma 205).

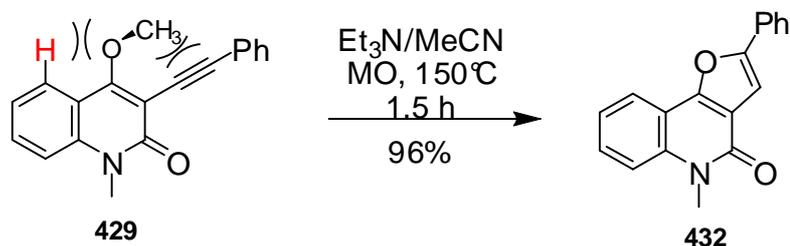


Schéma 205

De même, la présence ou non d'un groupement aryle en position 5 des 4-méthoxypyridones devrait avoir un effet similaire sur la vitesse de déméthylation. En effet, la modélisation de la *N*-benzyl-5-phényl-3-phényléthynylpyridone montre une position hors du plan du groupement méthoxy (Figure 15), alors que la modélisation de la pyridone **394b** non fonctionnalisée en position 5 montre un groupement méthoxy dans le plan du noyau pyridone (Figure 16).<sup>190</sup>

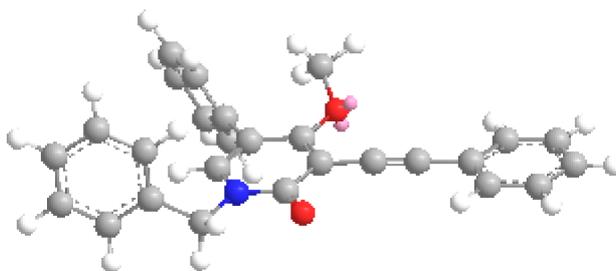


Figure 15

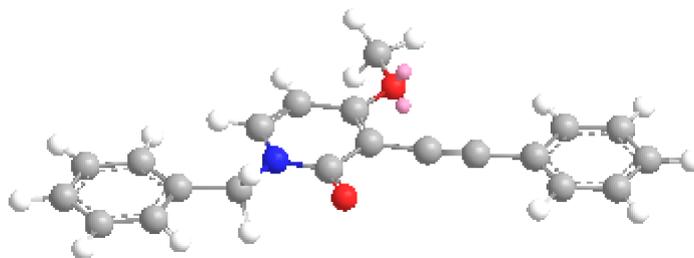
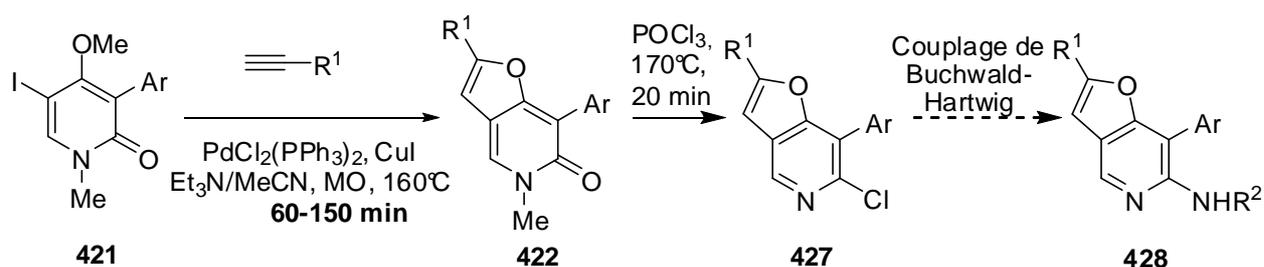


Figure 16

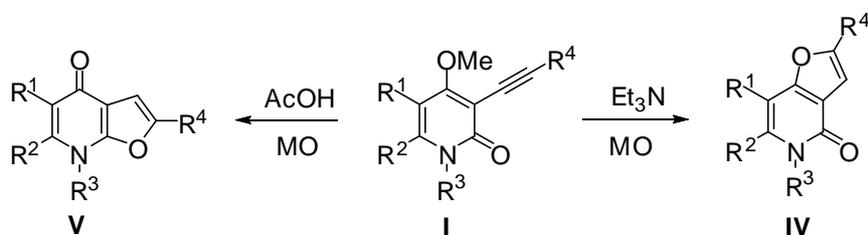
<sup>190</sup> Structure ont été modélisées avec le logiciel Chem3D Ultra à un niveau MM2

## V. Conclusion

En conclusion, l'utilisation de la technologie micro-ondes nous permet de disposer de méthodes pratiques et efficaces d'accès à trois types de furopyridones diversement substituées. Nous avons en particulier mis au point un protocole permettant d'accéder rapidement aux furo[3,2-c]pyridin-6-ones **422**, lesquelles peuvent être transformées en 2-chlorofuropyridones **427** correspondantes. Toutefois, l'accès aux aminofuropyridones **428** nécessitera de poursuivre l'étude de couplage de type Buchwald-Hartwig (Schéma 206)



On notera la très bonne complémentarité des voies de cyclisations anionique et électrophile qui permettent d'accéder sélectivement à deux types de régioisomères à partir de précurseurs communs, par un simple changement du solvant de réaction jouant également le rôle de réactif (Schéma 207).



## **Partie 2 –Synthèse et valorisation de furopyridones**

### **Ce travail a donné lieu à deux publications :**

*A convenient access to furo[3,2-c]pyridin-6(5H)-ones by the reaction of 5-iodo-4-methoxy-2-pyridones with terminal alkynes under microwaves-enhanced Sonogashira conditions.*

D. Conreaux, T. Delaunay, P. Desbordes, N. Monteiro, G. Balme **Tetrahedron Lett.**, **2009**, 3299-3301.  
(50<sup>th</sup> Anniversary Special Issue invitation Pr S. Zard)

*Practical One-Pot Syntheses of Regioisomeric Furan-Fused Pyridinones (and Quinolinones) from Common Precursors.*

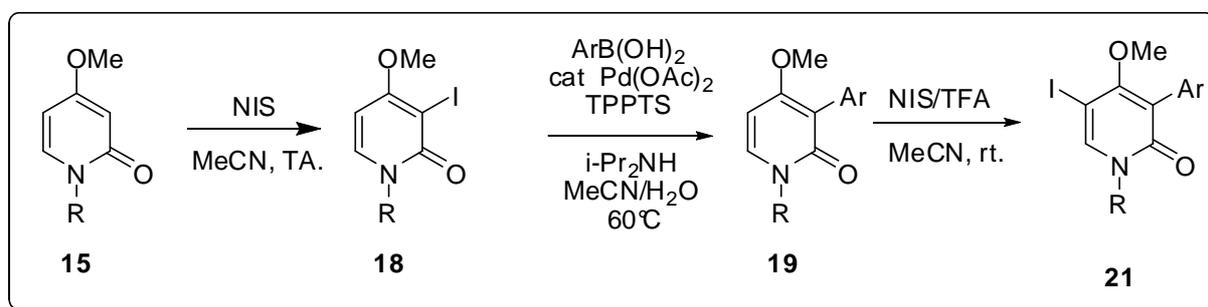
T. Delaunay, D. Conreaux, E. Bossharth, N. Monteiro, G. Balme, **Synthesis**, **2010**, 10, 1741 (PSP).

## *Experimental Part*

## Experimental Part partie 2 :

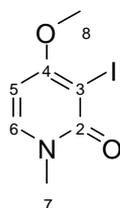
## I. Preparation of furo[3,2-c]pyridin-6-ones:

## I.1. Synthesis of 3-aryl-5-iodo-4-methoxy-1-methylpyridin-2(1H)-ones precursors :



- Procedure for the preparation of 1-alkyl-3-iodo-4-methoxypyridin-2(1H)-one: (18)**

A solution of pyridone **15** (0.72 mmol) and *N*-iodosuccinimide (0.79 mmol) in 2 mL MeCN was left to stir at room temperature for 15h and then concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) and washed with aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) and 1N NaOH (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL) and the combined organic layers were dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated *in vacuo* to give the corresponding 3-iodopyridin-2(1H)-one **18**.

**3-Iodo-4-methoxy-1-methylpyridin-2(1H)-one: (18a)****Yield:** 92%**Mol. Wt. :** 265.05 g/mol.**MP:** 108-109°CC<sub>7</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>I

Solid

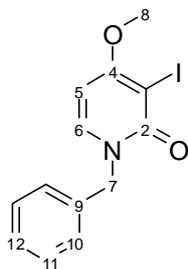
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ . 3.59 (s, NMe), 3.93 (s, OMe), 6.00 (d,  $J = 7.6$  Hz, H5), 7.34 (d,  $J = 7.6$  Hz, H6).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ . 38.9 (NMe); 57.3 (OMe); 75.9 (C3); 94.5 (C5); 139.4 (C6); 161.8 (C2); 167.9 (C4).

\*\*\*\*\*

## Partie expérimentale de la partie 2

### 1-Benzyl-3-iodo-4-methoxypyridin-2(1H)-one: (18b)



**Yield:** 93%

**Mol. Wt. :** 341.14 g/mol.

**MP:** 144-146°C

$C_{13}H_{12}INO_2$

Solid

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 3.81 (s, OMe), 5.08 (s,  $CH_2$ , H7), 5.91 (d,  $J = 7.9$  Hz, H5), 7.20-7.25 (m, 6H).

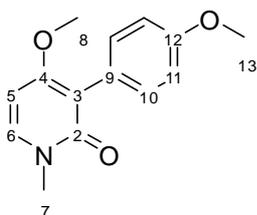
$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 53.47 (C7); 57.33 (OMe); 75.92 (C3); 94.98 (C5); 128.61+128.80+129.35 (C10-C12); 136.49 (C9); 138.41 (C6); 162.72 (C2); 167.66 (C4).

**HRMS (ESI):**  $MH^+$ , 341.9985; Calcd. for  $C_{13}H_{12}INO_2$ : 341.9991.

- **General procedure for the preparation of 3-aryl-4-methoxy-1-methylpyridin-2(1H)-ones: (19a-19c)**

A solution of the 3-Iodo-4-methoxy-1-methylpyridin-2(1H)-one (0.2 mmol), the boronic acid (0.3 mmol),  $Pd(OAc)_2$  (0.012 mmol), TPPTS (0.037 mmol) and diisopropylamine (0.63 mmol) in a mixture of MeCN (1.5 mL) and water (0.5 mL) was left to stir at 60°C for 16h and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel, acetone/ $CH_2Cl_2$  (10/90)) to afford the corresponding 3-arylpyridin-2(1H)-one.

### 4-Methoxy-3-(4-methoxy)phenyl-1-methylpyridin-2(1H)-one : (19a)



**Yield:** 89%

**Mol. Wt. :** 245.27 g/mol.

**MP:** 108-110°C

$C_{14}H_{15}NO_3$

Solid

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 3.54 (s, NMe), 3.78 (s, OMe), 3.83 (s, OMe), 6.15 (d,  $J = 7.7$  Hz, H5), 6.96 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H10), 7.31 (d,  $J = 7.7$  Hz, H6), 7.43 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H11).

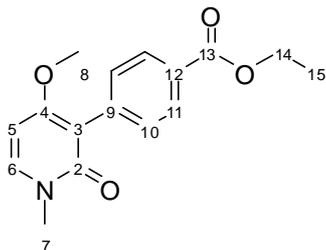
$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 37.9 (NMe); 55.6 (OMe); 56.4 (OMe); 95.3 (C5); 113.6 (C11); 114.2 (C3); 125.8 (C9); 132.3 (C10); 138.2 (C6); 158.7+163.4+163.8 (C2+C4+C12).

**HRMS (ESI):**  $MH^+$ , 246.1124; Calcd. for  $C_{14}H_{15}NO_3$ : 246.1130

\*\*\*\*\*

## Partie expérimentale de la partie 2

### 3-(4-Ethoxycarboxy)phenyl-4-methoxy-1-methylpyridin-2(1H)-one: (19b)



**Yield:** 90%

**Mol. Wt. :** 287.31 g/mol.

**MP:** 117-120°C

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>

Solid

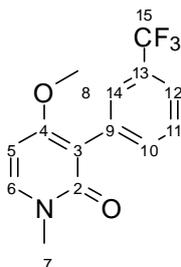
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>, H15), 3.48 (s, NMe), 3.72 (s, OMe), 4.31 (q, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>, H14), 6.11 (d, *J* = 7.7 Hz, H5), 7.33 (d, *J* = 7.7 Hz, H6), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H11), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H10).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 14.8 (C15); 38.0 (NMe); 56.6 (OMe); 61.1 (C14); 95.1 (C5); 113.6 (C3); 129.0 (C12); 129.2 (C10); 131.2 (C11); 138.7 (C9); 139.1 (C6); 162.8+164.2+167.1 (C2+C4+13).

**HRMS (ESI):** MH<sup>+</sup>, 288.1230; Calcd. For C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: 288.1236.

\*\*\*\*\*

### 4-Methoxy-1-methyl-3-(3-trifluoromethyl)phenylpyridin-2(1H)-one: (19c)



**Yield:** 87%

**Mol. Wt. :** 283.24 g/mol.

**MP:** 124-126°C

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

Solid

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 3.52 (s, NMe), 3.77 (s, OMe), 6.15 (d, *J* = 7.7 Hz, H5), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, H6), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.1 Hz, H12), 7.72 (s, H14).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 38.0 (NMe); 56.5 (OMe); 95.0 (C5); 113.3 (C3); 124.0 (q, *J* = 3.8 Hz, C12); 124.8 (q, *J* = 271 Hz, C15); 128.2 (q, *J* = 3.8 Hz, C14); 128.4 (C10); 130.2 (q, *J* = 32 Hz, C13); 134.3 (C9); 134.7 (C11); 139.0 (C6); 163.0+164.2 (C2+C4).

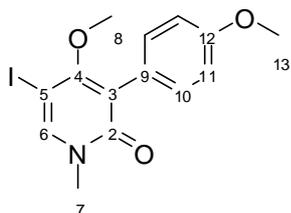
**HRMS (ESI):** MH<sup>+</sup>, 284.0894; Calcd. For C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>: 284.0898.

- **General procedure for the preparation of 3-aryl-5-iodo-4-methoxy-1-methylpyridin-2(1H)-ones : (21)**

A solution of 3-aryl-4-methoxy-1-methylpyridin-2(1H)-one (0.72 mmol) and *N*-iodosuccinimide (0.79 mmol) in 2 mL MeCN was left to stir at room temperature for 15h and then concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) and washed with aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) and 1N NaOH (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL) and the combined organic layers were dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated *in vacuo* to give the corresponding 3-aryl-5-iodopyridin-2(1H)-one.

## Partie expérimentale de la partie 2

### 5-Iodo-4-methoxy-3-(4-methoxy)phenyl-1-methylpyridin-2(1H)-one: (21a)



**Yield:** 88%

**Mol. Wt. :** 371.17 g/mol.

**MP:** 200-205°C

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>INO<sub>3</sub>

Solid

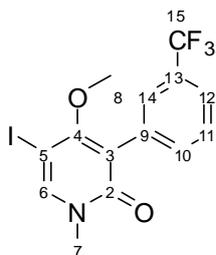
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 3.37 (s, NMe), 3.51 (s, OMe), 3.82 (s, OMe), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H10), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H11), 7.62 (s, H6).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 38.0 (NMe); 55.7 (OMe); 60.8 (OMe); 67.8 (C5); 114.0 (C11); 120.5 (C3); 125.4 (C9); 132.0 (C10); 142.4 (C6); 159.5+163.6+163.7 (C2+C4+C12).

**HRMS (ESI):** MH<sup>+</sup>, 372.0100; Calcd. For C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>INO<sub>3</sub>: 372.0097.

\*\*\*\*\*

### 5-Iodo-4-methoxy-1-methyl-3-(3-trifluoromethyl)phenylpyridin-2(1H)-one



**Yield:** 92%

**Mol. Wt. :** 409.14 g/mol.

**MP:** 118-120°C

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>INO<sub>3</sub>

Solid

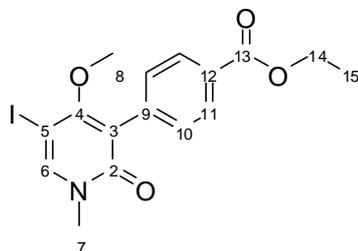
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 3.36 (s, NMe), 3.51 (s, OMe), 7.48-7.59 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.74 (s, H6).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 38.0 (NMe); 61.2 (OMe); 67.3 (C5); 119.6 (C3); 124.5 (q, *J* = 271 Hz, C15); 125.0 (q, *J* = 3.8 Hz, C12); 127.7 (q, *J* = 3.8 Hz, C14); 128.9 (C10); 130.8 (q, *J* = 32 Hz, C13); 134.1 (C9); 134.3 (C11); 143.7 (C6); 163.1+164.4 (C2+C4).

**HRMS (ESI):** MH<sup>+</sup>, 409.9879; Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>INO<sub>2</sub>: 409.9865.

\*\*\*\*\*

### 3-(4-Ethoxycarboxy)phenyl-5-iodo-4-methoxy-1-methylpyridin-2(1H)-one



**Yield:** 52%

**Mol. Wt. :** 413.20 g/mol.

**MP:** 150-151°C

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>4</sub>

Solid

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, H15, CH<sub>3</sub>), 3.35 (s, NMe), 3.53 (s, OMe), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>, H14), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H10), 7.69 (s, H6), 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H11).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 14.77 (C15); 38.03 (NMe); 61.20+61.40 (OMe+C14); 67.48 (C5); 119.94 (C3); 129.63+130.93 (C10-11); 130.10 (C12); 138.21 (C9); 143.57 (C6); 163.03 (C13); 164.26 (C2); 166.83 (C4).

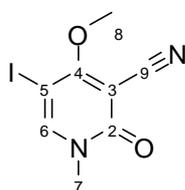
**HRMS (ESI):** MH<sup>+</sup>, 414.0195; Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>4</sub>: 414.0202.

## I.2. Synthesis of 3-Cyano-5-iodo-4-methoxy-1-methylpyridin-2(1H)-one precursor<sup>191</sup> :

- **Procedure for the preparation of 3-cyano-5-iodo-4-methoxy-1-methylpyridin-2(1H)-one**

A solution of a 3-cyanopyridone (0.72 mmol) and *N*-iodosuccinimide (0.79 mmol) in 2 mL MeCN was treated with trifluoroacetic acid (0.22 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15h and then concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) and washed with aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) and 1N NaOH (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL) and the combined organic layers were dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated *in vacuo* to give the corresponding 3-cyano-5-iodopyridone.

### 3-Cyano-5-iodo-4-methoxy-1-methylpyridin-2(1H)-one



**Yield:** 85%

**Mol. Wt. :** 290.06 g/mol.

**MP:** >205°C

C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

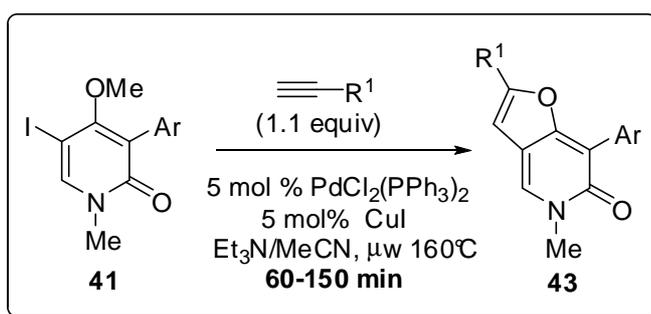
Solid

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 3.51 (s, NMe), 4.42 (s, OMe), 7.74 (s, H6).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 37.8 (NMe); 61.3 (OMe); 63.6 (C5); 77.6 (C3); 114.6 (C9); 147.6 (C6); 162.7 (C2); 169.9 (C4).

HRMS (ESI): MH<sup>+</sup>, 290.9617; Calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 290.9631.

## I.3. Preparation of furo[3,2-c]pyridin-6(5H)-ones : (47a-47g)



- **General procedure for the preparation of furo[3,2-c]pyridin-6(5H)-ones by microwave heating :**

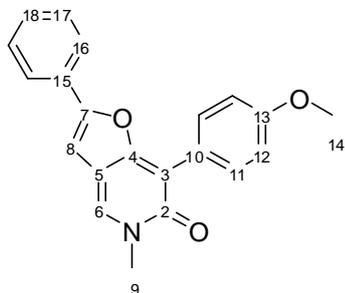
The 3-aryl-5-iodo-2-pyridone (0.2 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.01 mmol) and CuI (0.01 mmol) were filled into an appropriate small microwave process vial and were admixed with degassed MeCN (1 mL) and TEA (2 mL). The alkyne (0.22 mmol) was then added and the vial was sealed with a Teflon septum

<sup>191</sup> For preparation of starting material see : *Tetrahedron lett.*, **2005**, 46, 7917.

## Partie expérimentale de la partie 2

and placed into a Biotage Initiator™ microwave cavity. After irradiation at 160 °C for 60-150 min and subsequent cooling, the mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (silica gel, acetone/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 90/10) to give the corresponding furopyridone.

### 7-(4-Methoxy)phenyl-5-methyl-2-phenylfuro[3,2-c]pyridine-6(5H)-one: (47a)



**Yield:** 80%

**Mol. Wt. :** 331.36 g/mol.

**MP:** 160-164°C

C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>

White Solid

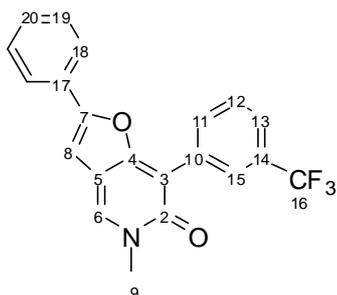
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 3.71 (s, NMe); 3.86 (s, OMe), 6.72 (s, H8), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H12), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.58 (s, H6), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H16), 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H11).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 39.2 (NMe); 55.3 (OMe); 98.2 (C8); 109.1 (C5); 113.5; 115.3; 124.4; 124.9; 127.7; 128.8; 129.1; 129.2; 131.2 (C6); 156.8+ 158.9+ 160.1+ 161.4 (C2+C4+C7+C13).

**HRMS (ESI):** MH<sup>+</sup>, 332.1288; Calcd. For C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>: 332.1287.

\*\*\*\*\*

### 5-Methyl-2-phenyl-7-(3-trifluoromethyl)phenylfuro[3,2-c]pyridin-6(5H)-one: (47b)



**Yield:** 94%

**Mol. Wt. :** 369.33 g/mol.

**MP:** 183-185°C

C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

White Solid

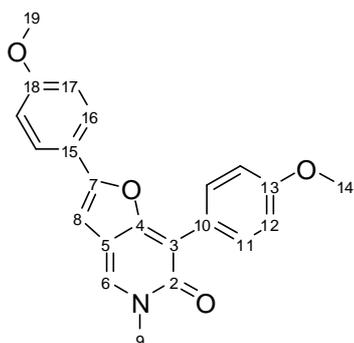
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 3.70 (s, NMe), 6.71 (s, H8), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.58-7.62 (m, 3H), 7.66-7.69 (m, 2H), 8.24 (m, H13), 8.34 (s, H15).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 39.6 (NMe); 98.5 (C8); 108.0 (C5); 115.6 (C3); 124.9 (q, *J* = 271 Hz, C16); 124.4 (q, *J* = 3.8 Hz, C13); 127.1 (q, *J* = 3.8 Hz, C15); 129.2 (C17); 130.6 (q, *J* = 32 Hz, C14); 125.2+128.8+129.3+129.6+129.7(C11-12+C18-20); 133.3 (C10); 133.4 (C6); 157.4 (C7); 161.0 (C4); 161.4 (C2).

**HRMS (ESI):** MH<sup>+</sup>, 370.1049; Calcd. For C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>: 370.1055.

\*\*\*\*\*

### 2,7-(4-Methoxy)phenyl-5-methylfuro[3,2-c]pyridin-6(5H)-one: (47c)



**Yield:** 73%

**Mol. Wt. :** 361.39 g/mol.

**MP:** >205°C

C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>

White Solid

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 3.71 (s, NMe); 3.84 (s, OMe), 3.87 (s, OMe), 6.57 (s, H8),

## Partie expérimentale de la partie 2

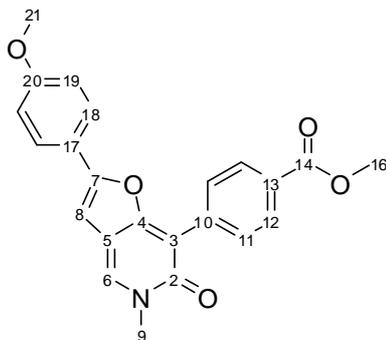
6.94 (dd,  $J = 6.9$  and  $2.0$  Hz, 2H, H17), 7.02 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H11), 7.52 (s, H6), 7.65 (dd,  $J = 6.9$  and  $2.0$  Hz, 2H, H16), 7.93 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H12).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ . 39.2 (NMe); 55.4 (OMe); 55.5 (OMe); 96.3 (C8); 113.5 + 114.3 (C11 + C16); 115.7 (C3); 122.0 + 124.5 + 126.5 + 127.1 + 131.2 (C6+10+C12+C15+C17); 157.0 + 158.9 + 160.1 + 160.5 (C2+C4+C7+C13+C19).

HRMS (ESI):  $\text{MH}^+$ , 362.1392; Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ : 362.1385.

\*\*\*\*\*

### 2-(4-Methoxycarboxy)phenyl-7-(4-methoxy)phenyl-5-methylfuro[3,2-*c*]pyridin-6(5H)-one: (47d)



Yield: 93%

Mol. Wt. : 389.40 g/mol.

MP: >205°C

$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_5$

White Solid

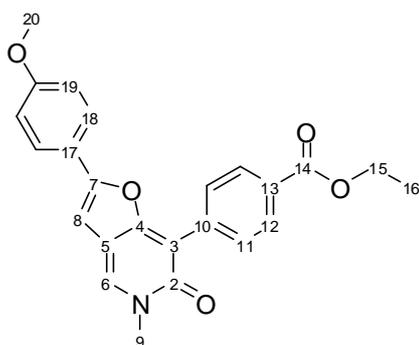
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ . 3.72 (s, NMe); 3.88 (s, OMe), 3.93 (s, OMe), 6.85 (s, H8), 7.02 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H11), 7.64 (s, H6), 7.76 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H18), 7.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H12), 8.07 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H19).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ . 39.4 (NMe); 52.4 (OMe); 55.4 (OMe); 100.6 (C8); 109.4 (C5); 113.6 (C11); 115.0 (C3); 124.7 (C18); 128.5 (C6); 130.2 (C12); 130.3 (C17); 131.2 (C19); 133.2 (C13); 155.7+ 159.1+ 166.6 (C4+C7+C2+C14+C20).

HRMS (ESI):  $\text{MH}^+$ , 390.1337; Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ : 390.1341.

\*\*\*\*\*

### 7-(4-Ethoxycarboxy)phenyl-2-(4-methoxy)phenylfuro[3,2-*c*]pyridin-6(5H)-one: (47e)



Yield: 78%

Mol. Wt. : 403.14g/mol.

MP: >205°C

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_5$

White Solid

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ . 1.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H16), 3.69 (s, 3H, H9), 3.82 (s, 3H, H20), 4.39 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H15), 6.55 (s, 1H, H8), 6.93 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.57 (s, 1H, H6), 7.61 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 8.08 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 8.14 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H).

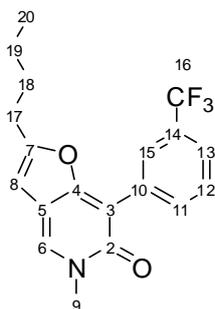
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14.5 (C16); 39.2 (NMe); 55.5 (C20); 61.0 (C15); 96.2 (C8); 114.4 (C11); 115.6 (C3); 121.7 (C5); 126.5 (C19); 128.7 (C6); 129.0; 129.2 + 129.8 (C12+C18); 137.1; 157.2 + 160.6 + 160.8 + 162.4 + 166.7 (C2+C4+C7+C14+C12).

HRMS (ESI):  $\text{MH}^+$ , 404.1499; Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ : 404.1498.

\*\*\*\*\*

## Partie expérimentale de la partie 2

### 2-*n*-Butyl-5-methyl-7-(3-trifluoromethyl)phenylfuro[3,2-*c*]pyridin-6(5*H*)-one: (47f)



**Yield:** 66%

**Mol. Wt. :** 349.13g/mol.

**MP:** 130°C

$C_{19}H_{19}F_3NO_2$

White Solid

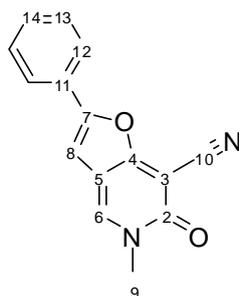
**$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 0.94 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H20), 1.41 (m, 2H, H19), 1.66 (m, 2H, H18), 2.63 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H17), 3.68 (s, NMe), 6.10 (s, 1H, H8), 7.50-7.55 (m, 3H), 8.12 (m, 1H), 8.22 (s, 1H, H6).

**$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 13.8 (C20); 22.3 (C19); 27.9 (C18); 29.2 (C17); 39.1 (C9); 98.9 (C8); 107.6 (C5); 115.1 (C3); 122.7 (C17); 124.0 (q,  $J = 3.8$  Hz)+126.8 (q,  $J = 3.8$  Hz) (C13+C15); 128.1; 128.3 (C11, C12); 128.7; 130.2 (d,  $J = 32$  Hz, C14); 133.1 (C6), 133.2 (C10) ; 161.0; 161.1, 161.4 (C2, C4, C7).

**HRMS (ESI):**  $MH^+$ , 350.1367; Calcd. for  $C_{19}H_{19}F_3NO_2$ : 350.1367.

\*\*\*\*\*

### 7-Cyano-5-methyl-2-phenylfuro[3,2-*c*]pyridin-6(5*H*)-one: (47e)



**Yield:** 84%

**Mol. Wt. :** 250.25 g/mol.

**MP:** 190-192°C

$C_{15}H_{11}N_2O_2$

White Solid

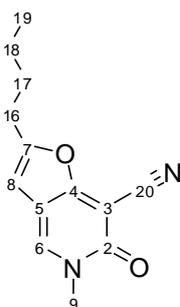
**$^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):**  $\delta$ . 3.59 (s, NMe), 7.44-7.55 (m, 4H), 7.84 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H, H12), 8.66 (s, H6).

**$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $DMSO-d_6$ ):**  $\delta$ . 38.4 (NMe); 80.4 (C3); 100.4 (C8); 113.0 (C10); 113.6 (C5); 124.6 (C13); 127.9 (C11); 129.2 (C12); 129.6 (C14); 139.3 (C6); 156.3 (C7); 159.7 (C4); 165.7 (C2).

**HRMS (ESI):**  $MH^+$ , 251.0821; Calcd. For  $C_{15}H_{11}N_2O_2$ : 251.0819.

\*\*\*\*\*

### 7-Cyano-5-methyl-2-*n*-butylfuro[3,2-*c*]pyridin-6(5*H*)-one: (47f)



**Yield:** 48%

**Mol. Wt. :** 230,11 g/mol.

**MP:** 128°C

$C_{13}H_{14}N_2O_2$

White Solid

**$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ . 0.94 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, H19), 1.31-1.45 (m, 2H, H18), 1.62-

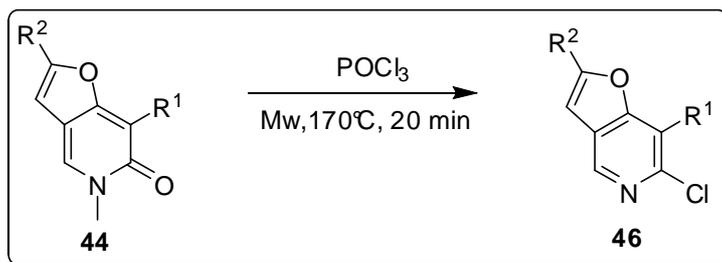
## Partie expérimentale de la partie 2

1.72 (m, 2H, H17), 2.66 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, H16), 3.66 (s, 3H, H9), 6.18 (s, 1H, H8), 7.78 (s, 1H, H6).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ . 13.8 (C19), 22.3 (C18), 27.8 (C17), 29.0 (C16), 39.0 (C9), 83.1 (C3), 99.5 (C8), 113.0, 114.3 (C5, C20), 134.2 (C6), 160.3 (C7), 162.6 (C4), 166.7 (C2).

HRMS (CI):  $\text{MH}^+$ , 231.1134; Calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ : 231.1135.

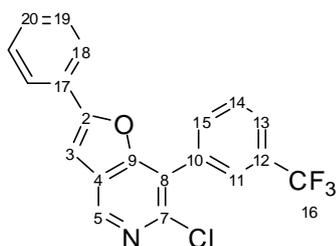
## II. Chlorination of furo[3,2-c]pyridines :



- **General procedure for the preparation of furo[3,2-c]pyridine by microwave heating: (46a-46b)**

The 2,7-(disubstitued)-5-methylfuro[3,2-c]pyridin-6(5H)-one (1.0 mmol) and POCl<sub>3</sub> (2 ml) were filled into an appropriate small microwave process vial. The vial was sealed with a Teflon septum and placed into a Biotage Initiator™ microwave cavity. After irradiation at 170 °C for 20 min and subsequent cooling, the mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (silica gel, Cyclohexane/AcOEt : 80:20) to give the corresponding chloro-furo[3,2-c]pyridine.

### 6-chloro-2-phenyl-7-(3-(trifluoromethyl)phenyl)furo[3,2-c]pyridine: (46a)



**Yield:** 93%

**Mol. Wt. :** 373.05 g/mol.

**MP:** 180°C

$\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}$

White Solid

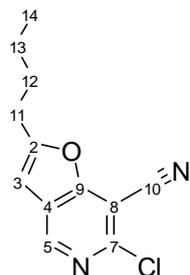
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ . 7.09 (s, 1H, H3), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.65-7.78 (m, 4H), 7.86 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H13), 7.95 (s, 1H, H11), 8.7 (s, 1H, H5).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):  $\delta$ . 99.1 (C3), 119.5 (C8), 124.1 (q,  $J = 272$  Hz, C16); 125.4 (C19), 125.6 (q,  $J = 4.0$  Hz)+127.6 (q,  $J = 4.0$  Hz) (C11+C13); 129.0+129.1 (C14+C15+C19); 130.0 (C18), 130.3 (q,  $J = 33.1$  Hz, C12), 132.6+133.8 (C10+C17), 141.6 (C5), 144.0 (C7), 158.6+158.73 (C2+C9).

HRMS (CI):  $\text{MH}^+$ , 374.05590; Calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}$ : 374.0559.

\*\*\*\*\*

6-chloro-2-*n*-buthyl-7-cyano-furo[3,2-*c*]pyridine: (46b)



Yield: 99%

Mol. Wt. : 249,08 g/mol.

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>O

oil

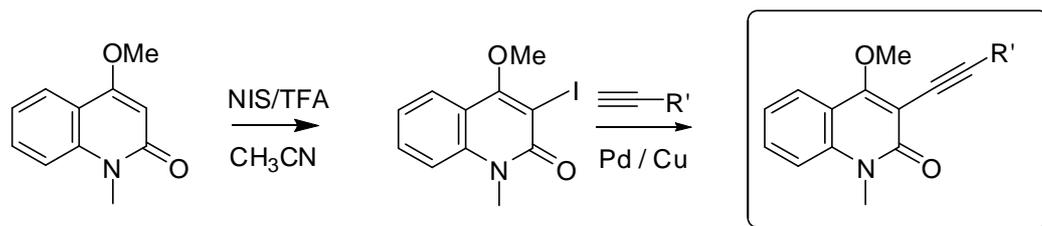
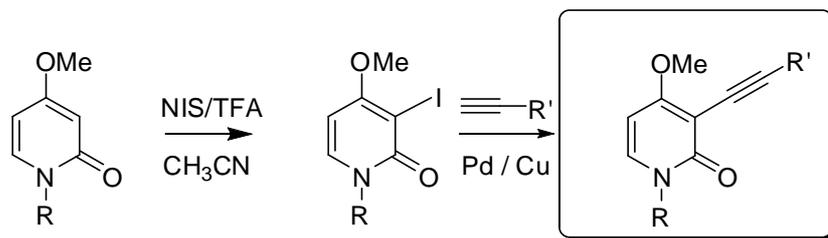
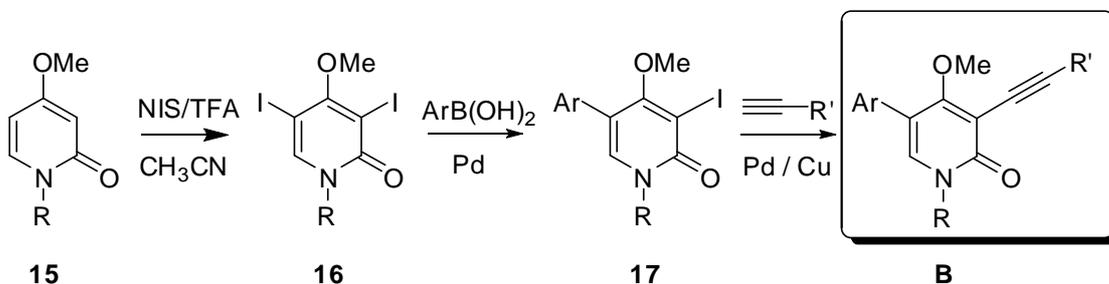
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H14), 1.39-1.50 (m, 2H, H13), 1.70-1.81 (m, 2H, H12), 2.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H11), 6.53 (s, 3H, H3), 8.67 (s, 1H, H5).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 13.8 (C14), 22.3 (C13), 28.1 (C12), 29.4 (C11), 100.4 (C8), 111.6 (C10), 126.2 (C4), 144.3 (C5), 146.8 (C3), 160.8 (C2), 164.5 (C4).

HRMS (CI): MH<sup>+</sup>, 235.0638; Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>O : 235.0638.

### III. Preparation of furo[2,3-*b*](benzo)pyridin-4-ones or their regioisomeric furo[3,2-*c*](benzo)pyridin-4-ones.

III.1. Preparation of 1-alkynylpyridin-2-ones (**B**) and related quinolinone :

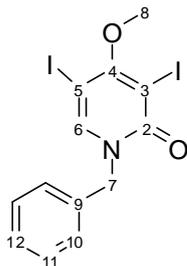


## Partie expérimentale de la partie 2

- **Preparation of 3,5-diiodopyridones: (16)**

A solution of pyridone (**15**) (0.72 mmol) and *N*-iodosuccinimide (1.58 mmol) in 2 mL MeCN was treated with trifluoroacetic acid (0.22 mmol) and the reaction mixture was left to stir at room temperature for 15h and then concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) and washed with aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) and 1N NaOH (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL) and the combined organic layers were dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated *in vacuo* to give the corresponding 3,5-diiodopyridin-2(1*H*)-one (**16**).

### 1-Benzyl-3,5-diiodo-4-methoxypyridin-2(1*H*)-one : (16)



**Yield:** 94%

**Mol. Wt. :** 467.04 g/mol.

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>I<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>

Oil

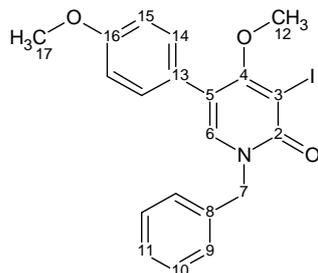
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 3.88 (s, OMe), 5.15 (s, CH<sub>2</sub>, H7), 7.30-7.35 (m, 5H), 7.69 (s, H6).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 53.97 (C7); 60.96 (OMe); 65.39 (C5); 86.28 (C3); 128.86+128.93+129.41 (C10-12); 135.86 (C9); 143.57 (C6); 161.39 (C2); 168.37 (C4).

- **Preparation of 1-benzyl-3-iodo-4-methoxy-5-(4-methoxy)phenylpyridin-2(1H)-one**

A solution of diiodopyridone (0.2 mmol), the boronic acid (0.27 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3 mg, 0.012 mmol), TPPTS (21 mg, 0.037 mmol) and diisopropylamine (90 μL, 0.63 mmol) in a mixture of MeCN (3 mL) and water (1 mL) was left to stir at 60°C for 36h and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel, acetone/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10/90)) to give the corresponding 5-aryl-3-iodopyridin-2(1*H*)-one.

### 1-Benzyl-3-iodo-4-methoxy-5-(4-methoxy)phenylpyridin-2(1*H*)-one



**Yield:** 72 %

**Mol. Wt. :** 447.26 g/mol.

**MP:** 204-206°C

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>INO<sub>3</sub>

Solid

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 3.43 (s, OMe), 3.82 (s, OMe), 5.20 (s, 2H, H7), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H14), 7.22 (s, H6), 7.25-7.48 (m, 7H).

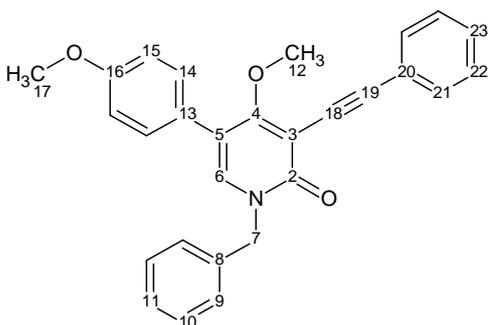
**HRMS (ESI):** MH<sup>+</sup>, 448.0411; Calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>INO<sub>3</sub>: 448.0410.

## Partie expérimentale de la partie 2

- **General procedure for preparation of 4-alkoxy-1-alkyl-3-alkynyl-5-arylpyridin-2(1H)-one and 1-Benzyl-4-methoxy-3-phenylethynylpyridin-2-one :**

Under nitrogen atmosphere, a mixture of 3-iodopyridone (0.13 mmol), phenylacetylene (0.26 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.013 mmol) and CuI (0.013 mmol) dissolved in MeCN (1 mL) and TEA (2 mL) in a sealed tube was left to stir at 50°C for 16h and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel, acetone/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2/98)) to give the corresponding 1-Benzyl-4-methoxy-5-(4-methoxy)phenyl-3-phenylethynylpyridin-2(1H)-one.

### 1-Benzyl-4-methoxy-5-(4-methoxy)phenyl-3-phenylethynylpyridin-2(1H)-one



**Yield:** 78 %

**Mol. Wt. :** 421.48 g/mol.

C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>

Oil

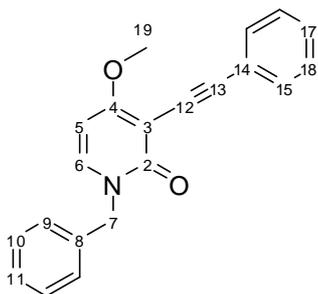
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 3.83 (s, Ome), 4.15 (s, OMe), 5.20 (s, CH<sub>2</sub>, H7), 6.94 (dd, *J* = 6.8 and 2.1 Hz, 2H, H14), 7.25-7.42 (m, 11H), 7.58-7.61 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 52.67 (C7); 55.72 (OMe); 60.95 (OMe); 83.53 (C3); 99.29+102.82 (C18-19); 114.27 (C15); 117.54 (C5); 124.04 (C20); 126.38 (C13); 128.53+128.69+128.75+129.33+130.69+131.78 (C9-11+C21-23+C14); 136.23 (C8); 136.67 (C6); 159.60 (C16); 163.36 (C2); 168.16 (C4).

**HRMS (ESI):** MH<sup>+</sup>, 422.1763; Calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>: 422.1756.

\*\*\*\*\*

### 1-Benzyl-4-methoxy-3-phenylethynylpyridin-2-one



**Yield:** 74 %

**Mol. Wt. :** 315.38 g/mol.

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>

Oil

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 3.90 (s, OMe), 5.13 (s, CH<sub>2</sub>, H7), 6.06 (d, *J* = 7.9 Hz, H5), 7.29-7.35 (m, 9H), 7.57 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 3.2 Hz, H6).

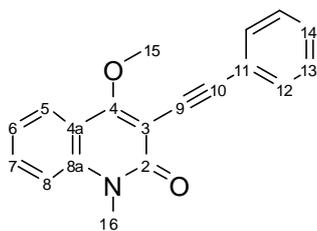
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ. 51.97 (C7); 56.57 (OMe); 82.13 (C3); 94.80 (C5); 98.23 (C12); 98.85 (C13); 123.84 (C14); 127.92+128.05+128.10+128.22 +128.87 (C9-11+C15-17); 131.66 (C6); 137.92 (C8); 162.71 (C2); 168.51 (C4).

**HRMS (EI):** MH<sup>+</sup>, 315.1255; Calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: 315.1259.

\*\*\*\*\*

## Partie expérimentale de la partie 2

### 1-Benzyl-4-methoxy-3-phenylethynylpyridin-2-one



**Yield:** 75 %

**Mol. Wt. :** 289.11 g/mol.

C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

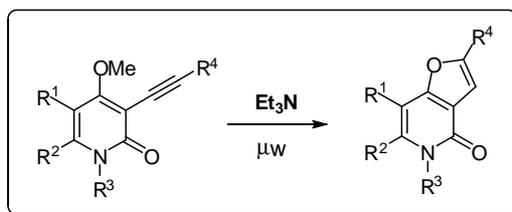
Oil

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 3.72 (s, NMe), 4.50 (s, OMe), 7.24 (t, *J* = 7.5 Hz, H14), 7.30-7.36 (m, 4H, H7+H8+H13), 7.55-7.60 (m, 3H, H6+H12), 7.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H5).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 30.3 (Nme); 61.2 (Ome); 83.5 (C3); 99.3 (C9); 100.6 (C10); 114.4 (C5); 117.7 (C4a); 122.5 (C6); 123.9 (C11); 124.4 (C7); 128.7 (C12); 128.8 (C14); 131.7 (C13); 132.1 (C8); 139.2 (C8a); 163.1+164.7 (C2+C4).

**HRMS (EI):** MH<sup>+</sup>, 290.1181; Calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: 290.1179.

### III.2. preparation of [3,2-c]pyridin-4-one (and furoquinone).

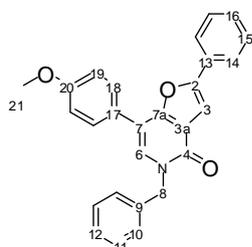


#### • General procedure for preparation of furo[3,2-c]pyridin-4(5H)-ones and furoquinolinone

:

A solution of the acetylene derivative (0.14 mmol) in a mixture of DMF (1 mL) and TEA (2 mL) was filled into an appropriate small microwave process vial containing a magnetic stir bar. The vial was sealed with a Teflon septum and placed into a Biotage Initiator™ microwave cavity. After irradiation at 180 °C for 120 min and subsequent cooling of the vessel to 37 °C by the unit, the mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc-cyclohexane, 20-80) to give the corresponding furo[3,2-c]pyridin-4(5H)-one and furoquinolinone.

### 5-Benzyl-7-(4-methoxy)phenyl-2-phenylfuro[3,2-c]pyridine-4(5H)-one



**Yield:** 62%

**Mol. Wt. :** 407.46 g/mol.

**MP:** 191-193 °C

Solid

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 3.86 (s, OMe), 5.31 (s, CH<sub>2</sub>, H8), 7.01 (dd, *J* = 6.8 and 2.0 Hz, 2H, H19), 7.29-7.45 (m, 9H), 7.60 (dd, *J* = 6.8 and 2.0 Hz, 2H, H18), 7.77 (dd, *J* = 8.5 and 1.3 Hz, 2H, H14).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ. 51.98 (C8); 55.80 (OMe); 102.74 (C3); 111.75 (C7); 114.79 (C19); 118.58 (C3a); 125.39 (C17); 124.88+128.38+128.41+128.98+129.01+129.30+129.33 (C10-12+C18+C14-16);

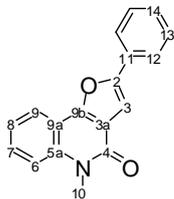
## Partie expérimentale de la partie 2

130.06 (C13); 131.14 (C6); 137.31 (C9); 155.54+157.22+159.78+162.73 (C2+C4+C7a+C20).

HRMS (ESI):  $MH^+$ , 408.1592; Calcd. For  $C_{27}H_{21}NO_3$ : 408.1600.

\*\*\*\*\*

### 5-Methyl-2-phenylfuro[3,2-c]quinolin-4(5H)-one



Yield : 96 %

Mol. Wt. : 275,09 g/mol.

$C_{18}H_{13}NO_2$

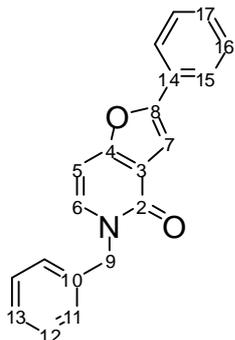
White Solid

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 3.78 (s, 3H, OMe), 7.26-7.54 (m, 6H), 7.83 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, H12), 8.06 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H, H6).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ . 29.59 (C10); 122.9 (C3); 113.1 (C9a); 115.2 ( $C_{HAr}$ ); 117.3 (C3a); 121.2 + 122.4 + 124.6 + 128.7 + 129.0 + 129.5 (C6-C9 + C12-C14); 129.8 (C11) ; 138.2 (C5a); 154.5 + 155.6 + 159.5 (C2 + C4 + C9a).

\*\*\*\*\*

### 5-Benzyl-2-phenylfuro[3,2-c]pyridin-4(5H)-one



Yield: 63%

Mol. Wt. : 301.11 g/mol.

MP: 165-170°C

White Solid

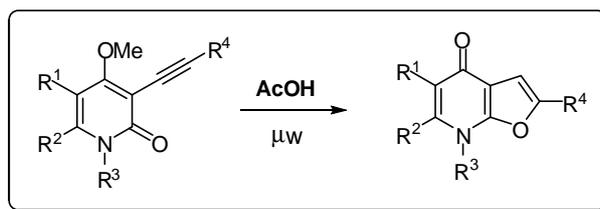
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 5.19 (s, 2H, H9), 6.50 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H, H5), 7.29-7.12 (m, 8H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.69 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, H15).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 51.5 (C9), 96.3 (C7), 102.2 (C5), 118.5 (C3), 124.6 + 128.0 + 128.1 + 128.6 + 129.0 (C11-C13 + C15-C17), 129.9, 133.7 (C6), 137.0 (C14), 155.2 + 159.0 (C2 + C4 + C8).

HRMS-Cl:  $m/z$  [ $M + H$ ] $^+$  calcd for  $C_{20}H_{16}NO_2$ : 302.1181; found: 302.1177.

FTIR (neat): 1656  $cm^{-1}$  ( $\nu$  C=O).

### III.3. synthesis of furo[2,3-b]pyridin-4-ones and furoquinolinone in acid condition:

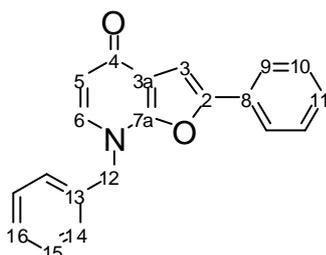


## Partie expérimentale de la partie 2

- **General procedure for preparation of 7-benzyl-2-phenylfuro[2,3-b]pyridin-4(7H)-one and furoquinolinone :**

A solution of acetylenic pyridone (0.14 mmol) in glacial acetic acid (1 mL) was filled into an appropriate small microwave process vial containing a magnetic stir bar. The vial was sealed with a Teflon septum and placed into a Biotage Initiator™ microwave cavity. After irradiation at 150 °C for 60 min and subsequent cooling of the vessel to 37 °C by the unit, the mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc-EtOH, 95-5) to give the corresponding 7-benzyl-2-phenylfuro[2,3-b]pyridin-4(7H)-one and furoquinolinone.

### 7-Benzyl-2-phenylfuro[2,3-b]pyridine-4(7H)-one



**Yield:** 92%  
**Mol. Wt. :** 301.11g/mol.  
**MP:** 127-132 °C  
White Solid

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz):** δ. 5.31 (s, 2H, H12), 6.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H5), 7.20-7.23 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.36-7.43 (m, 5H), 7.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H).

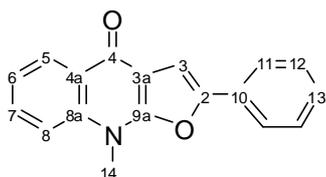
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz):** δ. 53.9 (C12), 101.8 (C5), 114.7 (C3a), 115.4 (C3), 124.1 + 127.9 + 128.6 + 129.0 + 129.1 + 129.3 + 129.4 + 134.2 (C8-C11 + C13-C16), 134.6 (C6), 150.8+153.5 (C2+C7a), 175.5 (C4).

**FTIR (neat):** 1639 cm<sup>-1</sup> (ν C=O).

**HRMS–CI:** *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>: 302.1181; found: 302.1184.

\*\*\*\*\*

### 9-Methyl-2-phenylfuro[2,3-b]quinolin-4(9H)-one:



**Yield:** 99%  
**Mol. Wt. :** 275,09463 g/mol.  
C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>  
White Solid

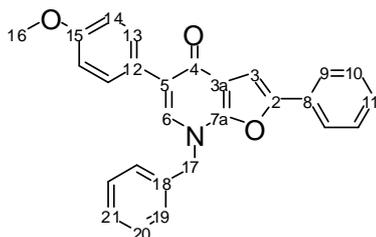
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz):** δ. 3.84 (s, 3H, NMe), 7.13-7.36 (m, 6H, H<sub>ar</sub>), 7.54-7.57 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 8.41 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H5).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz):** δ. 31.6 (NMe), 102.1 (C3), 108.4 (C3a), 114.3 (C8), 122.8, 123.8 (C<sub>Har</sub>), 125.2 (C4a), 127.3, 128.2, 129.0 (C<sub>Har</sub>), 129.3 (C10), 132.1 (C<sub>Har</sub>), 138.0 (C8a), 149.7 (C2), 155.7 (C9a), 172.8 (C4)

\*\*\*\*\*

## Partie expérimentale de la partie 2

### 7-Benzyl-5-(4-methoxyphenyl)-2-phenylfuro[2,3-b]pyridin-4(7H)-one:



**Yield:** 80 %

**Mol. Wt. :** 407,46 g/mol.

C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>

White Solid

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz):** δ. 3.81 (s, 3H, H16), 5.33 (s, 2H, H17), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.29-7.38 (m, 10H), 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz):** δ. 53.9 (C17); 55.4 (C16); 102.4 (C3); 113.8 + 114.5 + 124.0 + 127.4 + 127.5 + 127.9 + 128.4 + 129.0 + 129.1 + 129.4 + 129.5 + 130.3 + 133.0 + 134.5 (C2+ C3a + C5-6 + C8-C14 + C18-21) 150.9 + 152.8 + 159.1 + 173.2 (C2 + C4 + C7a + C15).

*Conclusion générale*

## Conclusion générale

L'objectif principal de cette thèse consistait à développer des voies de synthèses convergentes de pyrazoles bis(hétéro)aromatiques substitués, soit en position C3 et C5, soit en position C3 et C4, par des réactions de couplage palladocatalysées sélectives et d'établir un procédé avec une mise en œuvre facilement automatisable.

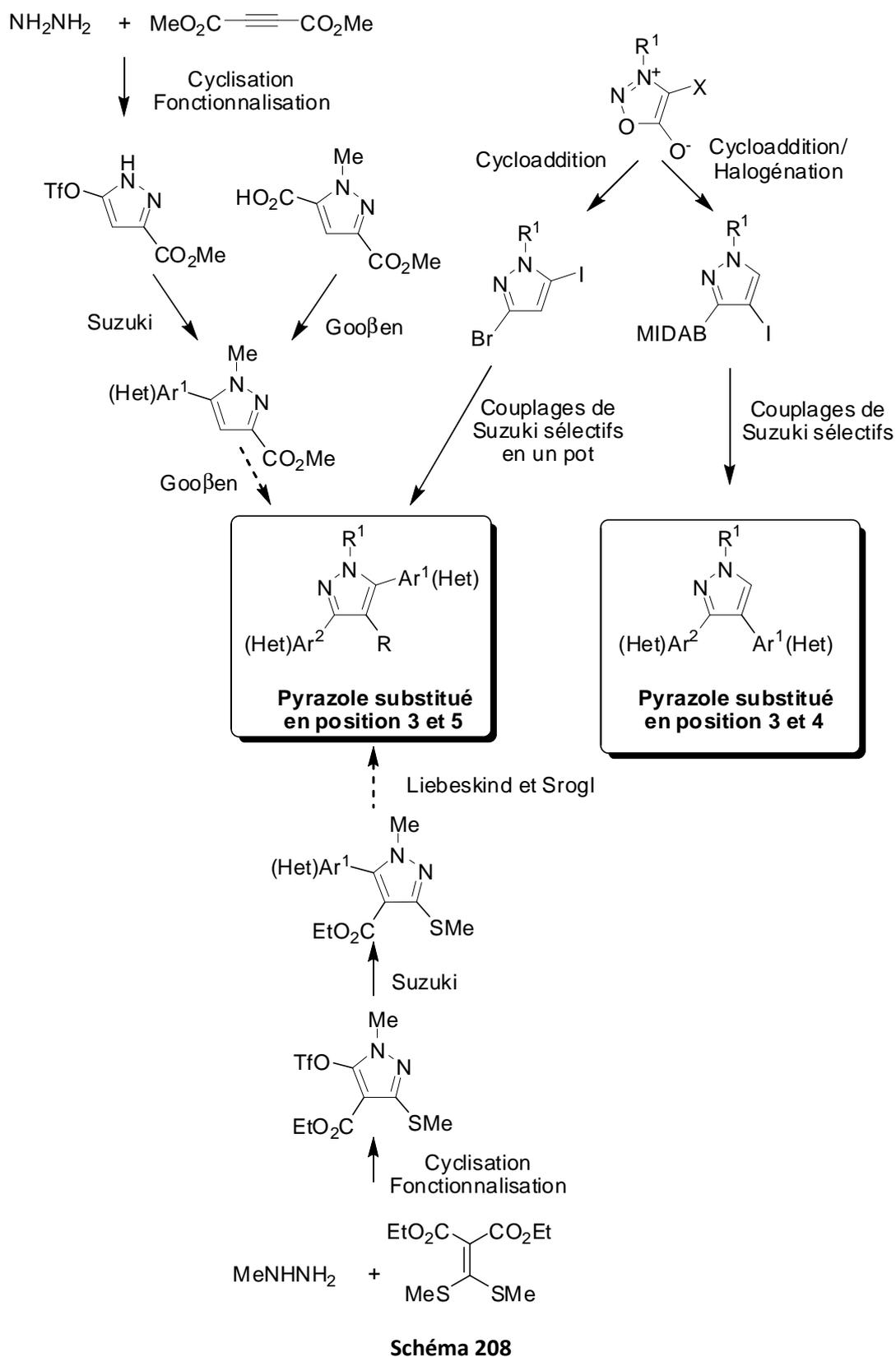
L'objectif secondaire consistait à finaliser un projet débuté depuis plusieurs années concernant la synthèse et la valorisation de furopyridones.

Dans **le premier chapitre** de ce mémoire, nous avons effectué une étude bibliographique portant sur les modes de formation et de fonctionnalisation du noyau pyrazole.

Dans **le deuxième chapitre**, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la fonctionnalisation de pyrazoles issus de réactions de cyclocondensation d'hydrazines avec divers composés carbonylés (Schéma 208). L'introduction de groupements hétéroaromatiques devait se faire par des réactions de couplage organopalladiées relativement récentes et prometteuses mettant en jeu des fonctions de types acide carboxylique (couplage de type Gooßen) ou thioéther (couplage de type Liebeskind et Srogl). Toutefois, les premières essais réalisés dans cette optique ont été relativement décevants et nous avons dû mettre un terme à cette étude pour nous intéresser à une autre voie d'accès plus prometteuse, basée sur la synthèse et la fonctionnalisation par couplage de Suzuki de pyrazoles halogénés et/ou borylés.

Nous avons donc montré dans **le troisième chapitre**, l'intérêt et l'étendue des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires mettant en jeu des sydnone pour l'obtention de pyrazoles 3,5-dihalogénés, d'une part, et 3-borylé-5-halogénés, d'autre part. Ces derniers ont été engagés avec succès dans diverses réactions de couplage de type Suzuki, nous permettant ainsi de disposer d'une méthode d'accès pratique et efficace à divers pyrazolebis(hétéro)aromatiques (Schéma 208).

## Conclusion générale



La deuxième partie de cette thèse était consacrée à la synthèse et à la valorisation de furopyridones. Nous avons pu synthétiser trois types de furopyridones à partir de précurseurs communs, les 4-méthoxy-2-pyridones (Schéma 209). Dans un premier temps, les furo[3,2-c]pyridin-4-

## Conclusion générale

ones, très peu connues dans la littérature, et les furo[3,2-c]pyridin-6-ones, inconnues à notre connaissance, ont été synthétisées par une réaction de couplage de Sonogashira, suivie *in situ* d'une réaction de cyclisation, cette dernière étant précédée d'une réaction d'O-déméthylation par la triéthylamine utilisée comme base dans la réaction de couplage. Les furo[3,2-c]pyridin-6-ones ont été transformées en 2-chlorofuopyridones correspondantes qui devraient s'avérer utiles pour la synthèse de bibliothèques d'aminofuopyridones *via* des couplages de type Buchwald-Hartwig. Les furo[2,3-b]pyridin-4-ones ont, quant à elles, été obtenues par cyclisation en milieu acide. L'utilisation du chauffage par irradiation micro-ondes a permis de généraliser cette réaction.

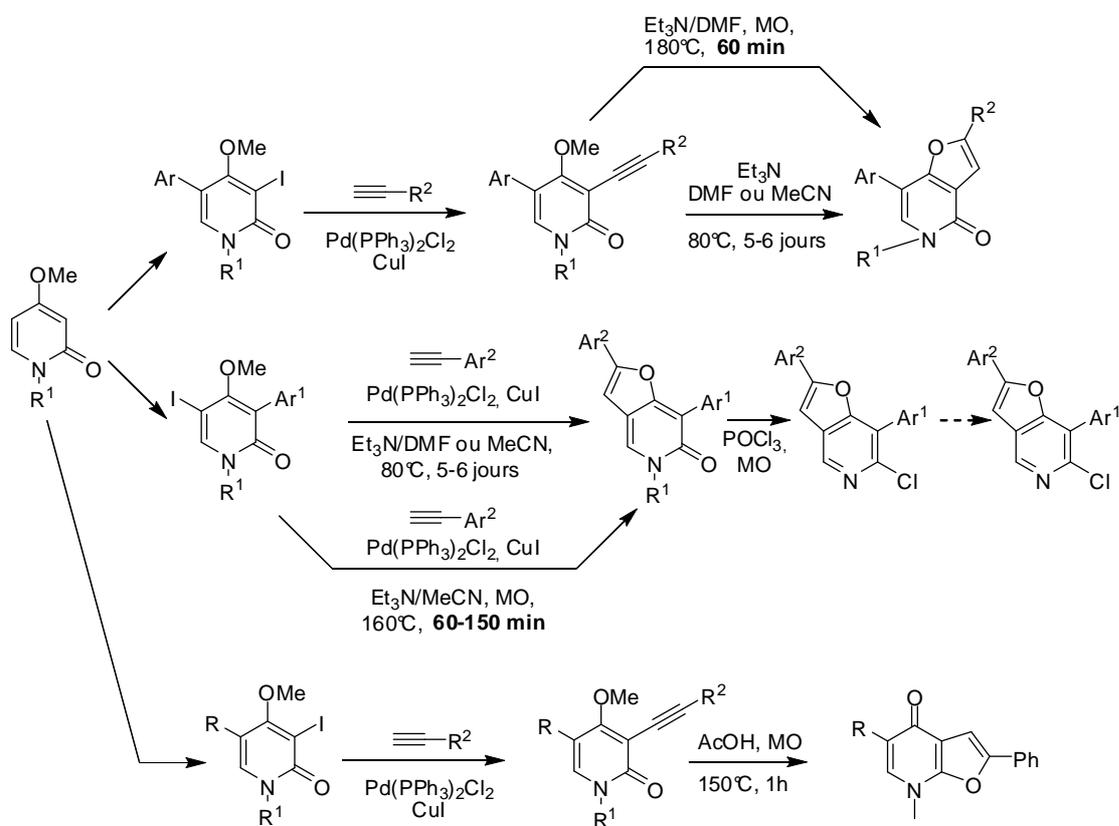


Schéma 209

---

**RESUME en français**

Ce mémoire est subdivisé en deux parties. La première partie concerne la synthèse de pyrazoles présentant un intérêt sur le plan agrochimique. En effet, le noyau pyrazole est présent dans de nombreux composés ayant des activités biologiques diverses et en particulier antifongique. Au cours de ce travail, nous avons développé diverses approches convergentes de pyrazoles diversement substitués au moyen de réactions de couplages croisés pallado-catalysés sélectifs et séquentiels à partir de pyrazoles possédant différents points d'encrages.

Dans la deuxième partie, nous nous sommes intéressés à la synthèse de diverses furopyridones en tant qu'analogues de produits naturels possédant une activité antifongique, et notamment le Cladobotryal. Dans ce but, diverses alcynylpyridones ont été synthétisées et mises en jeu dans divers processus de cyclisation pour atteindre de manière divergente une série de furo[3,2-*c*]pyridin-4-ones, furo[3,2-*c*]pyridin-6-ones et furo[2,3-*b*]pyridin-4-ones.

---

**TITRE en anglais**

Efficient syntheses of diversely functionalized pyrazole and pyridone derivatives and their use in site-selective cross-coupling reactions.

---

**RESUME en anglais**

This thesis is subdivided into two principal parts. The first part is focussed on the synthesis of pyrazole derivatives of agrochemical relevance. Indeed, the pyrazole nucleus is found in numerous compounds possessing interesting biological properties, and notably antifungal activities. Various convergent approaches to diversely substituted pyrazoles have therefore been developed by means of site-selective palladium-catalyzed cross-coupling reactions conducted sequentially on pyrazole scaffolds. In the second part, we have been involved in the synthesis of furopyridones as simplified analogues of natural compounds possessing antifungal activities such as Cladobotryal. Toward this end, various alkynylpyridones have been synthesized and involved in diverse cyclization processes to access a series of furo[3,2-*c*]pyridin-4-ones, furo[3,2-*c*]pyridin-6-ones, and furo[2,3-*b*]pyridin-4-ones.

---

**DISCIPLINE**

Chimie Organique

---

**MOTS-CLES**

Pyrazole, cycloaddition 1,3-dipolaire, sydnone, couplage de Suzuki, régiosélectivité, furopyridone, fongicide.

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :**

Laboratoire Catalyse Organométallique, Synthèse et Méthodologie Organiques,  
Université Claude Bernard - Lyon I, UMR CNRS 5246, Bât. Curien (CPE Lyon) 43 boulevard du  
11 novembre 1918 69622 Villeurbanne Cedex