



HAL
open science

Synthèse et fonctionnalisation du motif pyridine-[b]-bicyclique

Hubert Lavrard-Meyer

► **To cite this version:**

Hubert Lavrard-Meyer. Synthèse et fonctionnalisation du motif pyridine-[b]-bicyclique. Chimie organique. Université de Lyon, 2017. Français. NNT : 2017LYSE1186 . tel-01630292

HAL Id: tel-01630292

<https://theses.hal.science/tel-01630292>

Submitted on 7 Nov 2017

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

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



N°d'ordre NNT : 2017LYSE1186

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale ED206
Chimie, Procédés, Environnement

Spécialité de doctorat : Chimie

Soutenue publiquement le 02/10/2017, par :

Hubert LAVRARD

Synthèse et fonctionnalisation du motif pyridine-[*b*]-bicyclique

Devant le jury composé de :

LOMBERGET, Thierry	Pr.	ISPB–Université Lyon 1	Président
PIGUEL, Sandrine	Dr.	Institut Curie–Université Paris Sud	Rapporteur
ROUTIER, Sylvain	Pr.	ICOA–Université d'Orléans	Rapporteur
MAGNIER, Emmanuel	Dr.	ILV–Université de Versailles-St Quentin	Examineur
POPOWYCZ, Florence	Pr.	INSA de Lyon	Directrice de thèse

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Président du Conseil Académique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire

Vice-président de la Commission Recherche

Directrice Générale des Services

M. le Professeur Frédéric FLEURY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Didier REVEL

M. le Professeur Philippe CHEVALIER

M. Fabrice VALLÉE

Mme Dominique MARCHAND

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud

– Charles Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche
en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur G.RODE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. X. PERROT

Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

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

UFR Sciences et Techniques des Activités

Physiques et Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD

Directeur : Mme C. FELIX

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. le Professeur J-C PLENET

Directeur : M. Y.VANPOULLE

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. le Professeur E.PERRIN

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Directeur : M. N. LEBOISNE

Résumé

SYNTHESE ET FONCTIONNALISATION DU MOTIF PYRIDINE-[*b*]-BICYCLIQUE

Une multitude d'hétérocycles aromatiques présente une structure bicyclique azotée. Parmi ceux-ci, le motif pyridine-[*b*]-bicyclique est extrêmement fréquent, et se compose d'une pyridine accolée à un autre cycle aromatique. Cependant, les méthodes de synthèse de ces composés sont aujourd'hui encore trop spécifiques. Les conditions réactionnelles ne sont pas toujours extensibles à une gamme variée de substrats. Afin de s'affranchir de ces limitations, une nouvelle méthode de construction du cycle pyridine à partir du motif β -aminoacrylonitrile est proposée dans ce manuscrit, utilisant un alcène activé par un motif trichlorométhyle.

Outre la préparation de ces pyridines-[*b*]-bicycliques, la réactivité des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines a été étudiée. Des réactions de fonctionnalisation de fin de synthèse ont été développées, à partir de réactions pallado-catalysées sur trois positions du noyau étudié permettant d'accéder à de nouveaux composés, notamment tétracycliques.

Mots-clés : Hétérocycle, Quinoléine, Pyrazolo[3,4-*b*]pyridine, Imidazo[4,5-*b*]pyridine, Palladium, Couplage croisé, C-H activation

Abstract

SYNTHESIS AND FUNCTIONALIZATION OF [*b*]-FUSED PYRIDINE COMPOUNDS

Bicyclic unsaturated structures containing one or more nitrogen atom appear in a wide range of organic compounds. In particular, the [*b*]-fused pyridine is a frequent structural motif, with striking biological activities. However, there is still a lack for general methods, with respect to the reaction conditions or the scope. In order to override these limitations, a new synthetic procedure for preparation of the pyridine ring starting from β -aminoacrylonitrile is proposed. This procedure relies on a trichloromethyl-activated alkene.

The reactivity of pyrazolo[3,4-*b*]pyridine, a subclass of [*b*]-fused pyridine, have been investigated. Some late-stage functionalization have been developed, relying on palladium-catalyzed chemistry. Three positions of the pyrazolopyridine core have been arylated, thus giving access to new structures.

Keywords : Heterocycle, Quinoline, Pyrazolo[3,4-*b*]pyridine, Imidazo[4,5-*b*]pyridine, Palladium, Cross-coupling, C-H activation

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier celles et ceux qui m'ont accordé leur confiance pour réaliser cette thèse, en particulier Yves Queneau pour m'avoir accueilli au sein du Laboratoire de Chimie Organique et Bioorganique de l'INSA Lyon. Merci aux membres du comité de sélection de l'Ecole Doctorale pour m'avoir octroyé une bourse de thèse sur cette thématique, et merci également aux membres du jury, les Drs T. Lomberget, E. Magnier, S. Piguel, et S. Routier.

Un immense merci à Florence, ma directrice de thèse pour son implication sur ce projet. Depuis ce jour ou Manu t'a téléphoné, j'ai toujours pu bénéficier de tes conseils et retours sur ce projet de recherche. Tu as toujours essayé de donner le meilleur pour le bon déroulement de cette thèse, et tes idées, ta gentillesse, ton expertise et ton implication ont énormément compté pour moi.

Merci également à tous les membres du laboratoire : Lucie pour son aide face aux problèmes du quotidien du labo, Sylvie qui va encore avoir besoin d'entraînement avant d'atteindre mon niveau en mots croisés, Mohamed pour son sens aigü de l'organisation, Stéphane pour sa chimie de cow-boy, et Laurent pour sa sérénité positive. Je vous souhaite une très bonne continuation dans les futurs nouveaux locaux de l'ICBMS !

J'ai eu également la chance de mener des TP à l'INSA, et j'adresse mes remerciements à l'équipe pédagogique au grand complet, et tout particulièrement Pedro et Philippe. Merci également à Blanche et Hervé pour leur soutien logistique face à l'habileté des étudiants à casser la vaisselle ou coincer des trucs dans d'autres...

J'ai occupé (envahi ?) deux paillasses au cours de cette thèse : merci à tous ceux qui m'ont supporté à côté d'eux : tout particulièrement M&M's, Manon, Marine, et Meddy : merci pour ces fou-rires, à base d'humour scato ou porno (ou les deux en même temps), de chats, et d'acides gras... Merci également à Maha et ses cahiers impeccables, Cyril et ses Pokémons, Maiwenn, qui me faisait toujours rigoler quand elle laissait trainer ses cheveux sur sa paillasse en faisant des CCM, et Charlie pour apporter un vent de renouveau au LCOB. Merci aussi à Xiubin, Lianjie, et Zonglong pour leur gentillesse !

Un merci également à quelqu'un d'exceptionnel : Cédric. Même si originaire d'un trou perdu vers Beley, personne n'aura jamais été si gentil et d'un tel soutien au cours d'une grande partie de cette thèse (signé Poppy). Merci également à Pierre. Outre être un chimiste de génie, les souvenirs de Trivial Pursuit pendant les cours avec la Reine-Mère ou le Pr Carbène resteront des souvenirs uniques. Je te souhaite plein de bonheur pour la suite !

Enfin, merci à ma famille qui m'a permis de poursuivre ces études en chimie organique, pendant toutes ces années !

Table des abréviations

- Å : ångström, 1 Å = 0,1 nm
- Ac : acétyle
- acac : acétylacétonate
- Ad : adamantyle
- Alk : alkyle
- Ar : aryle
- bdppmapy : *N,N*-bis-(diphénylphosphanylméthyl)-2-aminopyridine
- BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
- bipy : 2,2'-bipyridine
- Bn : benzyle
- Boc : *tert*-butoxycarbonyle
- Bu : butyle
- cat. : catalytique
- cataCXium[®] A : P(1-Ad)₂(*n*-Bu)
- cataCXium[®] ABn : P(1-Ad)₂(Bn)
- cf : confère
- cod : 1,5-cyclooctadiène
- Cy : cyclohexyle
- D2PM-TMS : diphénylprolinol-triméthylsilyle
- DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
- DAPCy : Pd(Cy₂NH)₂(OAc)₂
- dba : (*E,E*)-dibenzylidèneacétone
- DCC : dicyclohexylcarbodiimide
- DCE : 1,2-dichloroéthane
- DEAD : diazodicarboxylate de diéthyle
- DFT : théorie de la fonctionnelle de la densité
- DIBAL-H : hydrure de di-*isobutyl*aluminium
- DIPEA : di-*iso*-propyléthylamine
- DMAc : *N,N*-diméthylacétamide
- DMAP : *N,N*-diméthyl-4-aminopyridine
- DME : 1,2-diméthoxyéthane
- DMF : *N,N*-diméthylformamide
- DMG : groupement ortho-directeur pour la lithiation
- DMSO : diméthylsulfoxyde
- dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
- ee : excès énantiomérique

- Et : éthyle
- éq. : équivalent
- GP : groupe partant
- h : heure
- HMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LiHMDS) ou de sodium (NaHMDS)
- $h\nu$: irradiation lumineuse (UV)
- λ : longueur d'onde (nm)
- led : diode électroluminescente
- M : métal alcalin, Li, Na, K, ou Cs dans ce manuscrit
- MCPBA : acide *mé*ta-chloroperbenzoïque
- Me : méthyle
- Mes : mésityle
- $\mu.o.$: irradiation micro-ondes
- min : minute
- ν : nombre d'onde (cm^{-1})
- n : normal
- n.d. : non détecté
- NBS : *N*-bromosuccinimide
- NIS : *N*-iodosuccinimide
- nm : nanomètre
- NMP : *N*-méthylpyrrolidin-2-one
- Nu : nucléophile
- P : groupement protecteur
- phen : 1,10-phénanthroline
- Pht : phtalimide
- pin : pinacol
- PivOH : acide pivalique
- PMB : *para*-méthoxybenzyle
- PPA : acide polyphosphorique
- Pr : propyle
- pyr. : pyridine
- Rdt : rendement
- RuPhos : 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphényle
- sat. : saturé
- SEM : 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyl acétal
- T : température
- *t, tert* : tertio, tertiaire

- t.a. : température ambiante
- TBAB : bromure de tétra-*n*-butylammonium
- TBAI : iodure de tétra-*n*-butylammonium
- TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle
- Tedicyp : cis,cis,cis-1,2,3,4-tetrakis(diphénylphosphinométhyl)cyclopentane
- TEMPO : (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
- Tf : trifluorométhylsulfonyle CF₃-SO₂-
- TFA : acide trifluoroacétique
- THF : tétrahydrofurane
- TMEDA : *N, N, N', N'*-tétraméthyléthylènediamine
- TMS : triméthylsilyle
- Tol : tolyle
- Tol-BINAP : 2,2'-Bis(di-*p*-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyle
- Ts : *para*-tosyle
- UV : ultra-violet
- X : halogène
- XantPhos : 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène
- XPhos : 2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényl
- Y ou Z : n'importe quel élément, tel que C, N, ou O

Outre ces abréviations, plusieurs libertés ont été prises avec les règles typographiques, afin d'assurer une lecture plus agréable de ce manuscrit. Celles-ci sont :

- La notation « % » doit être comprise en fraction molaire (« mol% »). Par exemple, « 5% Pd(PPh₃)₄ » signifie « 5 mol% Pd(PPh₃)₄ ». Les rares cas de fractions massiques sont notés « 10% w/w ».
- L'expression anglaise « *one-pot* », plus transparente que sa traduction française « monotope » a été utilisée.
- Les séparateurs anglo-saxons des décimales ont été choisis pour assurer une meilleure lisibilité des schémas : par exemple « 1.5 éq. » plutôt que « 1,5 éq. »
- Les molécules ont été numérotées par ordre d'apparition dans le manuscrit. Lorsque plusieurs composés sont sous-entendus (avec des R, R', etc.), aucun numéro n'a été attribué.

Table des matières

Résumé	1
Abstract.....	3
Remerciements	5
Table des abréviations	7
1. Objectifs et définition du projet.....	13
1.1. Introduction générale.....	15
1.2. Quinoléines : structures et exemples connus.....	18
1.2.1. Avancées récentes en synthèse des quinoléines.....	19
1.2.2. Avancées récentes en synthèse des 4-aminoquinoléines	27
1.3. Pyrazolo[3,4-b]pyridines : structures et exemples connus.....	29
1.4. Imidazo[4,5-b]pyridines : structures et exemples connus.....	32
1.5. Projet de thèse : construction et fonctionnalisation du noyau pyridine.....	36
2. Préparation et réactivité des 5-amino-1H-imidazoles	39
2.1. Introduction : Structure et propriétés des 5-aminoimidazoles simples	41
2.2. Préparation des 5-amino-4-cyano-imidazoles	44
2.2.1. L'aminomalononitrile, précurseur d'imidazoles.....	44
2.2.2. Le diaminomalononitrile, précurseur d'imidazoles	49
2.3. Réactivité des 5-amino-4-cyanoimidazoles.....	52
2.3.1. Le β -éthoxyacrylate et ses analogues à 3 atomes de carbone	52
2.3.2. Réactions possibles sur la fonction nitrile	56
2.3.3. Réactions des dérivés méthylènemalonate.....	58
2.4. Bilan sur la réactivité des 5-amino-4-cyanoimidazoles	59
3. Le trichlorométhyle, un groupement activant amovible.....	63
3.1. Introduction	65
3.2. Groupement CCl_3 dans la trichlorobutènone : état de l'art	66
3.3. Réactions entre la trichlorobutènone et les anthranilonitriles	71
3.4. Réactions de cyclisation	74
3.5. Etude mécanistique	79
3.6. Conclusions : apports de la chaîne trichlorobutènone.....	84

4. Synthèse de structures polycycliques à partir de la plateforme 4-chloropyrazolo[3,4-b]pyridine	87
4.1. Introduction	89
4.2. Fonctionnalisation de la position 4 par couplage au palladium	91
4.2.1. Couplages de Mizoroki-Heck	93
4.2.2. Couplages de Sonogashira	99
4.2.3. Couplages de Suzuki-Miyaura	109
4.3. Fonctionnalisation de la position 5 par couplage croisé décarboxylant	131
4.4. Fonctionnalisation de la position 3 par C-H activation	138
4.5. Conclusion	143
Conclusion générale	145
5. Partie expérimentale	147
Bibliographie	232

Chapitre I

Objectifs et définition du projet

1.1.Introduction générale

Destinés à lutter contre les nombreux agents pathogènes pouvant s'attaquer aux systèmes immunitaires humain ou animal, les antibactériens regroupent toutes les molécules ayant une activité antibactérienne. Ainsi, mis en contact avec une population bactérienne, ils entraînent la mort des individus (activité bactéricide), ou bien l'inhibition de leur multiplication (activité bactériostatique). Ces composés sont regroupés par familles structurales, comme les pénicillines, les sulfonamides, les quinolones,... Ces diverses familles de composés antibactériens sont utilisées en thérapeutique humaine pour lutter contre les infections bactériennes, mais leur nombre reste limité, et peu de nouveaux composés ont été découverts au cours des dernières années. A cela s'ajoute un phénomène d'amplitude croissante, la résistance aux antibiotiques. Les souches bactériennes ont développé des mécanismes de lutte contre ces composés, qui permettent aux populations pathogènes de se défendre contre les antibactériens, diminuant leur efficacité thérapeutique, et faisant ainsi émerger un véritable problème de santé publique. Afin de préserver l'efficacité des composés commerciaux, des politiques de lutte contre la prescription excessive d'antibiotiques ont été lancées, mais celles-ci ne peuvent fournir qu'un sursis : seul le développement de nouveaux composés antibactériens permettrait d'endiguer ce phénomène.

Afin de contribuer à la prospection de nouveaux composés antibactériens, le laboratoire de Chimie Organique et Bioorganique, en association avec l'équipe de Microbiologie, Adaptation et Pathogénie de l'INSA de Lyon ont initié un projet de recherche de molécules présentant une activité antibactérienne. Trois familles de composés pyridine-[b]-bicycliques ont été étudiées : les benzo[b]pyridines (quinoléines), les pyrazolo[3,4-b]pyridines, et les imidazo[4,5-b]pyridines (Figure 1), dont certaines ont montré des activités biologiques.

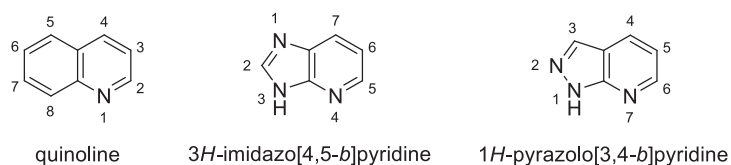


Figure 1 : Composés pyridine-[b]-bicycliques

Au cours de son stage de M2 en 2013, Mlle Boulven a étudié les réactions de préparation de ces noyaux à partir de composés aromatiques portant une fonction amine et une fonction nitrile contiguës.¹ Leur condensation avec du 3-éthoxyacrylate d'éthyle **1** ou bien de l'acétoacétate d'éthyle **2** a permis d'obtenir les composés **3**, **4** et **5** avec des rendements faibles, ou bien les composés **6**, **7**, ou **8** avec des rendements plus élevés (Tableau 1).

¹ Boulven, M. *Synthèse et évaluation de structures hétérocycliques comme agents antibactériens potentiels*. **2013**, M2, LCOB.

Tableau 1 : Réactions de Friedländer en une étape

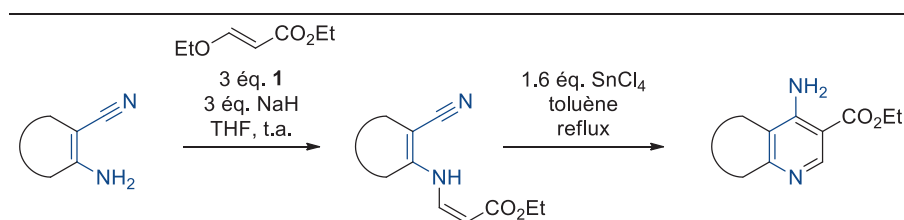
Noyau	Rendements	Rendements
Benzène	3 21%	6* 78%
Pyrazole	4* 20%	7* 79%
Imidazole	5 19%	8 32%

* : les produits en rouge ont une activité bactériostatique ou bactéricide.

L'éthoxyacrylate d'éthyle **1** et l'imidazole présentent des réactivités inférieures respectivement à l'acétoacétate d'éthyle et aux autres hétérocycles. Afin d'améliorer ces résultats, la même réaction a été conduite séquentiellement (Tableau 2), et a fourni les produits énamionones **9** et **10** avec de très bon rendements. La cyclisation avec du chlorure d'étain a permis d'obtenir la pyrazolo[3,4-*b*]pyridine **4**, avec un rendement de 34% sur deux étapes, meilleur que le rendement de 20% obtenu à partir d'éthoxyacrylate d'éthyle **1** et de SnCl₄ en une étape. La transformation séquentielle semble donc plus efficace que la transformation « *one-pot* », mais le rendement reste encore beaucoup trop faible.

Le noyau imidazole semble particulièrement peu réactif, et le produit **11** n'a pas pu être préparé. Les propriétés antibactériennes des composés ont été testées sur deux souches bactériennes, *Escherichia Coli*, et *Bacillus Subtilis*, et les composés **4**, **6**, et **7** ont montré des activités prometteuses.

Tableau 2 : Réaction de Friedländer en deux étapes

Noyau	Rendement condensation	Rendement cyclisation
		
Benzène	9 82%	-
Pyrazole	10 86%	4 40%
Imidazole	11 n.d.	-

Les pyrazolopyridines ayant présenté des activités biologiques intéressantes, le projet de recherche de nouveaux agents antibactériens a été poursuivi par M. Clarès dans le cadre de son stage de M2.² Ayant réussi à préparer des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines chlorées, la substitution nucléophile aromatique d'amines sur la position chlorée a fourni des dérivés de pyrazolopyridines substitués en position 4 (Schéma 1).

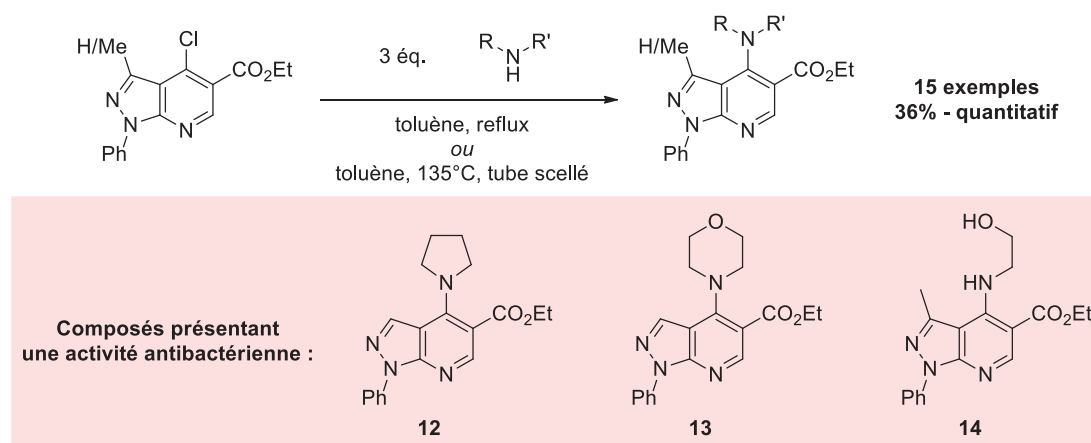


Schéma 1 : Fonctionnalisation de pyrazolopyridines par S_NAr

Parmi ces produits, certains d'entre eux (**12**, **13**, et **14**) ont également montré des propriétés bactéricides sur les souches *E. Coli* et *B. Subtilis*. Cette famille de pyrazolopyridines présente potentiellement une activité antibactérienne, qui pourrait être améliorée par l'introduction de

² Clarès, T. *Synthèse de noyaux hétérocycliques à visée antibactérienne*, 2014, M2, LCOB.

substituants sur son noyau. Cependant, peu de méthodes de fonctionnalisation des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines existent.

Au cours de ces deux études, les composés à structure pyridine-[*b*]-bicycliques tels que les quinoléines, les pyrazolo[3,4-*b*]pyridines et les imidazo[4,5-*b*]pyridines, ont montré des activités biologiques significatives. Malheureusement, les méthodes de synthèse et de fonctionnalisation de ces hétérocycles présentent d'importantes limitations. Afin d'illustrer celles-ci, un aperçu des méthodes de préparation de ces trois grandes familles est donné ci-après.

1.2. Quinoléines : structures et exemples connus

Le noyau quinoléine compte parmi les structures aromatiques bicycliques les plus importantes. Cette structure apparaît dans de nombreuses molécules présentes dans la nature, et plus de 800 composés présentant un noyau quinoléine ont été isolés à partir de sources naturelles. Parmi les plus célèbres, les alcaloïdes extraits de l'écorce des plantes du genre *Cinchona* ont été utilisés depuis plusieurs siècles pour traiter la fièvre et lutter contre le paludisme (Figure 2).

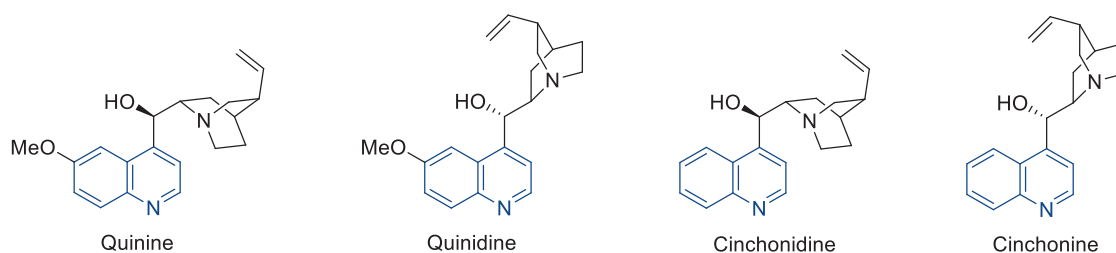


Figure 2 : Alcaloïdes à noyau quinoléine extraits de *Cinchona*

La quinine appartient à la liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels, pour le traitement des infections à *Plasmodium*, protozoaire responsable du paludisme. D'autres composés synthétiques présentant le noyau quinoléine ont été conçus pour la lutte contre cette infection, et font également partie de cette liste de molécules essentielles (Figure 3). Le noyau quinoléine est aujourd'hui encore une plate-forme structurale pour la conception de nouveaux antipaludéens.³

³ Baragaña, B.; Hallyburton, I.; Lee, M. C. S.; Norcross, N. R.; Grimaldi, R.; Otto, T. D.; Proto, W. R.; Blagborough, A. M.; Meister, S.; Wirjanata, G.; Ruecker, A.; Upton, L. M.; Abraham, T. S.; Almeida, M. J.; Pradhan, A.; Porzelle, A.; Martínez, M. S.; Bolscher, J. M.; Woodland, A.; Norval, S.; Zuccotto, F.; Thomas, J.; Simeons, F.; Stojanovski, L.; Osuna-Cabello, M.; Brock, P. M.; Churcher, T. S.; Sala, K. a.; Zakutansky, S. E.; Jiménez-Díaz, M. B.; Sanz, L. M.; Riley, J.; Basak, R.; Campbell, M.; Avery, V. M.; Sauerwein, R. W.; Dechering, K. J.; Noviyanti, R.; Campo, B.; Frearson, J. a.; Angulo-Barturen, I.; Ferrer-Bazaga, S.; Gamo, F. J.; Wyatt, P. G.; Leroy, D.; Siegl, P.; Delves, M. J.; Kyle, D. E.; Wittlin, S.; Marfurt, J.; Price, R. N.; Sinden, R. E.; Winzeler, E. a.; Charman, S. a.; Bebrevska, L.; Gray, D. W.; Campbell, S.; Fairlamb, A. H.; Willis, P. a.; Rayner, J. C.; Fidock, D. a.; Read, K. D.; Gilbert, I. H. *Nature* **2015**, *522* (7556), 315–320.

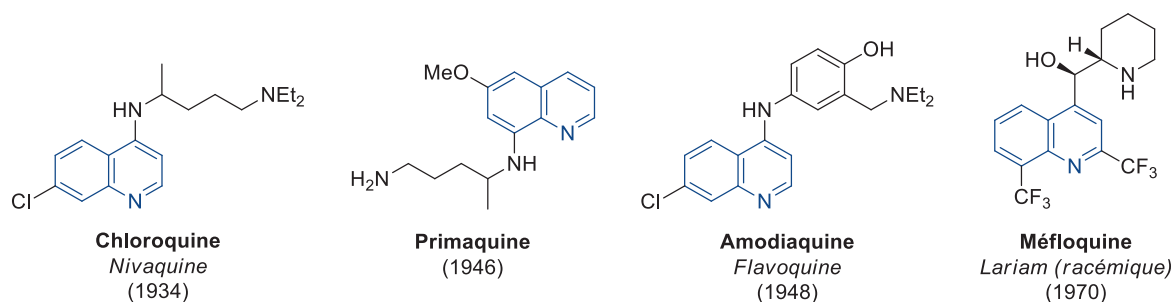


Figure 3 : Antipaludéens à noyau quinoléine

Outre ces exemples célèbres, l'intérêt du noyau quinoléine n'est pas limité au traitement du paludisme. Une famille d'antibiotiques de synthèse, les quinolones, possède ce noyau quinoléine. Ces composés ont été développés à partir de l'acide nalidixique. (Figure 4).

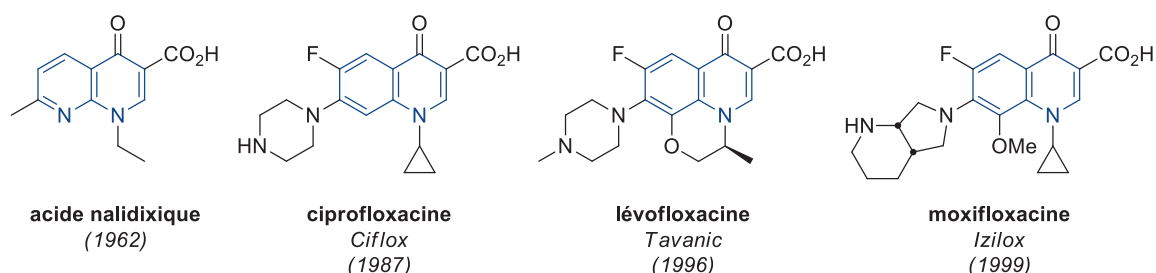


Figure 4 : Exemples de (fluoro)-quinolones commerciales

Le noyau quinoléine apparaît également dans de nombreux composés ayant des activités biologiques bien différentes, recensées dans plusieurs revues⁴ : les méthodes de synthèse du noyau quinoléine revêtent donc une importance remarquable, puisqu'elle permettent d'accéder à des composés de structures et d'utilités multiples.

1.2.1. Avancées récentes en synthèse des quinoléines

L'importance de cet hétérocycle a conduit à la publication de plusieurs ouvrages et revues traitant de la synthèse du noyau quinoléine.⁵ Dans la quasi-totalité de ces synthèses de quinoléines, un dérivé benzénique est utilisé comme substrat sur lequel le cycle pyridine est construit. En effet, de très nombreuses méthodes de construction d'un noyau pyridine existent, alors que les méthodes de construction d'un noyau benzène sont plus complexes et moins générales.

⁴ (a) Kumar, S.; Bawa, S.; Gupta, H. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2009**, 9 (14), 1648–1654. (b) Garudachari, B.; Isloor, A. M. *Adv. Mater. Res.* **2014**, 995, 61–84.

⁵ (a) Manske, R. H. *Chem. Rev.* **1942**, 30 (1), 113–144. (b) Bergstrom, F. W. *Chem. Rev.* **1944**, 35 (2), 77–277. (c) Jones, G. *Chemistry of Heterocyclic Compounds : Quinolines, Part I, Vol. 32* John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **1977**. (d) Prajapati, S. M.; Patel, K. D.; Vekariya, R. H.; Panchal, S. N.; Patel, H. D.; Tu, S.; Jin, M.; Ma, L.; Panicker, B.; Siu, K. W.; Steinig, A. G.; Stolz, K. M.; Tavares, P. A.; Volk, B.; Weng, Q.; Werner, D.; Mulvihill, M. J. *RSC Adv.* **2014**, 4 (47), 24463–24476. (e) Ramann, G.; Cowen, B. *Molecules* **2016**, 21 (8), 986–1008.

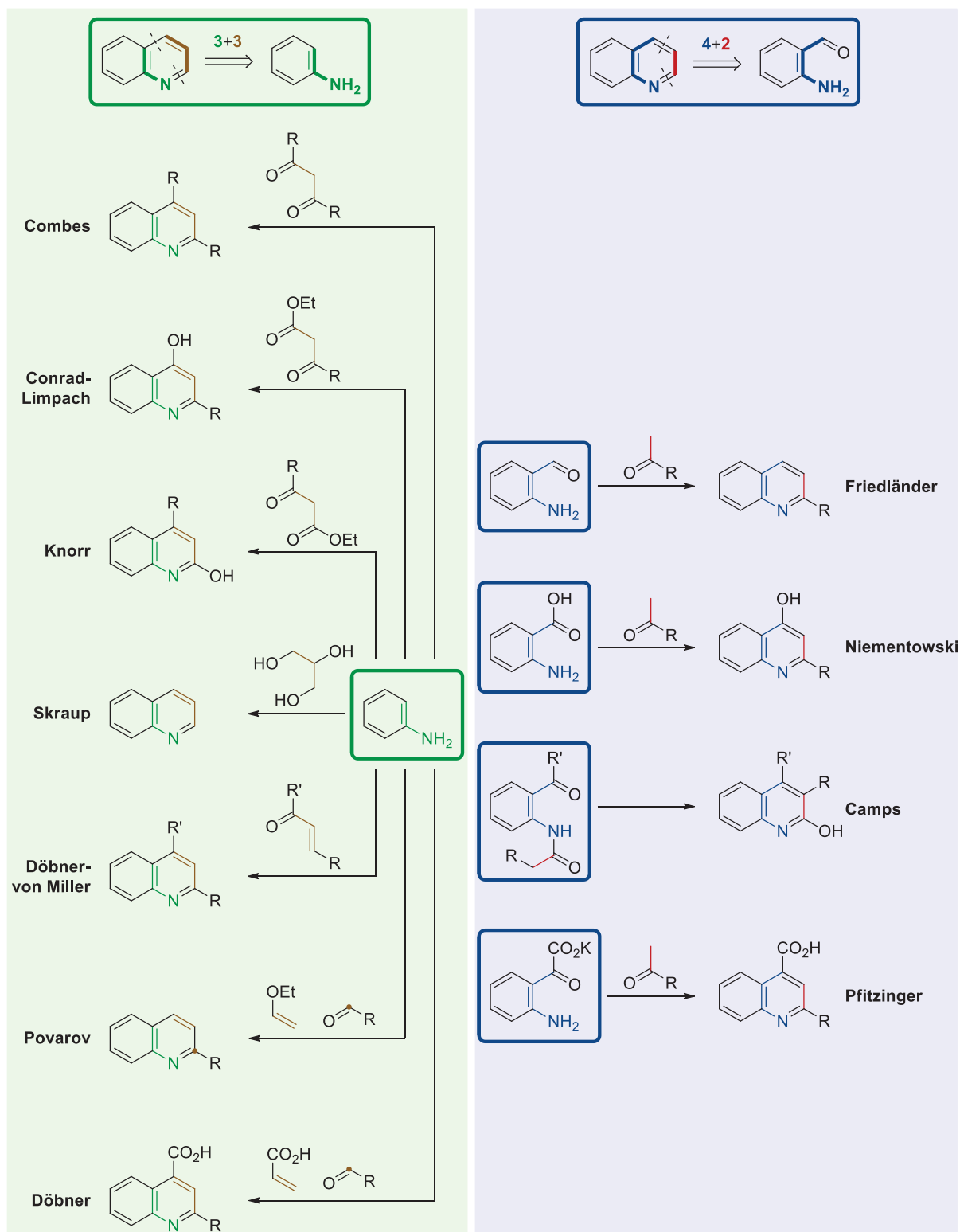
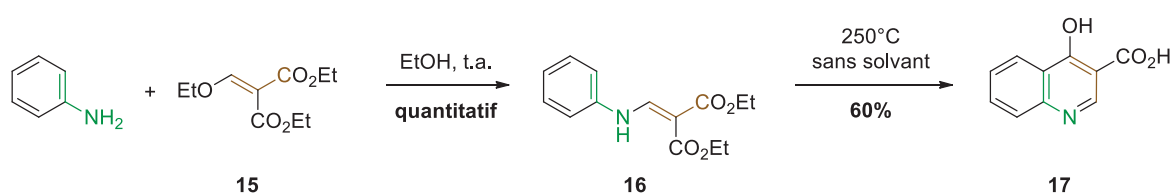


Schéma 2 : Synthèses historiques du noyau quinoléine⁶

⁶ À des fins de simplification, la tautomérie hydroxyquinoléine/quinolone ne sera pas abordée, et tous les composés seront représentés sous forme hydroxy. Dans le cas des quinoléines portant un groupement ester en position 3, consulter : (a) de la Cruz, A.; Elguero, J.; Goya, P.; Martínez, A.; Pfliegerer, W. *Tetrahedron* **1992**, *48* (29), 6135–6150. (b) Horta, P.; Kuş, N.; Henriques, M. S. C.; Paixão, J. A.; Coelho, L.; Nogueira, F.; O'Neill, P. M.; Fausto, R.; Cristiano, M. L. S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (24), 12244–12257.

Au vu du très grand nombre de méthodes de synthèse des quinoléines, seuls quelques exemples récents ou d'importance majeure seront présentés ici. Certains exemples revêtent une importance historique, et ont gardé le nom de leurs inventeurs (Schéma 2). Manske^{5a} a classifié ces synthèses en méthodes « 3+3 » et « 4+2 ».⁷ Les réactions « 3+3 » utilisent comme substrats de l'aniline et dans la plupart des cas un composé 1,3-dicarbonylé. Les réactions « 4+2 » utilisent comme substrats des anilines substituées en ortho par un groupement carbonyle, et un composé carbonylé énolisable.

Un exemple particulièrement important de variante de la réaction de Conrad-Limpach a été publié par Gould et Jacobs en 1939.⁸ L'éthoxyméthylène malonate de diéthyle **15** est condensé avec de l'aniline pour former l'énaminone **16**, qui est ensuite cyclisée à haute température pour former la quinoléine **17** (Schéma 3).



Ces deux classes de synthèse du noyau quinoléine présentent chacune des avantages et des inconvénients (Figure 5). Les méthodes « 3+3 » utilisent des substrats anilines, dont de très nombreux dérivés sont disponibles commercialement. De plus, la préparation de quinoléines non substituées en position 2 (comme **17**) est particulièrement aisée grâce à la réaction de Gould-Jacobs. Malheureusement, la régiosélectivité des cyclisations est généralement sous contrôle stérique, rendant très difficile la préparation de quinoléines substituées en position 5.

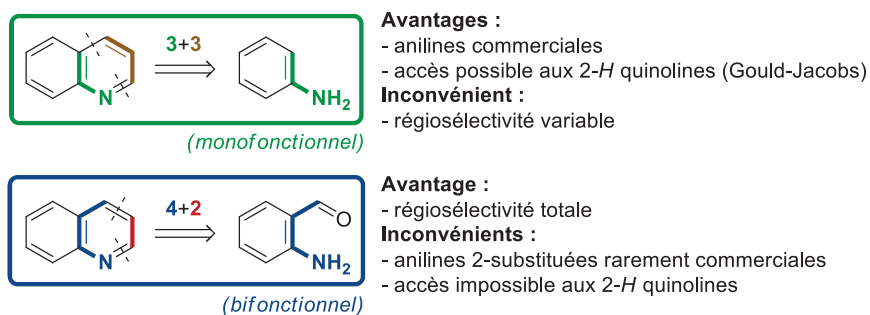


Figure 5 : Comparaison des deux familles rétrosynthétiques des quinoléines

Inversement, les méthodes « 4+2 » résolvent ce problème de régiosélectivité et permettent d'accéder à toutes les quinoléines, y compris substituées en position 5. Cependant, les anilines substituées sont rarement commerciales, voire instables dans le cas des 2-aminobenzaldéhydes.

⁷ Ces notations n'ont aucun rapport avec les réactions d'électrocyclisations, notées avec des crochets [et].

⁸ Gould, R. G.; Jacobs, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61* (10), 2890–2895.

De plus, les méthodes de synthèse « 4+2 » des quinoléines non substituées en position 2 sont très rares.

Les problèmes rencontrés lors de la synthèse de la 5-fluoroquinolone illustrent particulièrement bien les avantages et inconvénients précédents des deux méthodes (Schéma 4). A partir de la 3-fluoroaniline **18**, le composé **19** a pu être préparé avec un rendement de 65%, puis cyclisé par réaction de Gould-Jacobs (« 3+3 ») en **20** avec un rendement de 60%.⁹ Le régioisomère **24** n'est pas observé par les auteurs. Afin de préparer l'isomère 5-fluoroquinolone **24**, la position 8 du futur cycle quinoléine a été protégée par un brome.¹⁰ Le substrat **21** est engagé dans la même séquence réactionnelle, et une dernière étape de déhalogénéation permet d'obtenir l'autre régioisomère **24**. L'accès à des quinoléines substituées en position 5 par cette voie nécessite donc de partir d'anilines protégées telles que **21**, qui sont moins accessibles que **18**. Qui plus est, une étape de déprotection supplémentaire est nécessaire dans cette séquence réactionnelle.

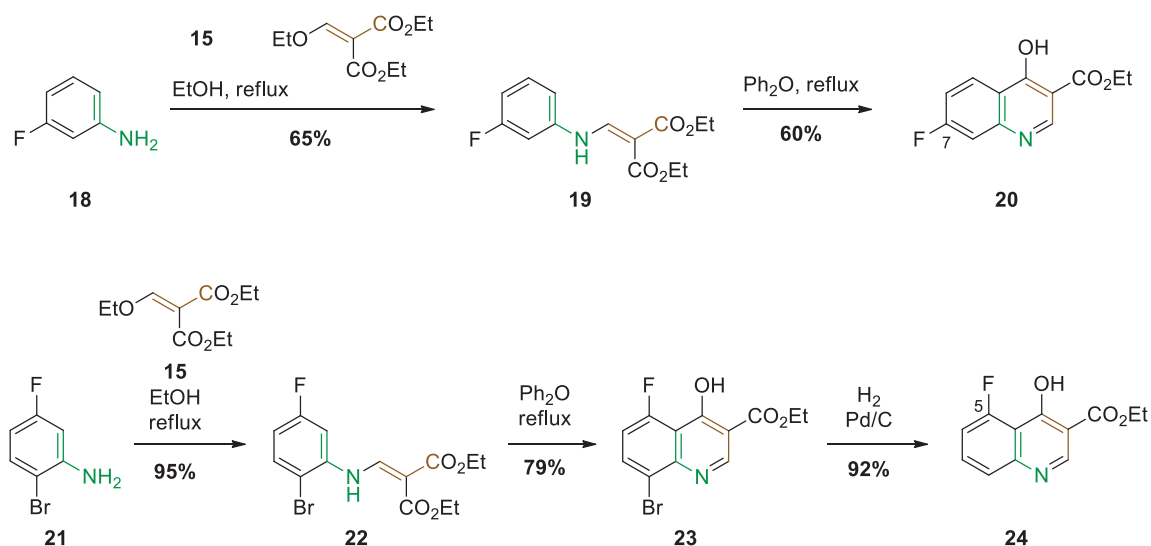


Schéma 4 : Préparation des isomères 5 et 7-fluoroquinoléines

De nombreux auteurs ont proposé des synthèses originales au cours des quinze dernières années. Celles-ci suivent très souvent la classification « 3+3 » ou « 4+2 » proposée par Manske. En effet, les substrats utilisés sont soit des anilines non substituées, soit des anilines portant un substituant en ortho. Deux catégories de substrats se distinguent : les substrats monofonctionnels et les substrats bifonctionnels (Figure 5).

⁹ Leyva, E.; Monreal, E.; Hernández, A. *J. Fluor. Chem.* **1999**, *94*, 7–10.

¹⁰ Carotti, A.; Altomare, C.; Savini, L.; Chiasserini, L.; Pellerano, C.; Mascia, M. P.; Maciocco, E.; Busonero, F.; Mameli, M.; Biggio, G.; Sanna, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11* (23), 5259–5272.

Les réactions suivant un modèle « 3+3 » partent assez souvent d'anilines simples (Schéma 5).¹¹ En présence de catalyseurs divers au titane,^{11c} au palladium,^{11g,11e} ou bien par des stratégies d'agrandissement de cycles cyclobutane,^{11d} des anilines simples peuvent être transformées en quinoléines. D'autres stratégies d'accès à des quinoléines utilisent des anilines masquées en tétrazoles,¹² en isonitriles,¹³ ou en propargylamines.¹⁴ De très nombreuses recherches se sont également focalisées sur la cyclisation du motif « propynimine » dérivé de l'aniline.^{15,16} La cyclisation de ces composés présentant le motif propynimine a été réalisée à partir de tungstène,^{15a} de cuivre,^{15e} ou bien de ruthénium.^{15b} Des dérivés de ces structures portant un groupement CF₃ ont également fait l'objet de plusieurs études, et peuvent être cyclisés en présence de ruthénium.^{16d} Ces structures 2-trifluorométhylquinoléines apparaissent par exemple dans la méfloquine, ce qui peut justifier le développement de nouveaux outils méthodologiques. D'autres stratégies de synthèse, plus originales ont également été développées, utilisant des ouvertures de cycle,¹⁷ des diaryliodoniums,¹⁸ ou des cyclisations photochimiques.^{19a} De nombreuses approches « 3+3 » ont donc été développées ces dernières années, permettant de préparer de nombreuses quinoléines grâce à la disponibilité des substrats anilines.

¹¹ (a) Zhao, Y. L.; Zhang, W.; Wang, S.; Liu, Q. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (13), 4985–4988. (b) Cao, K.; Zhang, F. M.; Tu, Y. Q.; Zhuo, X. T.; Fan, C. A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15* (26), 6332–6334. (c) Majumder, S.; Gipson, K. R.; Odom, A. L. *Org. Lett.* **2009**, *11* (20), 4720–4723. (d) Shan, G.; Sun, X.; Xia, Q.; Rao, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13* (21), 5770–5773. (e) Matsubara, Y.; Hirakawa, S.; Yamaguchi, Y.; Yoshida, Z. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (33), 7670–7673. (f) Zhang, Y.; Wang, M.; Li, P.; Wang, L. *Org. Lett.* **2012**, *14* (9), 2206–2209. (g) Ji, X.; Huang, H.; Li, Y.; Chen, H.; Jiang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (29), 7292–7296. (h) Gao, Q.; Liu, S.; Wu, X.; Wu, A. *Org. Lett.* **2014**, *16* (17), 4582–4585. (i) Yi, X.; Xi, C. *Org. Lett.* **2015**, *17* (23), 5836–5839. (j) Huo, C.; Xie, H.; Wu, M.; Jia, X.; Wang, X.; Chen, F.; Tang, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21* (15), 5723–5726. (k) Kumar, G. S.; Kumar, P.; Kapur, M. *Org. Lett.* **2017**, *19* (10), 2494–2497.

¹² Zhang, L.; Zheng, L.; Guo, B.; Hua, R. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (23), 11541–11548.

¹³ Janza, B.; Studer, A. *Org. Lett.* **2006**, *8* (9), 1875–1878.

¹⁴ Zhang, X.; Campo, M. A.; Yao, T.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, *7* (5), 763–766.

¹⁵ Propynimines simples : (a) Sangu, K.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2004**, *6* (3), 353–355. (b) Movassaghi, M.; Hill, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (14), 4592–4593. (c) Huang, H.; Jiang, H.; Chen, K.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (15), 5476–5480. (d) Zhou, H.; Liu, L.; Xu, S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (20), 9418–9421. (e) Zhu, R.; Cheng, G.; Jia, C.; Xue, L.; Cui, X. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (17), 7539–7544.

¹⁶ Propynimines CF₃ : (a) Amii, H.; Kishikawa, Y.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, *3* (8), 1109–1112. (b) Isobe, A.; Takagi, J.; Katagiri, T.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2008**, *10* (13), 2657–2659. (c) Gao, G. L.; Niu, Y. N.; Yan, Z. Y.; Wang, H. L.; Wang, G. W.; Shaukat, A.; Liang, Y. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (4), 1305–1308. (d) Dong, X.; Xu, Y.; Liu, J. J.; Hu, Y.; Xiao, T.; Zhou, L. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (50), 16928–16933.

¹⁷ Mao, Z.; Qu, H.; Zhao, Y.; Lin, X. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (79), 9927.

¹⁸ Wang, Y.; Chen, C.; Peng, J.; Li, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (20), 5323–5327.

¹⁹ (a) Jiang, H.; An, X.; Tong, K.; Zheng, T.; Zhang, Y.; Yu, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (13), 4055–4059. (b) Batchu, H.; Bhattacharyya, S.; Batra, S. *Org. Lett.* **2012**, *14* (24), 6330–6333.

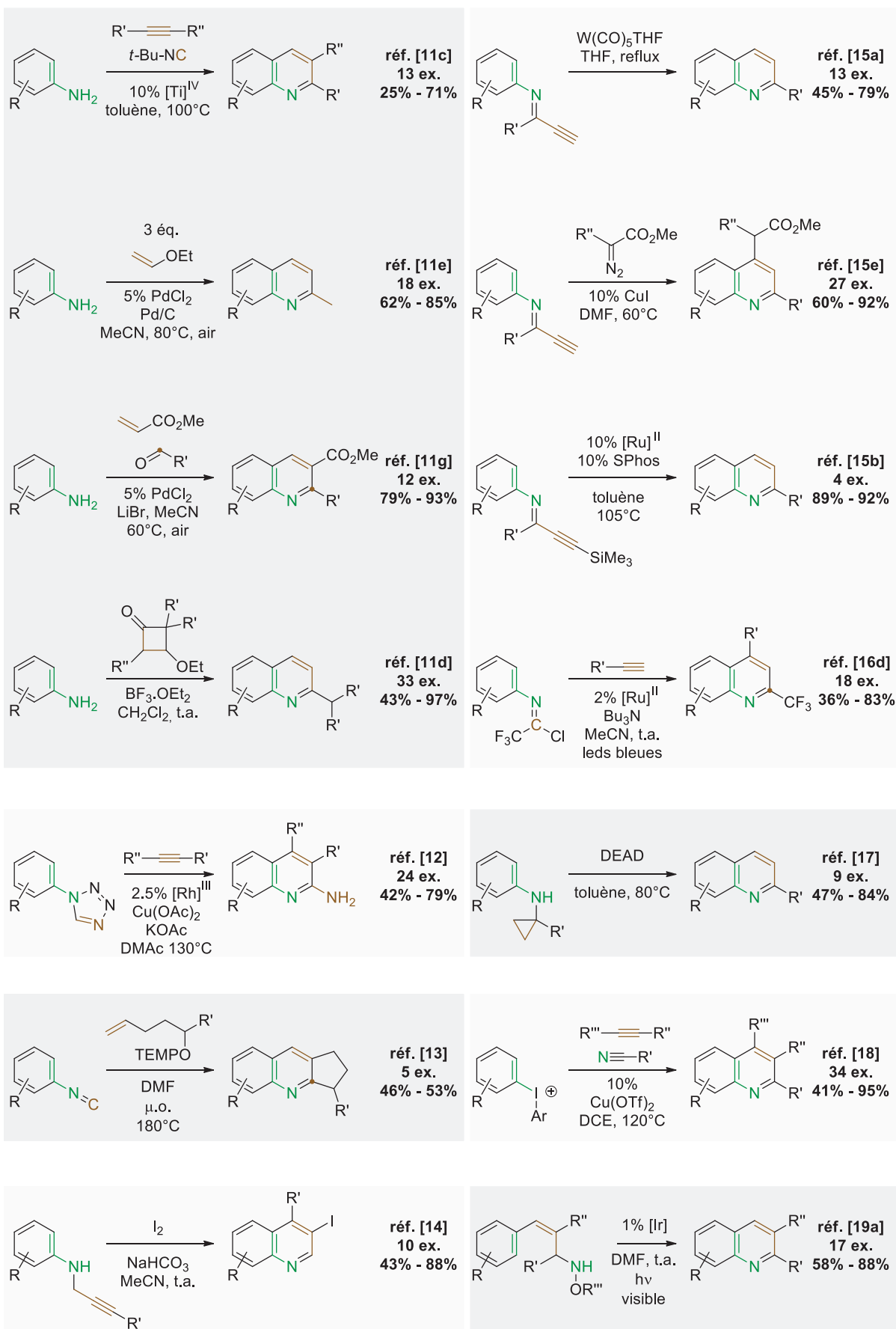


Schéma 5 : Synthèses de quinoléines à partir de benzènes monofonctionnels : approche « 3+3 »

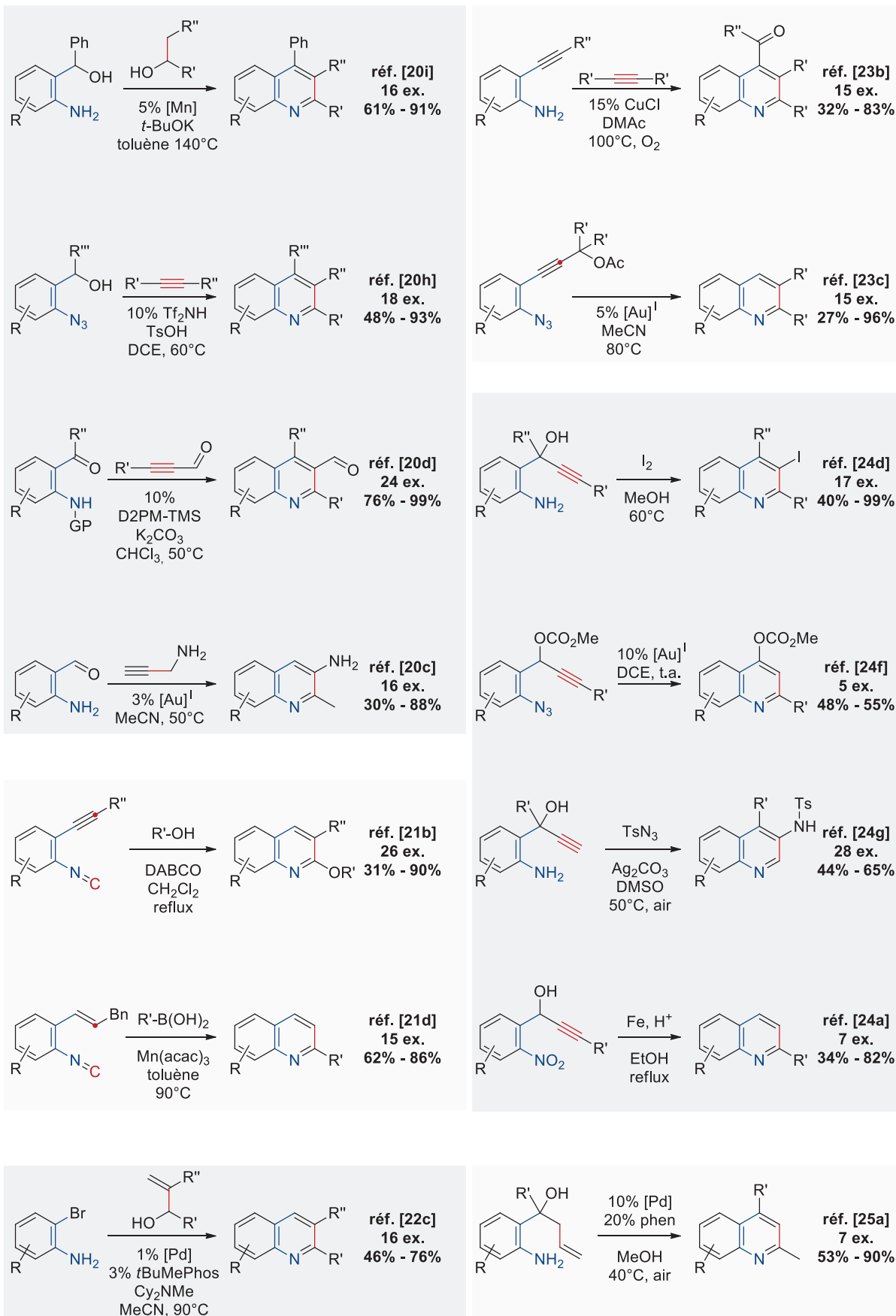


Schéma 6 : Synthèses de quinoléines à partir de benzènes bifonctionnels : approche « 4+2 »

En parallèle, de nombreux exemples récents dans la littérature capitalisent sur une approche « 4+2 », voire plus généralement en partant de substrats benzènes bifonctionnels (Schéma 6). Ainsi, des variantes des réactions de Friedländer ont été développées,²⁰ souvent en remplaçant la fonction aldéhyde par des alcools secondaires,^{20i,20h} des cétones,^{20d} ou bien en exploitant des réarrangements catalysés à l'or.^{20c} À plusieurs occasions, des isonitriles ortho-substitués ont été utilisés pour préparer des quinoléines,²¹ par exemple en les faisant réagir avec des alcools et du DABCO,^{21b} ou bien des acides boroniques dans des conditions oxydantes.^{21d} Les ortho-halogénoanilines servent également de substrats bifonctionnels intéressants pour la synthèse de quinoléines²² : par exemple, la 2-bromoaniline peut réagir avec des alcools allyliques par catalyse au palladium (méthode de Larock).^{22c}

Des anilines portant en ortho une chaîne alcyne ont été utilisées comme substrats dans la synthèse de quinoléines.²³ Lorsque l'insaturation se trouve conjuguée au cycle aromatique, l'utilisation de catalyseurs au cuivre^{23b} ou bien à l'or^{23c} a permis d'activer la triple liaison pour la cyclisation. D'autres composés à triple liaison peuvent cycliser en quinoléines,²⁴ grâce à des agents activants tels que l'iode,^{24d} l'or,^{24f} l'azoture de tosyl,^{24g} ou bien des ions H⁺.^{24a} Enfin, des anilines portant une chaîne butène²⁵ peuvent être transformées en quinoléines, par exemple en présence d'une quantité catalytique de palladium.^{25a}

La plupart des autres synthèses de composés pyridine-[b]-bicycliques présentées dans ce manuscrit sont des modifications des méthodes de synthèses présentées précédemment.

²⁰ (a) McNaughton, B. R.; Miller, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5* (23), 4257–4259. (b) Gabriele, B.; Mancuso, R.; Salerno, G.; Ruffolo, G.; Plastina, P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (18), 6873–6877. (c) Patil, N. T.; Raut, V. S.; Shinde, V. S.; Gayatri, G.; Sastry, G. N. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (18), 5530–5535. (d) Zhang, X.; Song, X.; Li, H.; Zhang, S.; Chen, X.; Yu, X.; Wang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (29), 7282–7286. (e) Khong, S.; Kwon, O. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (18), 8257–8267. (f) Liu, G.; Yi, M.; Liu, L.; Wang, J.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (14), 2911–2914. (g) Senadi, G. C.; Hu, W.-P.; Garkhedkar, A. M.; Boominathan, S. S. K.; Wang, J.-J. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (51), 13795–13798. (h) Stopka, T.; Niggemann, M. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (33), 5761–5764. (i) Mastalir, M.; Glatz, M.; Pittenauer, E.; Allmaier, G.; Kirchner, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (48), 15543–15546.

²¹ (a) Ichikawa, J.; Wada, Y.; Miyazaki, H.; Mori, T.; Kuroki, H. *Org. Lett.* **2003**, *5* (9), 1455–1458. (b) Zhao, J.; Peng, C.; Liu, L.; Wang, Y.; Zhu, Q. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (21), 7502–7504. (c) Mitamura, T.; Ogawa, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (4), 1163–1166. (d) Evoniuk, C. J.; Ly, M.; Alabugin, I. V. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (64), 12831–12834.

²² (a) Korivi, R. P.; Cheng, C. H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (18), 7079–7082. (b) Horn, J.; Marsden, S. P.; Nelson, A.; House, D.; Weingarten, G. G. *Org. Lett.* **2008**, *10* (18), 4117–4120. (c) Stone, M. T. *Org. Lett.* **2011**, *13* (9), 2326–2329.

²³ (a) Sakai, N.; Tamura, K.; Shimamura, K.; Ikeda, R.; Konakahara, T. *Org. Lett.* **2012**, *14* (3), 836–839. (b) Xia, X. F.; Zhang, L. L.; Song, X. R.; Liu, X. Y.; Liang, Y. M. *Org. Lett.* **2012**, *14* (10), 2480–2483. (c) Gronnier, C.; Boissonnat, G.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2013**, *15* (16), 4234–4237. (d) Neuhaus, J. D.; Morrow, S. M.; Brunavs, M.; Willis, M. C. *Org. Lett.* **2016**, *18* (7), 1562–1565. (e) Zheng, J.; Li, Z.; Huang, L.; Wu, W.; Li, J.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2016**, *18* (15), 3514–3517.

²⁴ (a) Sandelier, M. J.; DeShong, P. *Org. Lett.* **2007**, *9* (17), 3209–3212. (b) Gabriele, B.; Mancuso, R.; Salerno, G.; Lupinacci, E.; Ruffolo, G.; Costa, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (13), 4971–4977. (c) Huo, Z.; Gridnev, I. D.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (4), 1266–1270. (d) Ali, S.; Zhu, H. T.; Xia, X. F.; Ji, K. G.; Yang, Y. F.; Song, X. R.; Liang, Y. M. *Org. Lett.* **2011**, *13* (10), 2598–2601. (e) Wang, Z.; Li, S.; Yu, B.; Wu, H.; Wang, Y.; Sun, X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (19), 8615–8620. (f) Zhu, S.; Wu, L.; Huang, X. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (18), 9120–9126. (g) Kumar, Y. K.; Kumar, G. R.; Reddy, T. J.; Sridhar, B.; Reddy, M. S. *Org. Lett.* **2015**, *17* (9), 2226–2229.

²⁵ (a) Zhang, Z.; Tan, J.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2008**, *10* (2), 173–175. (b) Chowdhury, C.; Das, B.; Mukherjee, S.; Achari, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (11), 5108–5119.

1.2.2. Avancées récentes en synthèse des 4-aminoquinoléines

Les méthodes de synthèse des 4-aminoquinoléines sont peu nombreuses. Outre les réactions de substitution nucléophile aromatiques sur les 4-halogénoquinoléines, historiquement, ces composés ont été préparés soit par réaction de Friedländer, soit par réaction de Pfitzinger (Schéma 7). Le benzonitrile **25** peut être transformé en quinoléine **26** en présence d'acétoacétate de méthyle avec un rendement de 74%.²⁶ D'autre part, l'utilisation d'isatine **27** donne une quinoléine **28**, qui peut subir un réarrangement d'Hofmann pour donner **29** avec d'excellents rendements.²⁷

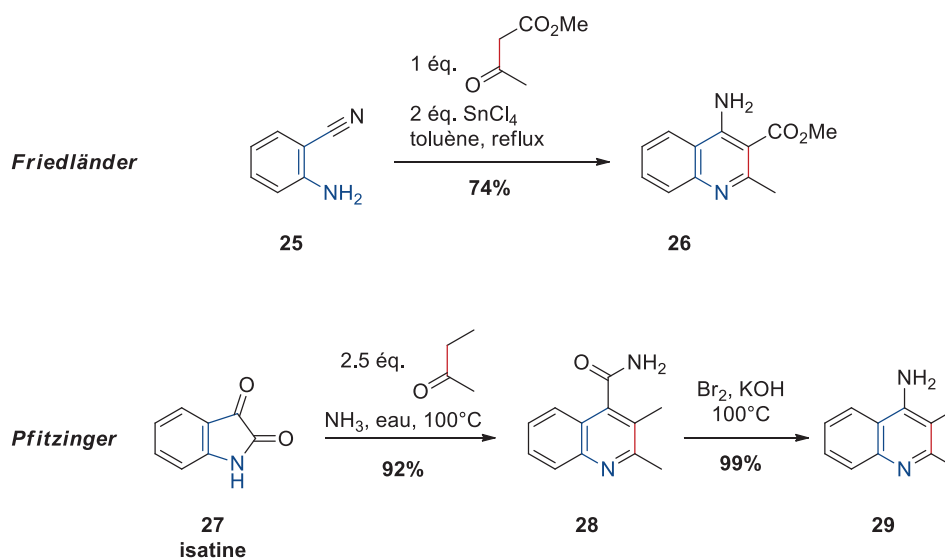


Schéma 7 : Synthèses historiques de 4-aminoquinoléines

Plus récemment, depuis 2010, quelques réactions originales ont permis de préparer des 4-aminoquinoléines (Schéma 8).

²⁶ (a) Moore, J. A.; Kornreich, L. D. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 4 (20), 1277–1281. (b) Veronese, A.; Callegari, R.; Salah, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31 (24), 3485–3488. (c) Veronese, A.; Callegari, R.; Morelli, C. *Tetrahedron* **1995**, 51 (45), 12277–12284.

²⁷ Petrow, V. A. *J. Chem. Soc.* **1945**, 18–22.

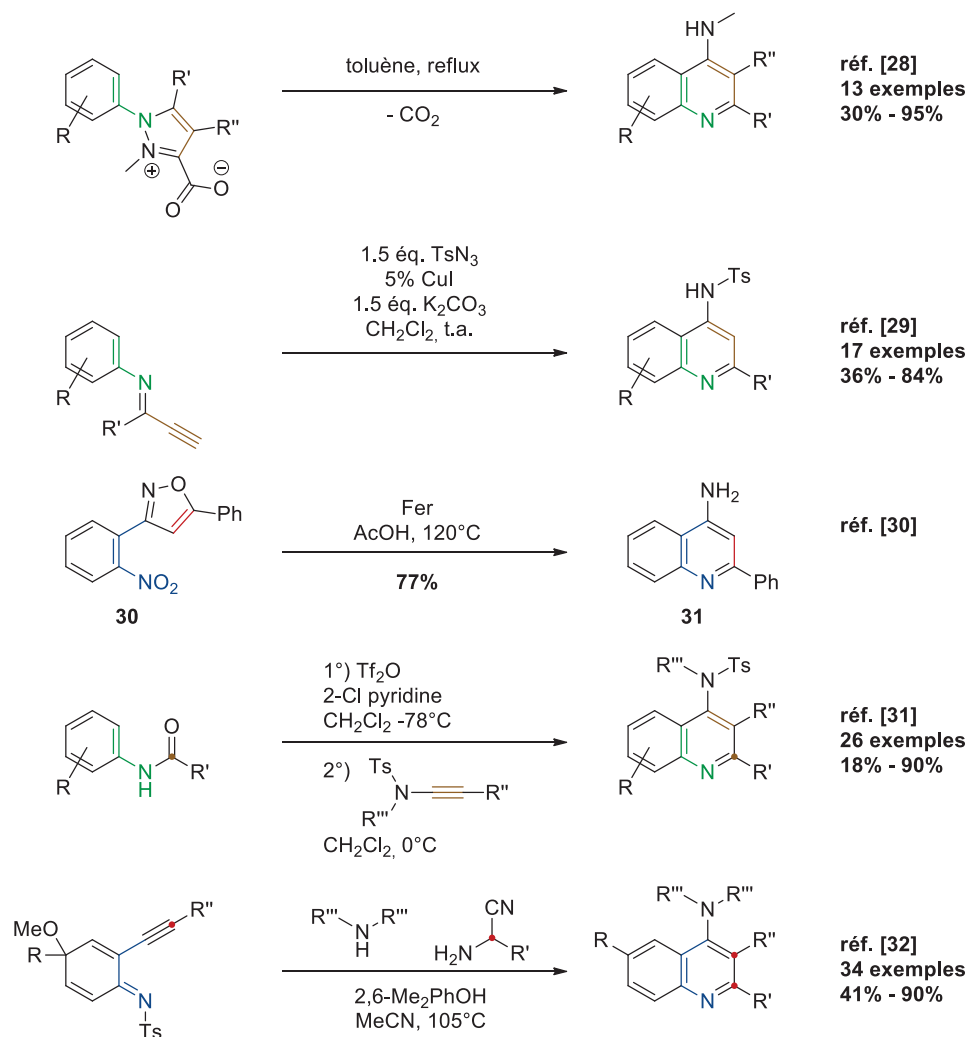


Schéma 8 : Exemples récents de synthèses de 4-aminoquinoléines

Des réarrangements de carbènes de pyrazole ont ainsi permis de générer des 4-aminoquinoléines avec des rendements pouvant être très élevés.²⁸ Le motif « propynimine » déjà très étudié^{15,16} a également permis de générer des aminoquinoléines.²⁹ La formation *in situ* d'énaminones par réduction de l'isoxazole **30** permet d'obtenir la quinoléine **31**.³⁰ Au cours de l'année dernière, des 4-aminoquinoléines ont été obtenues en exploitant la chimie des ynamides³¹ ou bien des para-quinones.³²

De multiples méthodes de synthèse des quinoléines sont donc disponibles, qui permettent de préparer des structures variées. Cependant, de nombreuses d'entre elles présentent encore des limitations qui les empêchent d'être vraiment universelles (conditions anhydres, catalyseurs métalliques onéreux, compatibilité avec certains groupes fonctionnels, nombre limité de

²⁸ Schmidt, A.; Münster, N.; Dreger, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49 (15), 2790–2793.

²⁹ Cheng, G.; Cui, X. *Org. Lett.* **2013**, 15 (7), 1480–1483.

³⁰ Coffman, K. C.; Palazzo, T. A.; Hartley, T. P.; Fettingner, J. C.; Tantillo, D. J.; Kurth, M. J. *Org. Lett.* **2013**, 15 (8), 2062–2065.

³¹ Wezeman, T.; Zhong, S.; Nieger, M.; Bräse, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55 (11), 3823–3827.

³² Song, R.; Han, Z.; He, Q.; Fan, R. *Org. Lett.* **2016**, 18 (20), 5328–5331.

substrats utilisables). D'autre part, la quasi-totalité des méthodes de synthèses présentées admettent une limitation importante : *elles ne permettent pas de préparer des quinoléines non substituées en position 2*.

1.3. Pyrazolo[3,4-*b*]pyridines : structures et exemples connus

Le noyau pyrazolo[3,4-*b*]pyridine ou 7-azaindazole admet des similitudes structurales avec le noyau quinoléine. Il possède un noyau pyridine accolé à un pyrazole. Ce noyau est inclus dans une multitude de composés présentant une activité biologique, comme des analgésiques,³³ des anti-inflammatoires,³⁴ des vasodilatateurs,³⁵ des anxiolytiques (Figure 6),³⁶ des agents antidiabétiques,³⁷ antitumoraux,³⁸ des antirétroviraux,³⁹ ou des antileishmanioses.⁴⁰

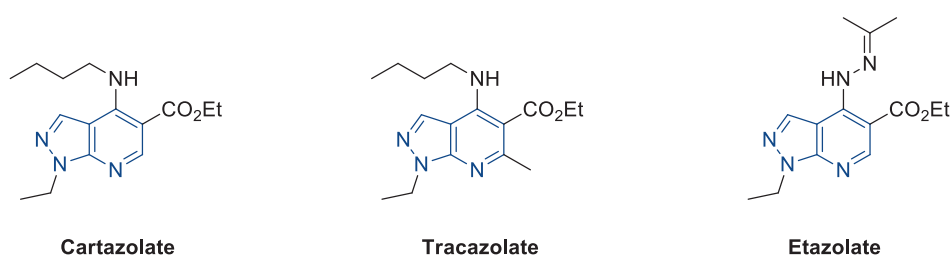


Figure 6 : Agents anxiolytiques

Ces noyaux pyrazolo[3,4-*b*]pyridines sont toujours très étudiés à l'heure actuelle. Au cours des premiers mois de l'année 2017, plusieurs publications ont étudié des pyrazolopyridines aux diverses activités biologiques, comme des antifongiques,⁴¹ des antileishmanioses,⁴² des traitements potentiels de maladies neurodégénératives,⁴³ ou bien même des traitements contre

³³ (a) Gaston, M. A.; Dias, L. R. S.; Freitas, A. C. C.; Miranda, A. L. P.; Barreiro, E. J. *Pharm. Acta Helv.* **1996**, *71* (3), 213–219. (b) Höhn, H.; Denzel, T. US1973/3755340, **1973**.

³⁴ (a) Ochiai, H.; Ishida, A.; Ohtani, T.; Kusumi, K.; Kishikawa, K.; Yamamoto, S.; Takeda, H.; Obata, T.; Nakai, H.; Toda, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12* (15), 4089–4100. (b) Revesz, L.; Blum, E.; Di Padova, F. E.; Buhl, T.; Feifel, R.; Gram, H.; Hiestand, P.; Manning, U.; Neumann, U.; Rucklin, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16* (2), 262–266. (c) Allen, D.; Coe, D.; Cook, C.; Dowle, M.; Edlin, C.; Hamblin, J.; Johnson, M.; Jones, P.; Knowles, R.; Lindvall, M.; Mitchell, C.; Redgrave, A.; Trivedi, N.; Ward, P. WO2004/024728, **2004**. (d) Palle, V.; Balanchandran, S.; Gupta, N.; Khairnar, V.; Ramaiah, R.; Ray, A.; Dastidar, S. WO2007/031838, **2007**.

³⁵ Straub, A.; Benet-Buckholz, J.; Fröde, R.; Kern, A.; Kohlsdorfer, C.; Schmitt, P.; Schwarz, T.; Siefert, H.-M.; Stasch, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10* (6), 1711–1717.

³⁶ (a) Patel, J. B.; Malick, J. B.; Salama, A. I.; Goldberg, M. E. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1985**, *23* (4), 675–680. (b) Bare, T. M.; McLaren, C. D.; Campbell, J. B.; Firor, J. W.; Resch, J. F.; Walters, C. P.; Salama, A. I.; Meiners, B. A.; Patel, J. B. *J. Med. Chem.* **1989**, *32* (12), 2561–2573.

³⁷ Höhn, H.; Polacek, I.; Schulze, E. *J. Med. Chem.* **1973**, *16* (12), 1340–1346.

³⁸ Huang, S.; Lin, R.; Yu, Y.; Lu, Y.; Connolly, P. J.; Chiu, G.; Li, S.; Emanuel, S. L.; Middleton, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (5), 1243–1245.

³⁹ Tucker, T. J.; Sisko, J. T.; Tynebor, R. M.; Williams, T. M.; Felock, P. J.; Flynn, J. A.; Lai, M.-T.; Liang, Y.; McGaughey, G.; Liu, M.; Miller, M.; Moyer, G.; Munshi, V.; Perlow-Poehnelt, R.; Prasad, S.; Reid, J. C.; Sanchez, R.; Torrent, M.; Vacca, J. P.; Wan, B.-L.; Yan, Y. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (20), 6503–6511.

⁴⁰ De Mello, H.; Echevarria, A.; Bernardino, A. M.; Canto-Cavalheiro, M.; Leon, L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5427–5432.

⁴¹ Quiroga, J.; Villarreal, Y.; Gálvez, J.; Ortíz, A.; Insuasty, B.; Abonia, R.; Raimondi, M.; Zacchino, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65* (2), 143–150.

⁴² Anand, D.; Yadav, P. K.; Patel, O. P. S.; Parmar, N.; Maurya, R. K.; Vishwakarma, P.; Raju, K. S. R.; Taneja, I.; Wahajuddin, M.; Kar, S.; Yadav, P. P. *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (3), 1041–1059.

⁴³ Jouha, J.; Loubidi, M.; Bouali, J.; Hamri, S.; Hafid, A.; Suzenet, F.; Guillaumet, G.; Dagci, T.; Khouili, M.; Aydın, F.; Saso, L.; Armagan, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *129*, 41–52.

la grippe (Figure 7).⁴⁴ Ces structures ont la particularité commune de présenter *un groupement aromatique en position 3, 4, ou 5*.

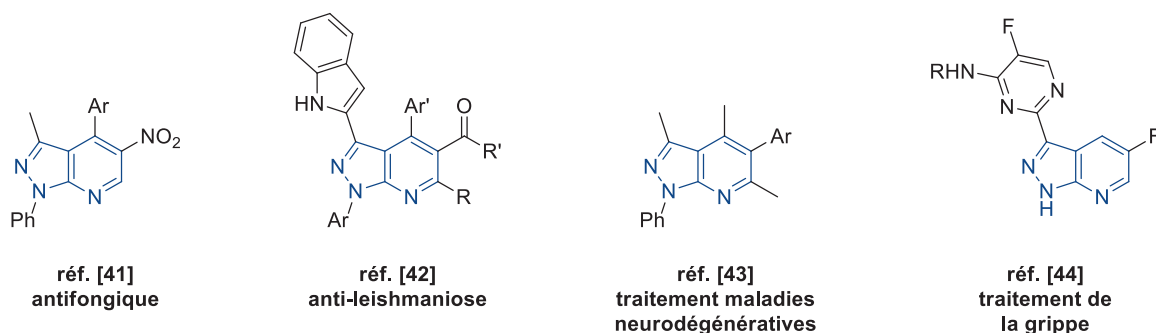


Figure 7 : Pyrazolopyridines bioactives publiées au premier semestre 2017

À la différence du noyau quinoléine, le noyau pyrazolo[3,4-*b*]pyridine peut être synthétisé suivant trois grandes catégories rétrosynthétiques (Schéma 9). Un cycle pyridine peut être construit à partir d'un pyrazole monosubstitué (« 3+3 ») ou disubstitué (« 4+2 ») : les méthodes de synthèse des quinoléines vues au paragraphe 1.2 sont alors applicables. Une troisième voie rétrosynthétique (« 2+3 ») part de pyridines disubstituées et d'hydrazine pour construire le cycle pyrazole.

Récemment, des synthèses de pyrazolo[3,4-*b*]pyridines qui suivent une approche synthétique « 3+3 » ont été décrites. Par exemple, l'ouverture d'indoles a permis de préparer de tels hétérocycles.⁴⁵ Des réactions multicomposantes ont également été utilisées,⁴⁶ ainsi que des réactions de couplage croisé décarboxylantes.⁴⁷ D'autres auteurs ont choisi une approche « 4+2 ». Par exemple, l'éthyndicarboxylate de diméthyle,⁴⁸ le malonate de diéthyle,⁴⁹ ou bien l'acétoacétate d'éthyle⁵⁰ peuvent réagir avec des 5-aminopyrazoles-4-carbonitriles pour former des pyrazolopyridines. Enfin, les approches « 2+3 » reposent sur des réactions de S_NAr sur la pyridine, avec des groupements partants tels que des fluorures,⁵¹ des chlorures ou bien des sulfanolate.

⁴⁴ Bandarage, U. K.; Clark, M. P.; Perola, E.; Gao, H.; Jacobs, M. D.; Tsai, A.; Gillespie, J.; Kennedy, J. M.; Maltais, F.; Ledebor, M. W.; Davies, I.; Gu, W.; Byrn, R. A.; Nti Addae, K.; Bennett, H.; Leeman, J. R.; Jones, S. M.; O'Brien, C.; Memmott, C.; Bennani, Y.; Charifson, P. S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8* (2), 261–265.

⁴⁵ Lee, S.; Park, S. B. *Org. Lett.* **2009**, *11* (22), 5214–5217.

⁴⁶ Jiang, B.; Ye, Q.; Fan, W.; Wang, S.-L.; Tu, S.-J.; Li, G.; Slingsby, B. P.; Smith, D. G.; Takle, A. K.; Ward, R. W.; Schroder, H.; Schroeder, W.; Stahl, E.; Steinke, W.; Straub, A.; Schramm, M. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (46), 6108.

⁴⁷ Pandey, G.; Bhowmik, S.; Batra, S. *Org. Lett.* **2013**, *15* (19), 5044–5047.

⁴⁸ Tominaga, Y.; Yoshioka, N.; Kataoka, S.; Aoyama, N.; Masunari, T.; Miike, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (47), 8641–8644.

⁴⁹ Salaheldin, A.; Oliveira-Campos, A.; Rodrigues, L. *Synth. Commun.* **2009**, *39* (7), 1186–1195.

⁵⁰ Hu, H.; Song, L.; Fang, Q.; Zheng, J.; Meng, Z.; Luo, Y. *Molecules* **2011**, *16* (12), 1878–1887.

⁵¹ Beutner, G. L.; Kuethe, J. T.; Kim, M. M.; Yasuda, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (2), 789–794.

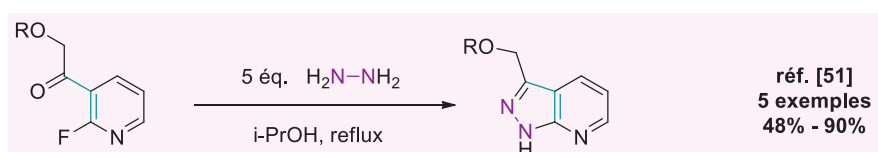
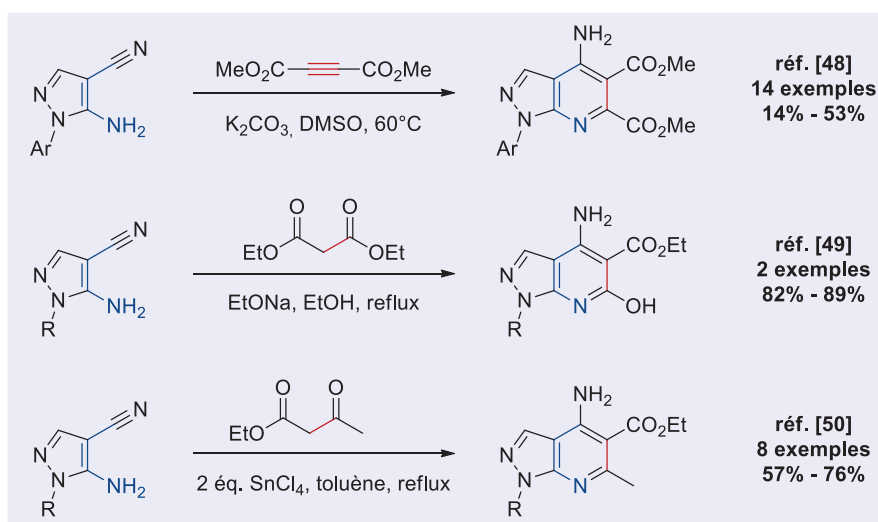
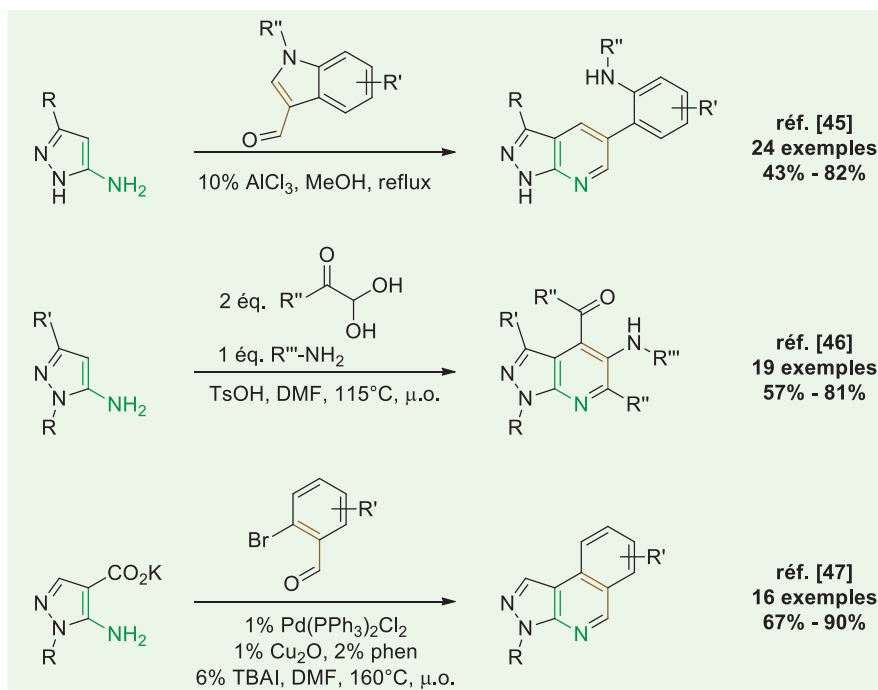
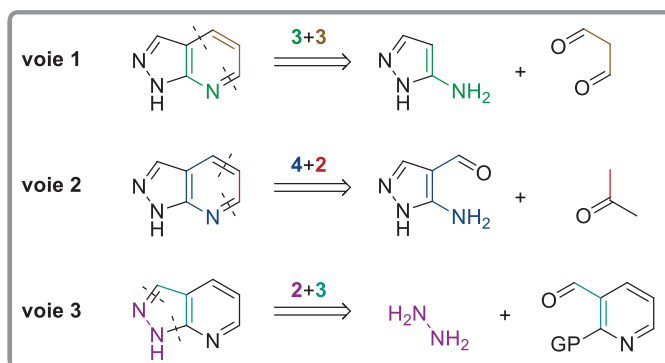


Schéma 9 : Rétrosynthèses possibles et exemples récents de synthèses de pyrazolo[3,4-b]pyridines

Cependant, la synthèse de pyrazolo[3,4-*b*]pyridines repose très fréquemment sur la réaction de Gould-Jacobs. Cette approche « 3+3 », largement utilisée pour la synthèse de quinoléines, peut également fournir des pyrazolopyridines (Schéma 10). Celle-ci a été reprise par l'auteur pour la préparation du composé **32**, qui est le substrat de départ des études du noyau pyrazolopyridine du chapitre IV.

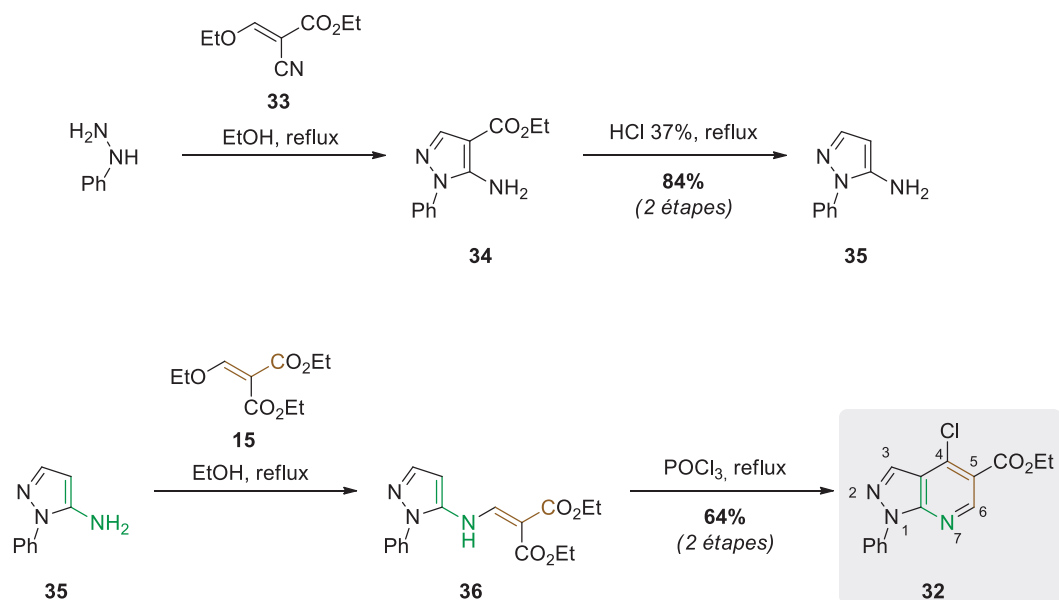


Schéma 10 : Préparation du composé **32**

Le pyrazole **34** peut être obtenu par simple condensation entre la phénylhydrazine et le composé **33** en proportions stœchiométriques.⁵² Sa décarboxylation mène au 5-aminopyrazole **35** avec un rendement de 84% sur deux étapes. La réaction de Gould-Jacobs⁵³ entre **35** et l'éthoxyméthylène malonate de diéthyle **15** permet de former l'intermédiaire **36**, qui cyclise au reflux du trichlorure de phosphore pour donner la 4-chloropyrazolo[3,4-*b*]pyridine **32** avec un rendement de 64% sur 2 étapes. La préparation de **32** est facile à mettre en œuvre, avec un rendement global de 54% sur 4 étapes sur une échelle de plusieurs grammes.

1.4.Imidazo[4,5-*b*]pyridines : structures et exemples connus

Les imidazo[4,5-*b*]pyridines sont des composés moins fréquemment rencontrés dans la littérature. Généralement surnommés « 1-déaza-purines », ou bien « 1-déaza-adénines », cette appellation traduit leur ressemblance avec les analogues purines et adénines, qui présentent le

⁵² La régiosélectivité de cette réaction a récemment fait l'objet d'une étude intéressante : Fandrick, D. R.; Sanyal, S.; Kaloko, J.; Mulder, J. A.; Wang, Y.; Wu, L.; Lee, H.; Roschangar, F.; Hoffmann, M.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2015**, *17* (12), 2964–2967.

⁵³ *Stricto sensu*, la réaction de Gould-Jacobs est conduite à 250°C et forme une 4-quinolone. Il s'agit ici d'une variante qui permet de transformer la 4-quinolone en 4-chloroquinoléine *in situ*, variante proposée par (a) Agui, H.; Mitani, T.; Nakashita, M.; Nakagome, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, *8* (3), 357–365 et appliquée aux pyrazolopyridines par (b) Höhn, H.; Denzel, T.; Janssen, W. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9* (2), 235–253.

motif imidazo[4,5-*d*]pyrimidine. Leur importance est cruciale, la molécule la plus connue étant l'adénosine, un nucléotide de l'ADN (Figure 8).

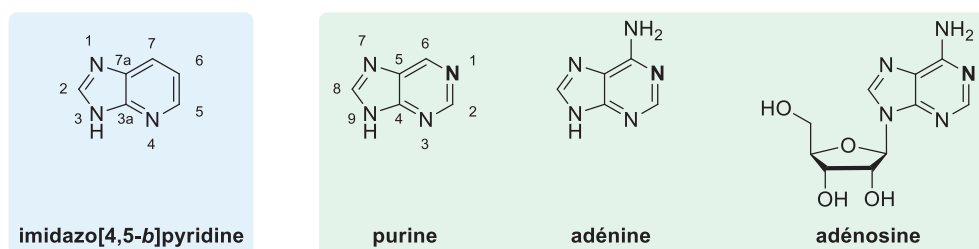


Figure 8 : L'imidazo[4,5-*b*]pyridine et ses biosostères

Capitalisant sur une structure proche de composés ayant une activité biologique, les imidazo[4,5-*b*]pyridines ont été étudiées pour leurs activités antibactérienne,⁵⁴ anticancéreuse,⁵⁵ antivirale,⁵⁶ et anti-inflammatoire.⁵⁷ Très souvent, ces structures sont utilisées comme agonistes ou antagonistes des récepteurs à adénosine.⁵⁸ Deux molécules présentant un motif imidazopyridine sont actuellement en phase II, respectivement pour le traitement du cancer du sein,⁵⁹ et pour le traitement de la sarcopénie,⁶⁰ un syndrome gériatrique de dégénérescence musculaire (Figure 9).

⁵⁴ Tedder, M. E.; Nie, Z.; Margosiak, S.; Chu, S.; Feher, V. A.; Almassy, R.; Appelt, K.; Yager, K. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (12), 3165–3168.

⁵⁵ (a) Bavetsias, V.; Large, J. M.; Sun, C.; Bouloc, N.; Kosmopoulou, M.; Matteucci, M.; Wilsher, N. E.; Martins, V.; Reynisson, J.; Atrash, B.; Faisal, A.; Urban, F.; Valenti, M.; De Haven Brandon, A.; Box, G.; Raynaud, F. I.; Workman, P.; Eccles, S. A.; Bayliss, R.; Blagg, J.; Linardopoulos, S.; McDonald, E. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (14), 5213–5228. (b) Iaroshenko, V. O.; Ostrovskiy, D.; Petrosyan, A.; Mkrtchyan, S.; Villinger, A.; Langer, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (8), 2899–2903.

⁵⁶ (a) Salvatori, D.; Volpini, R.; Vincenzetti, S.; Vita, A.; Costanzi, S.; Lambertucci, C.; Cristalli, G.; Vittori, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10* (9), 2973–2980. (b) Vittori, S.; Dal Ben, D.; Lambertucci, C.; Marucci, G.; Volpini, R.; Cristalli, G. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13* (29), 3529–3552.

⁵⁷ (a) Wanner, M. J.; Von Frijtag Drabbe Künzel, J. K.; Ijzerman, A. P.; Koomen, G.-J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10* (18), 2141–2144. (b) Tosh, D. K.; Crane, S.; Chen, Z.; Paoletta, S.; Gao, Z.-G.; Gizewski, E.; Auchampach, J. A.; Salvemini, D.; Jacobson, K. A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6* (7), 804–808. (c) Ali, I.; Khan, A.; Hussain, A.; Farooq, U.; Ismail, M.; Hyder, V.; Ahmad, V. U.; Iaroshenko, V. O.; Hussain, H.; Langer, P. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25* (11), 2599–2606.

⁵⁸ (a) Vittori, S.; Lorenzen, A.; Stannek, C.; Costanzi, S.; Volpini, R.; Ijzerman, A. P.; Von Frijtag Drabbe Künzel, J. K.; Cristalli, G. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (2), 250–260. (b) Chang, L. C. W.; Von Frijtag Drabbe Künzel, J. K.; Mulder-Krieger, T.; Westerhout, J.; Spangenberg, T.; Brussee, J.; Ijzerman, A. P. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (4), 828–834.

⁵⁹ Mader, M.; de Dios, A.; Shih, C.; Bonjouklian, R.; Li, T.; White, W.; de Uralde, B. L.; Sánchez-Martinez, C.; del Prado, M.; Jaramillo, C.; de Diego, E.; Martín Cabrejas, L. M.; Dominguez, C.; Montero, C.; Shepherd, T.; Dally, R.; Toth, J. E.; Chatterjee, A.; Pleite, S.; Blanco-Urgoiti, J.; Perez, L.; Barberis, M.; Lorite, M. J.; Jambrina, E.; Nevill, C. R.; Lee, P. A.; Schultz, R. C.; Wolos, J. A.; Li, L. C.; Campbell, R. M.; Anderson, B. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (1), 179–183.

⁶⁰ Schmidt, A.; Kimmel, D. B.; Bai, C.; Scafonas, A.; Rutledge, S. J.; Vogel, R. L.; McElwee-Witmer, S.; Chen, F.; Nantermet, P. V.; Kasparcova, V.; Leu, C. T.; Zhang, H. Z.; Duggan, M. E.; Gentile, M. A.; Hodor, P.; Pennypacker, B.; Masarachia, P.; Opas, E. E.; Adamski, S. A.; Cusick, T. E.; Wang, J.; Mitchell, H. J.; Kim, Y.; Prueksaritanont, T.; Perkins, J. J.; Meissner, R. S.; Hartman, G. D.; Freedman, L. P.; Harada, S. I.; Ray, W. J. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285* (22), 17054–17064.

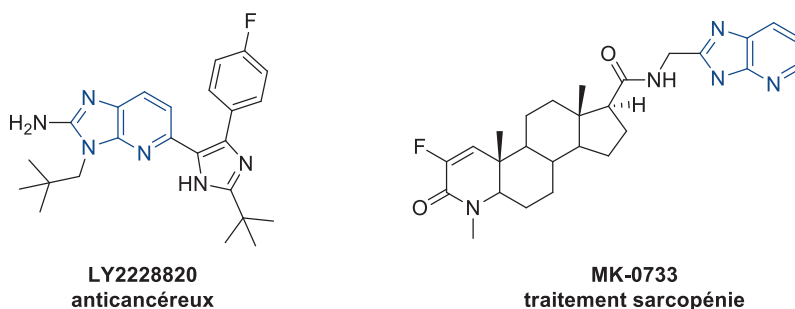


Figure 9 : Imidazo[4,5-*b*]pyridines en phase II d'essai cliniques

La littérature recense deux grandes voies de synthèse du motif imidazo[4,5-*b*]pyridine. La plus importante passe par la préparation d'un motif imidazole sur une pyridine bifonctionnelle (Schéma 11, voie 1). Très souvent, la condensation entre une 2,3-diaminopyridine et un orthoester donne d'excellents rendements en imidazopyridine. De nombreuses pyridines et orthoesters sont disponibles commercialement, ce qui a contribué à populariser cette méthode de synthèse.

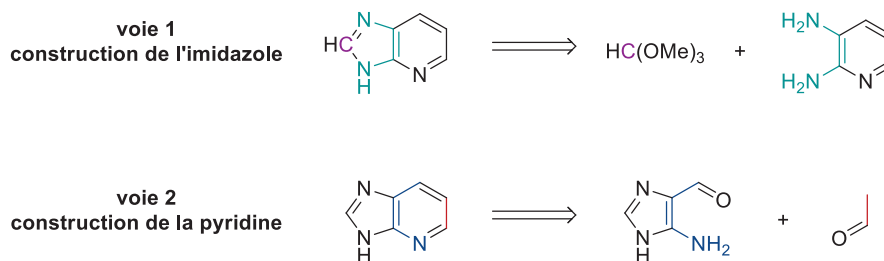


Schéma 11 : Rétrosynthèses du noyau imidazo[4,5-*b*]pyridine

Une seconde voie de synthèse consiste à construire le noyau pyridine sur un imidazole substitué (Schéma 11, voie 2). Les méthodes déjà présentées de synthèse du motif pyridine peuvent s'appliquer. Cependant, les imidazoles ne sont pas commerciaux et doivent être préparés, ce qui diminue l'attrait de cette seconde voie. La littérature récente rapporte quelques exemples de synthèses d'imidazo[4,5-*b*]pyridines, la plupart à partir de pyridines substituées sur lesquelles est construit un noyau imidazole (Schéma 12).

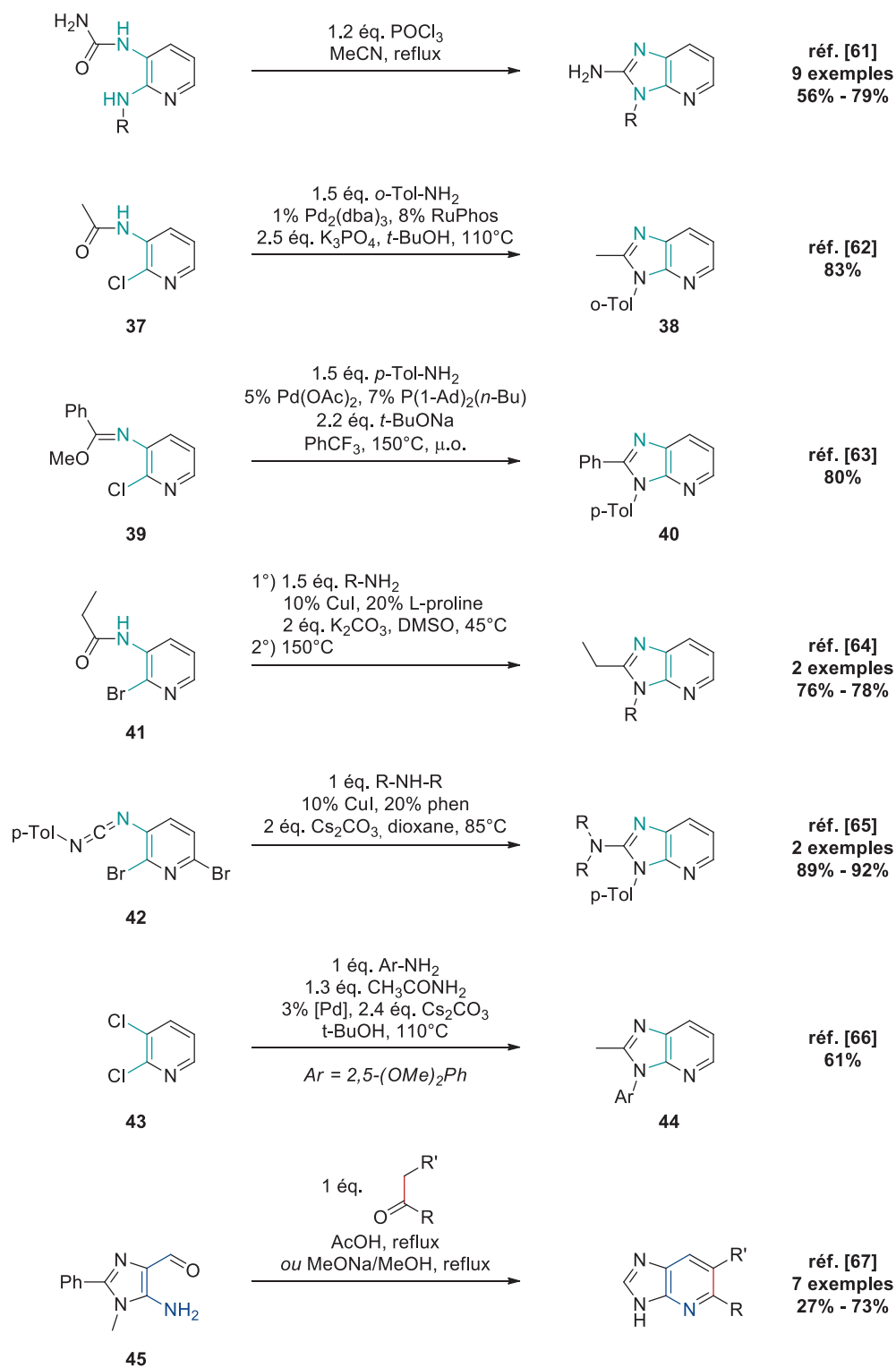


Schéma 12 : Synthèses récentes d'imidazo[4,5-b]pyridines

L'utilisation de trichlorure de phosphoryle sur des pyridines a permis d'obtenir des imidazopyridines avec des rendements allant jusqu'à 79%.⁶¹ Outre les 2,3-diaminopyridines, d'autres pyridines peuvent être utilisées pour construire le cycle imidazole des imidazo[4,5-*b*]pyridines : par exemple, des 3-amino-2-chloropyridines **37** et **39** peuvent être utilisées pour donner des imidazopyridines grâce à des catalyseurs au palladium.^{62, 63} Des substrats semblables, les 3-amino-2-bromopyridines **41** et **42** peuvent donner les produits souhaités par des réactions cupro-catalysées.^{64,65} Toujours en suivant cette stratégie de *N*-arylation, la 2,3-dichloropyridine **43** a pu être transformée en imidazopyridine en exploitant les réactivités différentes des positions 2 et 3.⁶⁶ Beaucoup de travaux se sont concentrés sur les méthodes synthétiques appartenant à la voie 1, mais très peu d'auteurs ont décrit des réactions qui suivent la voie 2. Par exemple, une réaction de Friedländer avec un imidazole **45** a permis d'obtenir des imidazopyridines avec des résultats mitigés, un seul exemple dépassant les 50% de rendement.⁶⁷

Ainsi, à l'inverse des synthèses de quinoléines, qui pour la grande majorité construisent le cycle pyridine en dernier, les synthèses d'imidazo[4,5-*b*]pyridines construisent le cycle imidazole en dernier.

1.5. Projet de thèse : construction et fonctionnalisation du noyau pyridine

Il n'existe pas de synthèse universelle des composés pyridine-[*b*]-bicycliques. Lorsqu'un tel composé doit être préparé, la nature du cycle accolé au cycle pyridine doit être prise en considération, afin de déterminer l'ordre de construction des deux cycles : plutôt la pyridine pour les quinoléines et les pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, ou plutôt l'imidazole pour les imidazo[4,5-*b*]pyridines. Or, de très nombreux composés aromatiques faciles d'accès tels que **25**, **33**, **46** présentent un motif « amino-acrylonitrile ». Leur condensation avec de l'éthoxyacrylate d'éthyle **1** devrait permettre de construire le motif 4-aminopyridine (Figure 10). Le premier objectif de cette thèse est de développer cette méthode de synthèse du motif 4-aminopyridine. Celle-ci n'aurait que des avantages : une régiosélectivité totale grâce à une approche « **4+2** », et un accès à des composés non substitués en position 2. En effet, les synthèses de 4-aminoquinoléines non substituées en position 2 à partir d'antranilonitrile **25** sont extrêmement rares, et peu efficaces.⁶⁸

⁶¹ Deasy, R. E.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; Kjell, D. P.; Hawk, M. K. N.; Joo, J. M.; Gu, R. L.; Moynihan, H. J. *Org. Chem.* **2014**, 79 (8), 3688–3695.

⁶² Zheng, N.; Anderson, K. W.; Huang, X.; Nguyen, H. N.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46 (39), 7509–7512.

⁶³ Zou, B.; Yuan, Q.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46 (15), 2598–2601.

⁶⁴ Sadig, J. E. R.; Foster, R.; Wakenhut, F.; Willis, M. C. *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (21), 9473–9486.

⁶⁵ Lv, X.; Bao, W. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (15), 5618–5621.

⁶⁶ Jui, N. T.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (44), 11624–11627.

⁶⁷ Perandones, F.; Soto, J. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34 (1), 107–112.

⁶⁸ (a) Sinsky, M. S.; Bass, R. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21 (3), 759–768. (b) Fischer, G. W. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, 31 (6), 1529–1534. (c) Chattopadhyay, S. K.; Dey, R.; Biswas, S. *Synthesis* **2005**, 2005 (7), 1083–1086.

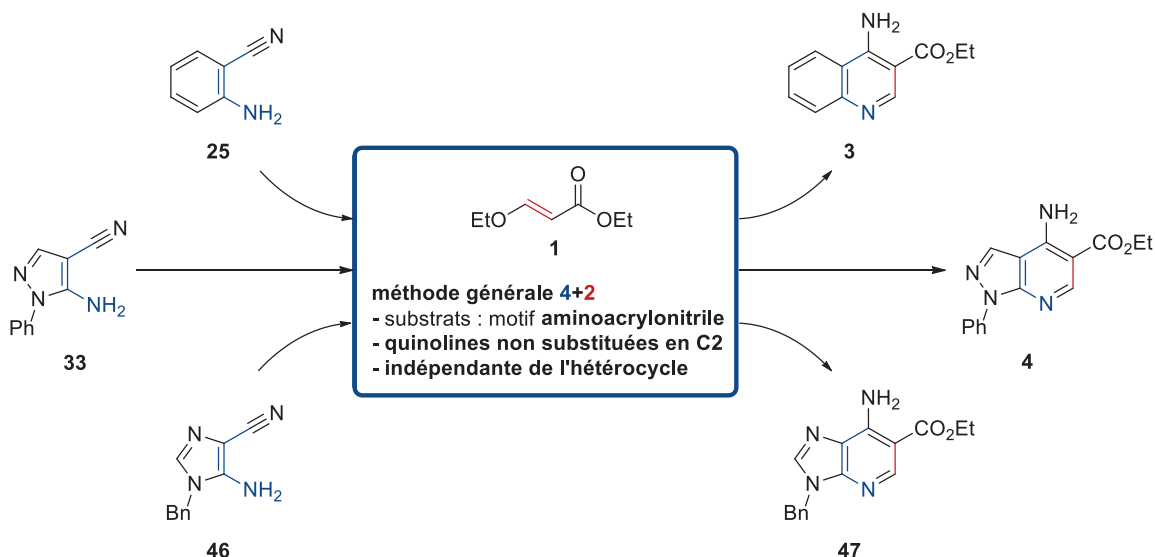


Figure 10 : Projet de thèse : construction du noyau pyridine

Le noyau imidazo[4,5-*b*]pyridine manquant singulièrement d'une telle approche synthétique, le chapitre II décrit les résultats obtenus sur la synthèse d'imidazopyridines à partir d'imidazoles substitués. Le chapitre III se concentre sur la préparation de quinoléines à partir d'anthranilonitriles.

Le deuxième objectif de cette thèse s'attache à la fonctionnalisation du noyau pyrazolo[3,4-*b*]pyridine grâce à la chimie du palladium. Le composé **32** sert de substrat-modèle pour l'ensemble des transformations sur ce noyau, dont les résultats obtenus sont décrits dans le chapitre IV (Figure 11).

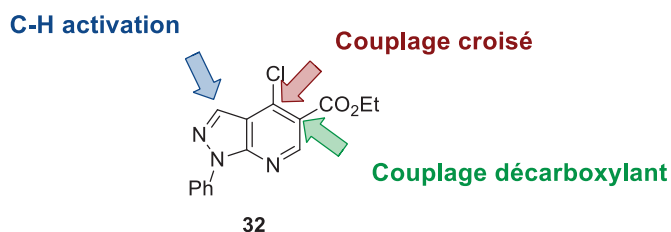


Figure 11 : Fonctionnalisations du noyau pyrazolo[3,4-*b*]pyridine

Chapitre II
Préparation et réactivité des 5-amino-1*H*-
imidazoles

2.1.Introduction : Structure et propriétés des 5-aminoimidazoles simples

Afin de pouvoir concrétiser le projet synthétique présenté pour les imidazo[4,5-*b*]pyridines, une méthode robuste de préparation des intermédiaires synthétiques imidazoles **46** et de ses analogues substitués en position 1 et 2 est nécessaire. Les composés 5-aminoimidazoles tels que **48** (Figure 12) ont été largement étudiés, car ce motif apparaît dans un antibiotique, le métronidazole, et est un intermédiaire dans la biosynthèse des bases puriques. La molécule **48** a un caractère nucléophile marqué dû à une forte densité électronique sur le NH₂ et le carbone 4. À l'inverse, son analogue cyano **46** possède un groupement désactivant qui diminue le nucléophilie de la fonction amine.

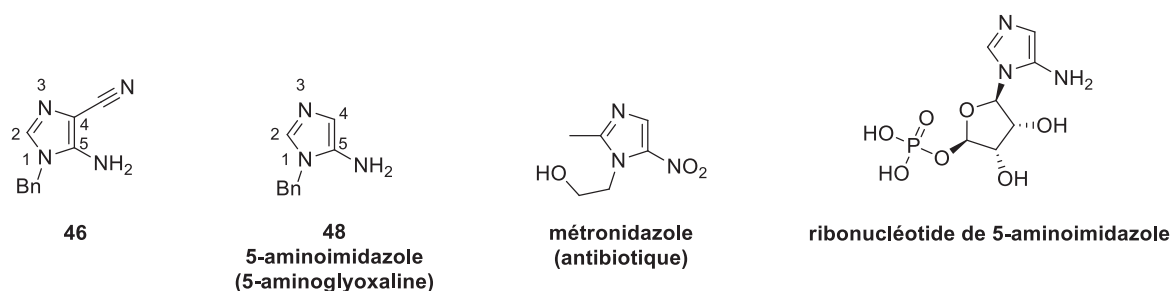


Figure 12 : Motif 5-aminoimidazole dans **46** et **48**, et exemples importants

Les auteurs ayant réussi à isoler des 5-aminoimidazoles sont rares, ces composés ayant la réputation d'être extrêmement fragiles. Ramsden *et al.* ont décrit la préparation de 5-aminoimidazoles non substitués en position 4,⁶⁹ dont les structures sont confirmées par leurs clichés de diffraction de RX.⁷⁰ La préparation de cette famille de composés passe par deux voies de synthèse (Schéma 13) :

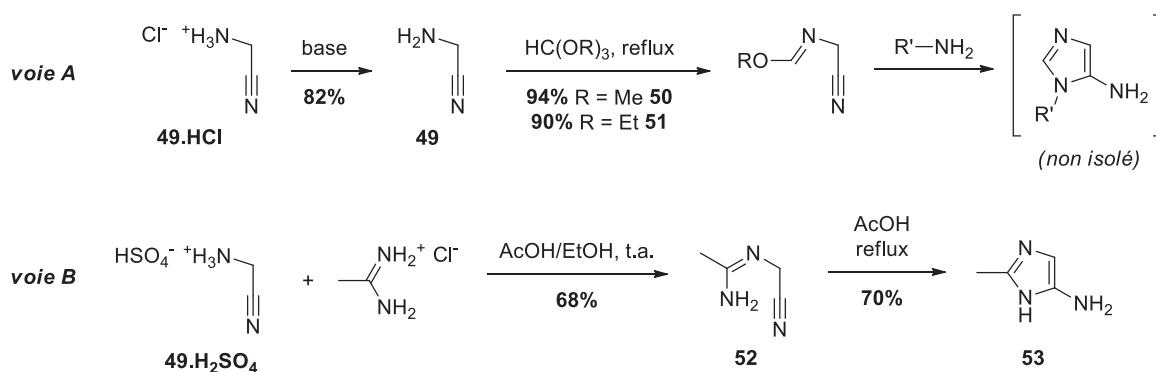


Schéma 13 : Préparation des 5-aminoimidazoles à partir de **49** ou bien de nitroimidazoles

La première voie de synthèse (voie A) passe par la cyclisation de l'aminoacétonitrile **49** en présence d'orthoformiate d'alkyle (méthyle ou éthyle) pour former les intermédiaires imidates

⁶⁹ Al-Shaar, A. H. M.; Gilmour, D. W.; Lythgoe, D. J.; McClenaghan, I.; Ramsden, C. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 125 (21), 2779–2788.

⁷⁰ Ramsden, C. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1995**, 31 (10), 1155–1162.

50 ou **51** avec d'excellents rendements.^{71,72} La cyclisation avec une amine primaire donne alors l'imidazole souhaité⁷³ qui est réengagé dans la suite de la séquence réactionnelle.

La voie B utilise de l'acétamidine pour former l'imidamide **52**, qui cyclise en milieu acide pour former l'imidazole **53**.⁷⁴ Cependant, les *N*-(cyanométhyl)formimidates d'alkyle **50** ou **51** peuvent être difficiles à préparer : en reproduisant les manipulations de Hosmane *et al.*⁷² au laboratoire, des rendements compris entre 16% et 20% en produit **50** ont été obtenus. De plus, une rapide dégradation de **50** est observée lors de sa réaction avec la benzylamine.

Une troisième voie de synthèse passe par la réduction des 5-nitroimidazoles en amines.⁶⁹ En apparence plus simple, les 5-nitroimidazoles doivent cependant être préparés soit par mononitration d'1-alkylimidazoles,⁷⁵ soit par alkylation du 4-nitro-1*H*-imidazole.⁷⁶ Les deux méthodes mènent à des mélanges de régioisomères sur les positions 4 et 5. Afin de préparer le composé **48** (Schéma 14), les conditions de Chen *et al.*⁷⁶ ont été reproduites, menant à un mélange 9:1 des produits **55** et **56**. Il s'agit d'un problème commun à l'alkylation des imidazoles, les ratios observés étant fortement influencés par la présence de substituants en position 2.

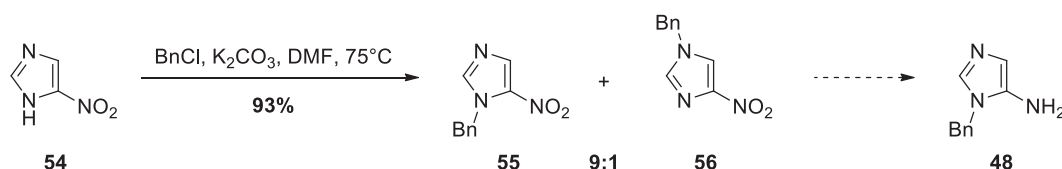


Schéma 14 : Alkylation d'un nitroimidazole comme intermédiaire vers **48**

L'absence de méthode d'accès robuste à ces 5-aminoimidazoles est probablement la raison expliquant le faible nombre d'études sur la réactivité de ces composés. Lors de l'étude du métabolisme / catabolisme du ribonucléotide de l'aminimidazole, Shaw *et al.* ont relevé un cas particulièrement inhabituel de réactivité du noyau 5-aminoimidazole **57**, qui peut se décarboxyler en **58** dans des conditions très douces,⁷⁷ mais peut également donner la réaction inverse.⁷⁸

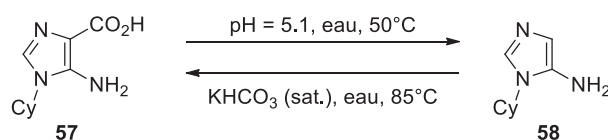


Schéma 15 : (Dé)-carboxylation d'un aminimidazole

⁷¹ Shaw, G.; Warrenner, R. N.; Butler, D. N.; Ralph, R. K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 1648–1655.

⁷² Hosmane, R. S.; Burnett, F. N.; Albert, M. S. *J. Org. Chem.* **1984**, 49 (7), 1212–1215.

⁷³ Wesch, T.; Iaroshenko, V.; Groth, U. *Synlett* **2008**, 2008 (10), 1459–1462.

⁷⁴ Elkholy, Y. M.; Erian, A. W. *Heteroat. Chem.* **2003**, 14 (6), 503–508.

⁷⁵ Hazeldine, C. E.; Pyman, F. L.; Winchester, J. *J. Chem. Soc., Trans.* **1924**, 125 (0), 1431–1441.

⁷⁶ Chen, B. C.; Chao, S. T.; Sundeen, J. E.; Tellew, J.; Ahmad, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43 (9), 1595–1596.

⁷⁷ Franks, M.; Green, C. P.; Shaw, G.; Litchfield, G. *J. Chem. Soc. C.* **1966**, 2270.

⁷⁸ Cusack, N. J.; Litchfield, G. J.; Shaw, G. *Chem. Commun.* **1967**, 16, 799.

Les 5-aminoimidazoles ont également été étudiés dans de nombreuses réactions de condensation avec des composés 1,3-dicarbonylés ou équivalents (Schéma 16). Le groupe d'Iaroshenko a développé de nombreuses réactions avec les 5-aminoimidazoles, préparés *in situ* pour éviter toute réaction de dégradation. Ces composés montrent une très forte nucléophilie du carbone 4 de l'imidazole qui permet d'accéder à de nombreuses structures présentant le noyau imidazo[4,5-*b*]pyridine.

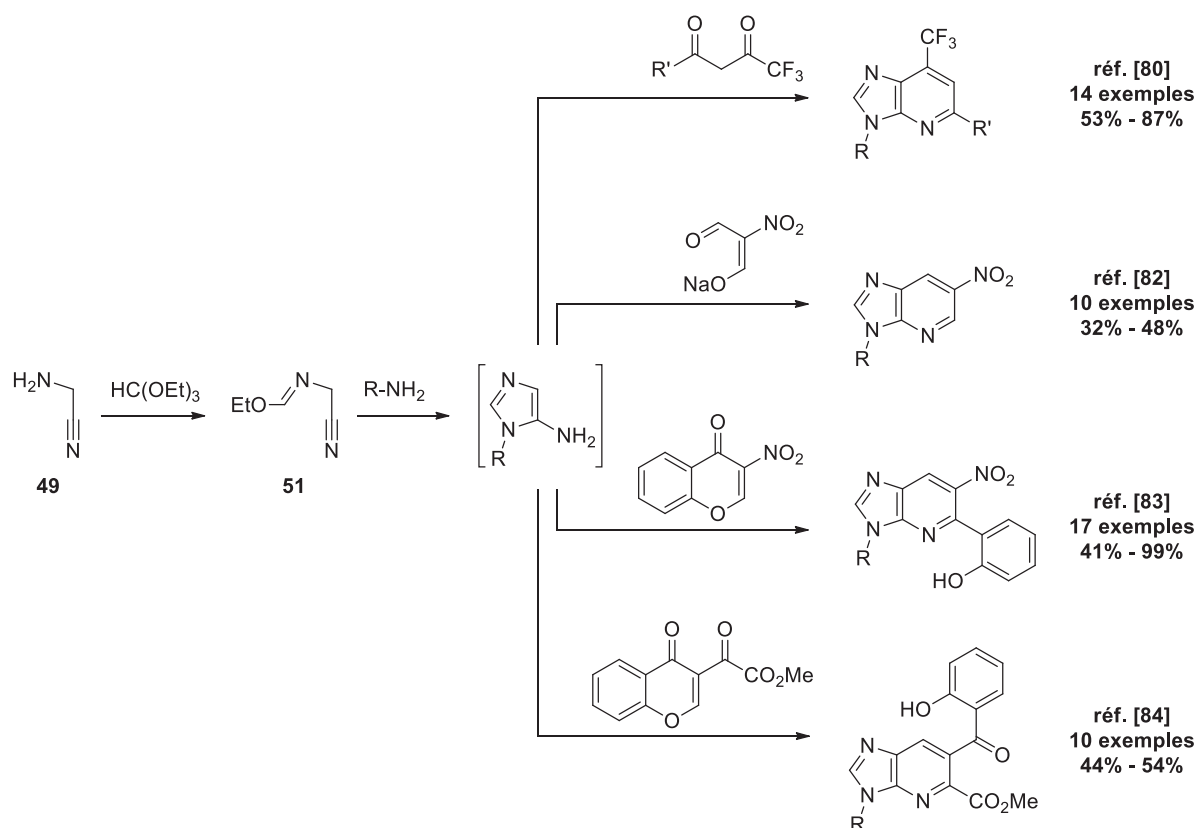


Schéma 16 : Les 5-aminoimidazoles, précurseurs d'imidazo[4,5-*b*]pyridines

Ainsi, des trifluoroacétylacétone peuvent être utilisées, donnant une excellente régiosélectivité, le carbonyle-CF₃ le plus électrophile réagissant avec le carbone nucléophile de l'imidazole.^{61b,79,80} De la même manière, le sel sodé du nitromalonaldéhyde peut réagir avec l'imidazole.⁸¹ Enfin, l'utilisation de composé 1,3-dicarbonylés « masqués » sous forme de chroman-4-ones portant un groupement nitro⁸² ou bien 3-oxoacétate⁸³ leur a permis d'accéder

⁷⁹ Wesch, T.; Iaroshenko, V.; Groth, U. *Synlett* **2008**, 2008 (10), 1459–1462.

⁸⁰ Iaroshenko, V. O.; Ostrovskiy, D.; Miliutina, M.; Maalik, A.; Villinger, A.; Tolmachev, A.; Volochnyuk, D. M.; Langer, P. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354 (13), 2495–2503.

⁸¹ Iaroshenko, V. O.; Vilches-Herrera, M.; Gevorgyan, A.; Mkrtchyan, S.; Arakelyan, K.; Ostrovskiy, D.; Abbasi, M. S. A.; Supe, L.; Hakobyan, A.; Villinger, A.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. *Tetrahedron* **2013**, 69 (3), 1217–1228.

⁸² Ostrovskiy, D.; Iaroshenko, V.; Petrosyan, A.; Dudkin, S.; Ali, I.; Villinger, A.; Tolmachev, A.; Langer, P. *Synlett* **2010**, 2299–2303.

⁸³ Ostrovskiy, D.; Iaroshenko, V. O.; Ali, I.; Mkrtchyan, S.; Villinger, A.; Tolmachev, A.; Langer, P. *Synthesis* **2011**, 133–141.

à des structures encore plus complexes, avec toujours une excellente sélectivité, l'imidazole ayant le comportement d'une énamine dans toutes ces réactions.

En dépit de leur réactivité intéressante, les difficultés d'accès aux 5-aminoimidazoles sont souvent la raison de leur faible occurrence dans la littérature. En revanche, leurs analogues stabilisés par un groupe électroattracteur en position 4 sont d'un emploi bien plus répandu dans la synthèse de composés hétérocycliques de par leur stabilité accrue.

Ce chapitre présente l'ensemble des méthodes évaluées pour obtenir les cyanoimidazoles tels que **46** (Schéma 17), ainsi que pour leur condensation sur des accepteurs de Michael pour obtenir **59** et leur cyclisation en **47**.

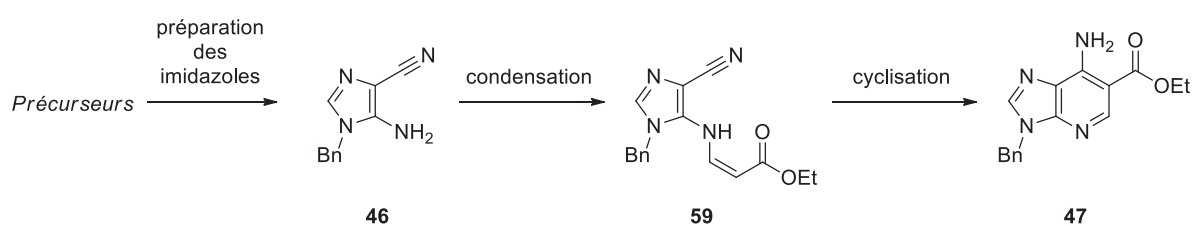


Schéma 17 : Projet : vers les imidazo[4,5-b]pyridines

2.2. Préparation des 5-amino-4-cyano-imidazoles

La préparation des composés 5-amino-4-cyanoimidazoles tels que **46** fait appel à deux grandes méthodes de synthèse, respectivement à partir d'aminomalononitrile **60**, ou bien de diaminomalononitrile **69**. Ces deux composés, disponibles commercialement, apportent tous deux une partie du squelette imidazole, et ont donc été comparés (Schéma 18).

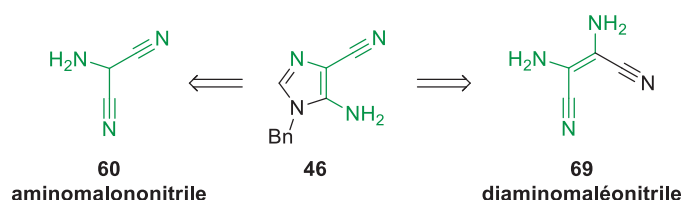


Schéma 18 : Précurseurs de l'iminoimidazole **46**

2.2.1. L'aminomalononitrile, précurseur d'imidazoles

L'aminomalononitrile $C_3H_3N_3$ **60** est un trimère de cyanure d'hydrogène, et peut être préparé sous forme d'un sel stable avec différents acides, l'acide *para*-toluène sulfonique (TsOH) étant le plus souvent utilisé. Sa base libre est cependant assez instable, avec une tendance à la polymérisation relevée par Ferris *et al.*⁸⁴ Les rendements assez variables obtenus lors de sa préparation sont dus à cette fragilité (Schéma 19). L'amination directe du bromomalononitrile menant à une importante polymérisation,⁸⁴ il n'existe que deux voies de synthèse, soit par formation de l'oxime de malononitrile **61**, soit par amination électrophile.

⁸⁴ Ferris, J. P.; Orgel, L. E. *J. Org. Chem.* **1965**, *30* (7), 2365–2367.

Ainsi, la nitrosation du malononitrile, suivie d'une réduction avec un amalgame permet d'obtenir **60.TsOH** avec des rendements moyens de 50%⁸⁵ ou 52%.⁸⁶ Un contrôle plus fin du pH permet de limiter la polymérisation lors des deux étapes de cette synthèse, ce qui permet d'obtenir **60.TsOH** avec un rendement de 75%.⁸⁷ Des réactifs d'amination électrophile ont également été utilisés pour cette synthèse, comme la *O*-(mésitylsulfonyl)hydroxylamine, qui donne un rendement de 43% du produit souhaité,⁸⁸ ou même l'oxyde d'(aminoxy)diphénylphosphine, donnant un rendement de 50% **60.TsOH**.⁸⁹

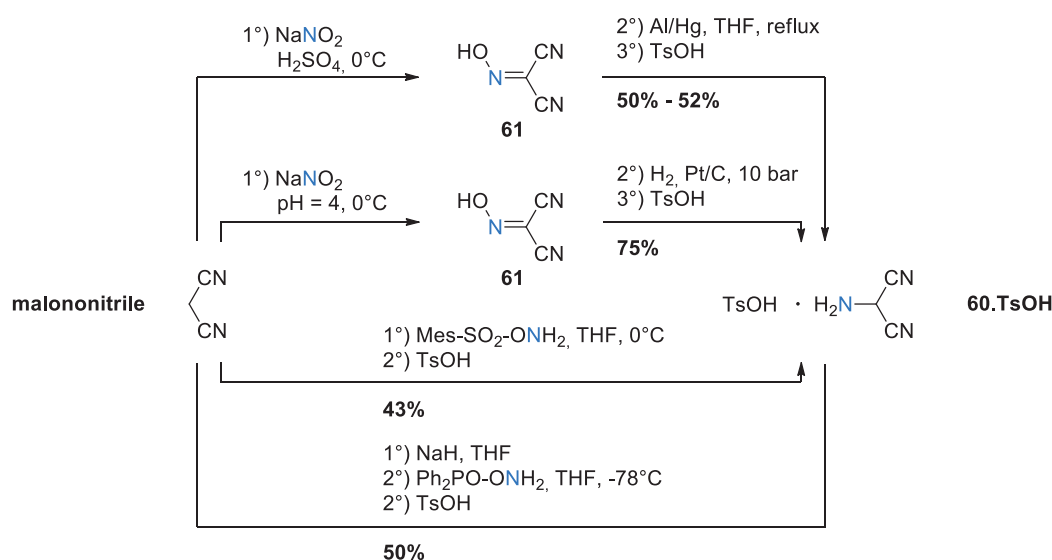


Schéma 19 : Préparation du sel de l'aminomalononitrile **60**

L'aminomalononitrile est le produit de départ de plusieurs synthèses d'hétérocycles à 5 centres, comme les oxazoles et thiazoles, des composés isoélectroniques de l'imidazole (Schéma 20). La synthèse d'oxazoles à température ambiante dans la *N*-méthylpyrrolidinone est connue depuis longtemps, permettant d'introduire le carbone 2 du futur cycle ainsi qu'une chaîne R à partir de chlorure d'acide, menant ainsi à des rendements moyens à excellents de 51% - 95%,⁹⁰ ces rendements pouvant être augmentés grâce à une activation micro-onde.⁹¹ L'utilisation d'un acide carboxylique ainsi que d'un agent de couplage (DCC) permet de s'affranchir de l'utilisation des chlorures, pour des rendements variant de 22% à 86%.⁹² La synthèse de thiazoles grâce à des isothiocyanates comme sources du carbone 2 a également été décrite.⁹³

⁸⁵ (a) Ferris, J. P.; Orgel, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88* (16), 3829–3831. (b) Ferris, J. P.; Sanchez, R. A.; Mancuso, R. W. *Org. Synth.* **1968**, *48*, 1.

⁸⁶ Kadir, K.; Shaw, G.; Wright, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 2728–2731.

⁸⁷ Mettler, H. US4827015, **1989**

⁸⁸ Taylor, E. C.; Sun, J.-H. *Synthesis* **1980**, 801–802.

⁸⁹ Colvin, E. W.; Kirby, G. W.; Wilson, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23* (37), 3835–3836.

⁹⁰ Freeman, F.; Kim, D. S. H. *L. Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (20), 2631–2632.

⁹¹ Spencer, J.; Patel, H.; Amin, J.; Callear, S. K.; Coles, S. J.; Deadman, J. J.; Furman, C.; Mansouri, R.; Chavatte, P.; Millet, R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (13), 1656–1659.

⁹² Freeman, F.; Chen, T.; Van der Linden, J. B. *Synthesis* **1997**, 861–862.

⁹³ Freeman, F.; Kim, D. S. H. *L. J. Org. Chem.* **1991**, *56* (15), 4645–4648.

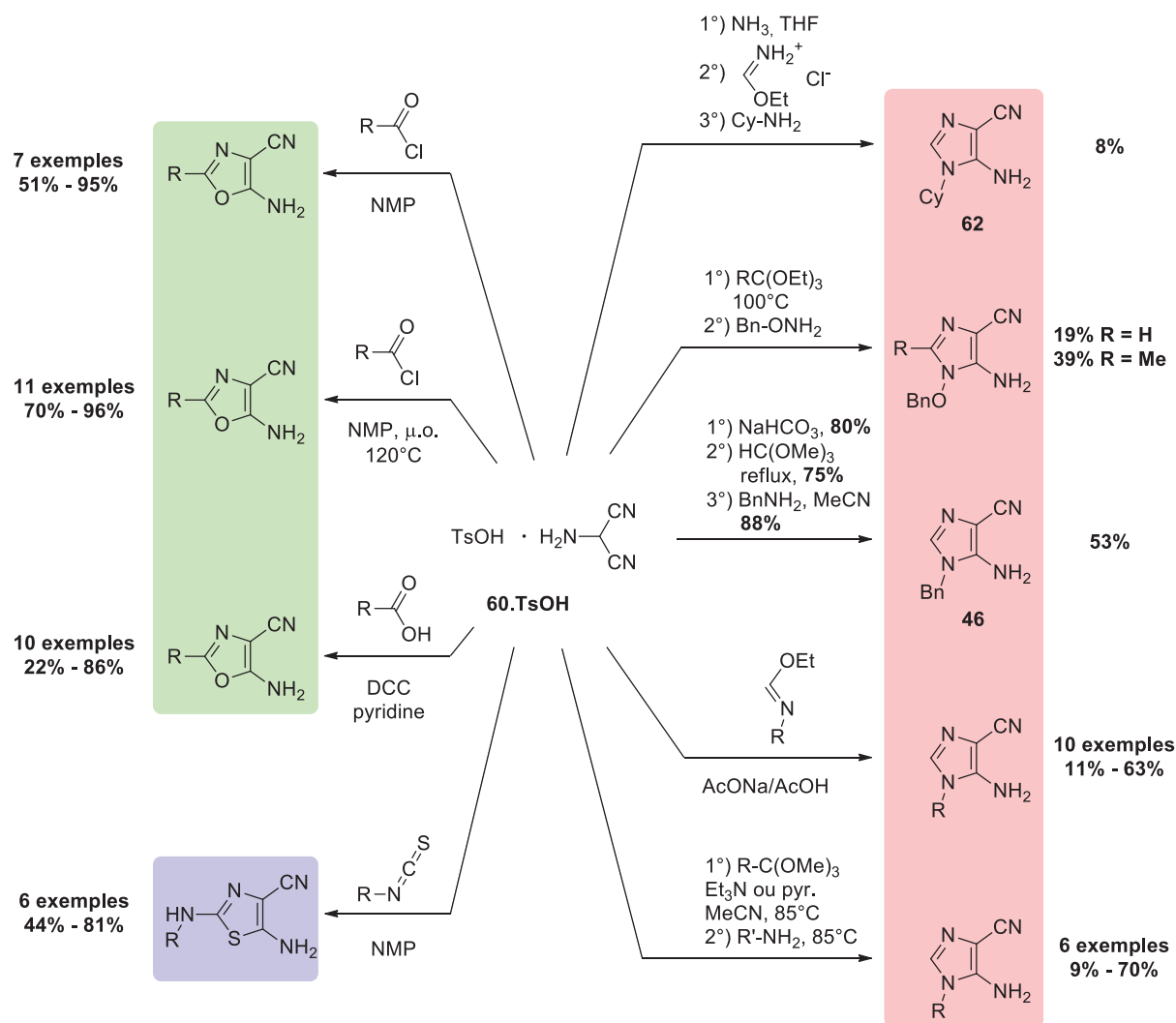


Schéma 20 : Synthèse d'oxazoles, de thiazoles et d'imidazoles à partir de l'aminomalononitrile

Un 5-amino-4-cyanoimidazole simple, **62** a été préparée par Shaw *et al.*, mais avec un rendement très faible de 8%.⁹⁴ Des rendements un peu plus élevées de 19%-39% ont été obtenus par Watson, mais avec une amine plus nucléophile, la *O*-benzylhydroxylamine.⁹⁵ Un protocole en trois étapes, qui passe par la neutralisation du sel **60.TsOH**, puis la réaction avec un orthoester, et enfin la condensation avec la benzylamine permet d'obtenir le produit **46** avec un rendement de 53%.⁹⁶ La condensation dans l'ordre inverse, avec la réaction de l'imidate d'éthyle avec **60.TsOH** donne des rendements variables (11% - 63%).⁹⁷ Enfin, dans un brevet de Hays *et al.*, des rendements allant jusqu'à 70% ont été décrits.⁹⁸

Cependant, au cours de l'étude de cette réaction au sein du Laboratoire de Chimie Organique et Bioorganique, cette réaction n'a donné que des rendements moyens, de 29% à

⁹⁴ Greenhalgh, M.; Shaw, G.; Wilson, D. V.; Cusack, N. J. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2198–2200.

⁹⁵ Watson, A. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (9), 1610–1612.

⁹⁶ Hosmane, R. S.; Lim, B. B.; Burnett, F. N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (2), 382–386.

⁹⁷ Frank, I.; Zeller, M. *Synth. Commun.* **1990**, *20* (16), 2519–2526.

⁹⁸ Hays, D.S.; Mackey, S.S.; Moser, W.H.; Stoermer, D.; Radmer, M.R.; Niwas, S. WO2006/121528, **2006**.

66% sur 6 exemples.¹ L'absence de protocole robuste et reproductible, ainsi que le prix élevé du substrat **60.TsOH**⁹⁹ rendent cette méthode de synthèse des imidazoles peu attractive. Une synthèse plus performante et présentant une meilleure reproductibilité a donc été étudiée afin d'accéder à ces hétérocycles plus aisément.

L'origine de ces fortes variations sur les rendements des réactions de synthèse des 5-amino-4-cyanoimidazoles est probablement due à la faible stabilité de l'espèce **60**. Le comportement chimique de **60** a été décrit dans l'eau,¹⁰⁰ et une gamme de stabilité comprise entre $4 \leq \text{pH}_{\text{stab.}} \leq 10$ ainsi que deux valeurs de pK_A de 6,5 et 10,6 ont été obtenues. Aux hautes valeurs de pH, une réaction de Thorpe peut avoir lieu, menant à la formation du sous-produit dimère **63** (Schéma 21) :

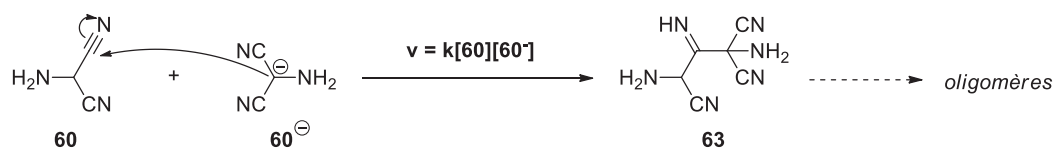


Schéma 21 : Dégradation de l'aminomalononitrile **60**

Cette réaction suit une loi cinétique proportionnelle aux concentrations en **60** et **60⁻**. Il en résulte que cette dégradation est très rapide lorsque ces deux concentrations sont simultanément élevées, c'est-à-dire aux alentours de $\text{pH}_{\text{dégrad.}} = \text{pK}_A = 10,6$. L'utilisation par beaucoup d'auteurs de 1,2 à 1,5 équivalents des bases ammoniac ($\text{pK}_A = 9,25$), ou triéthylamine ($\text{pK}_A = 10,75$) donne des solutions de pH proches de cette valeur $\text{pH}_{\text{dégrad.}}$. En supposant que le comportement de **60** dans l'eau est le même que dans l'acétonitrile, et afin de garantir un rendement satisfaisant en imidazole en limitant cette dégradation, une base beaucoup plus faible doit être utilisée. La pyridine ($\text{pK}_A = 5,25$) est une base beaucoup plus faible, qui permettrait de limiter ce phénomène, et a donc été choisie pour l'étude de cette réaction.

La préparation de l'hétérocycle **65** a donc été étudiée en reprenant un protocole déjà décrit (Entrée 1, Tableau 3),⁹⁸ menant à un rendement faible de 34%. Le tosylate de pyridinium, sous-produit de la première étape peut protoner la propylamine, diminuant sa nucléophilie : un excès de propylamine a donc été utilisé, mais sans succès (Entrée 2). La quantité d'orthoacétate de triméthyle a donc été augmentée (Entrée 3), permettant de former 76% de produit **65**. L'ajout d'un excès de propylamine ou d'un équivalent de triéthylamine n'a pas permis d'augmenter le rendement (Entrées 4, 5, et 6). En revanche, l'utilisation de 3 équivalents d'orthoester, accompagné d'une baisse de la température de réaction à 65°C a permis d'atteindre des rendements très satisfaisants et reproductibles (Entrées 7, 8, et 9). En revanche, à plus grande échelle, cette réaction voit son rendement chuter légèrement (Entrée 10), mais reste compétitif face aux autres protocoles déjà décrits.

⁹⁹ Prix Sigma-Aldrich au 24/03/2017 : **60.TsOH** 98% : 3840€/mol, malononitrile 99% : 512€/mol.

¹⁰⁰ Raulin, F.; Fonsalas, F.; Wolny, M. *Orig. Life* **1984**, *14* (1-4), 151-156.

Tableau 3 : Optimisation de la synthèse d'imidazoles à partir de 60

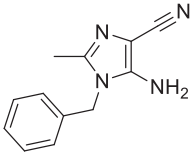
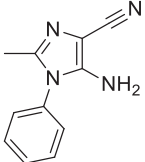
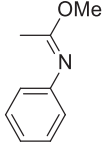
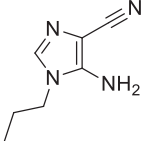
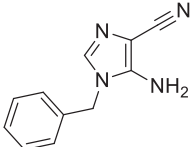
Entrée	MeC(OMe) ₃	Propylamine	Et ₃ N	T°C	Rendement
1	1 éq.	1 éq.		85°C	34%
2	1 éq.	1,5 éq.		85°C	49%
3	2 éq.	1 éq.		85°C	76%
4	2 éq.	1,5 éq.		85°C	75%
5	2 éq.	2 éq.		85°C	75%
6	2 éq.	1 éq.	1 éq.	85°C	71%
7	2 éq.	1 éq.		65°C	78%
8	3 éq.	1 éq.		85°C	84%
9	3 éq.	1 éq.		65°C	85%*
10	3 éq.	1 éq.		65°C	62%†

* : moyenne des rendements de trois réactions. † : réaction effectuée sur 1 g de 60.TsOH

Bien que les rendements soient satisfaisants, de sérieuses limitations ont été rencontrées lors de l'extension de cette réaction (Tableau 4). Le 5-amino-1-benzyl-4-cyano-2-méthylimidazole **66** a été obtenu avec un rendement de 81%. En revanche, l'aniline ne donne aucune trace de produit **67**, et seul le sous-produit *N*-phénylacétimidate de méthyle a pu être identifié. Comme le ratio aniline/orthoester vaut 1/3 dans cette réaction, une quantité plus importante (3 éq.) d'aniline a été ajoutée afin de favoriser la cyclisation, mais sans succès. L'orthoformiate de triméthyle s'est avéré également être un très mauvais partenaire réactionnel, avec un rendement de 11% seulement en **68**. Enfin, le produit **46** a pu être obtenu avec un rendement de 45% en utilisant 3 équivalents de benzylamine.

Un protocole de synthèse des imidazoles substitués a pu être développé, menant à la formation d'imidazoles substitués en position 1 et 2 avec des rendements satisfaisants. En revanche, cette synthèse n'est pas généralisable à tous les 5-amino-4-cyanoimidazoles, et donne des résultats médiocres pour la plupart d'entre eux. Une voie d'accès générale à ces structures reste inaccessible.

Tableau 4 : Etude de différents partenaires réactionnels

Composé	Rendement	Sous-produit
66 	81%	
67 	n.d. (n.d.*)	
68 	11%	
46 	n.d. (45%*)	

* : le protocole est suivi à l'identique, à l'exception que 3 équivalents d'amine au lieu d'1 seul sont ajoutés dans la seconde étape.

2.2.2. Le diaminomaléonitrile, précurseur d'imidazoles

Une autre méthode de synthèse des aminocyanimidazoles repose sur des réactions de condensation du diaminomaléonitrile **69**. Cette espèce, de formule brute $C_4H_4N_4$ est un tétramère de cyanure d'hydrogène, comme le montre la transformation du trimère d'HCN **60** en tétramère **69**, décrite par Ferris *et al.*^{85a} (Schéma 22) :

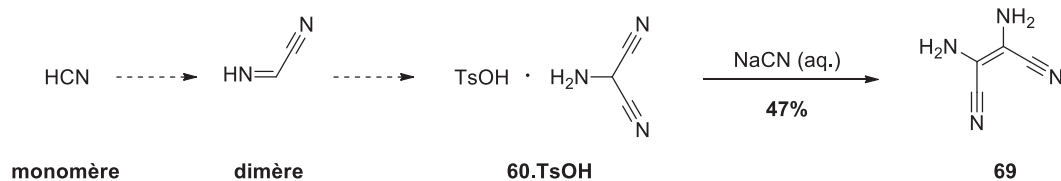


Schéma 22 : De l'aminomaléonitrile au diaminomaléonitrile

Le diaminomaléonitrile **69** est d'ailleurs un intermédiaire probable dans la chimie prébiotique des bases puriques, puisque sous irradiation UV, une cyclisation de **69** en imidazole **71** a été observée par Ferris et Orgel^{101a} (Schéma 23). L'eau semble d'ailleurs être un solvant nécessaire pour ce réarrangement, puisque dans l'acétonitrile, la réaction s'arrête au diaminofumaronitrile **70**^{101b}, et est renversable suivant la longueur d'onde utilisée.

¹⁰¹ (a) Ferris, J. P.; Orgel, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88* (5), 1074–1074. (b) Yamada, Y.; Nagashima, N.; Iwashita, Y.; Nakamura, A.; Kumashiro, I. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9* (43), 4529–4532.

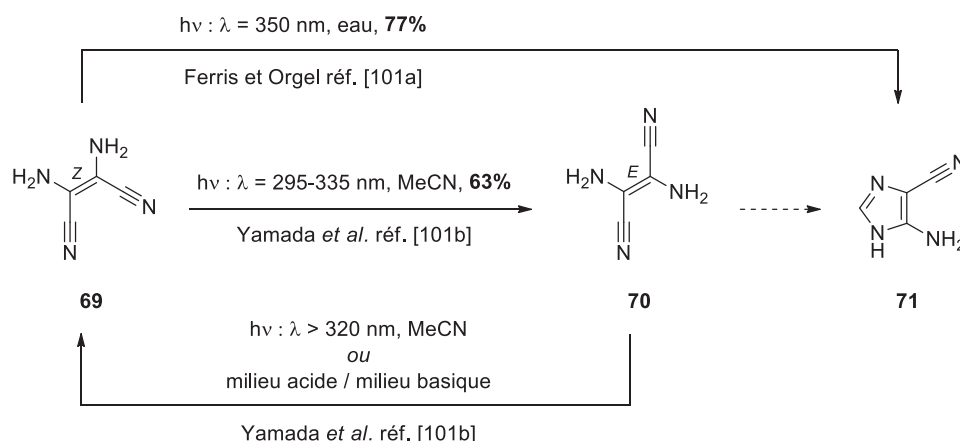


Schéma 23 : Photoréarrangements du diaminomalononitrile

Le diaminomalononitrile **69** présente par ailleurs une chimie extrêmement riche, puisque du fait de sa disponibilité plus importante que l'aminomalononitrile **60**, et sa haute teneur en azote, il est utilisé comme substrat de départ dans de nombreuses synthèses d'hétérocycles.¹⁰² En particulier, de nombreux 5-amino-4-cyanoimidazoles ont été synthétisés à partir de **69** (Tableau 5).

La formation d'un imidate **72** avec un rendement de 65% a été décrit dès 1950 (Tableau 5).¹⁰³ Sa condensation avec de l'ammoniac a été décrite par Alves *et al.*¹⁰⁴ menant à un excellent rendement en imidamide de 95%. Sa condensation avec une quantité catalytique d'hydroxyde de barium dans l'éthanol a permis d'obtenir le 4-amino-5-(cyanoformimidoyl)imidazole avec un rendement de 72%. Des amines substituées, comme la benzylamine peuvent également être utilisées, comme décrit par Hosmane *et al.*¹⁰⁵ ou bien par Booth *et al.*¹⁰⁶ : l'isolation de l'imidamide n'est pas nécessaire, et le traitement avec de la soude aqueuse permet d'obtenir le produit cyclisé présentant une fonction nitrile. Avec des anilines, deux types de produits peuvent être obtenus suivant la base utilisée : avec une quantité stœchiométriques de base, des cyanoimidazoles sont obtenus, alors qu'avec des quantités catalytiques, des (cyanoformimidoyl)imidazoles sont obtenus,^{107,108} avec des rendements parfois excellents dans le cas des anilines riches. La réaction de cyclisation peut également être réalisée avec des hydroxylamines *O*-substituées,¹⁰⁹ ou même des hydrazines.¹¹⁰

¹⁰² Revue sur les synthèses d'hétérocycles à partir de **69** : Al-Azmi, A.; Elassar, A.-Z. A.; Booth, B. L. *Tetrahedron* **2003**, 59 (16), 2749–2763.

¹⁰³ Woodward, D. W.; US2534331, **1950**.

¹⁰⁴ Alves, M. J.; Booth, B. L.; Proença, M. F. J. R. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 6, 1705–1712.

¹⁰⁵ Sun, Z.; Hosmane, R. S. *Synth. Commun.* **2001**, 31 (4), 549–554.

¹⁰⁶ Yahya-Zadeh, A.; Booth, B. L. *Synth. Commun.* **2001**, 31 (21), 3225–3230.

¹⁰⁷ Alves, M. J.; Booth, B. L.; Al-Duaij, O. K.; Eastwood, P.; Nezhat, L.; Proença, M. F. J. R. P.; Ramos, A. S. *J. Chem. Res. (M)* **1993**, (10), 2701.

¹⁰⁸ Barros, S. A.; Gonçalves, M. S. T.; Oliveira-Campos, A. M. F.; Proença, F. R. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, 44 (1), 13–19.

¹⁰⁹ Booth, B. L.; Costa, F. A. T.; Mahmood, Z.; Pritchard, R. G.; Proença, M. F.; Proença, M. F.; Ramos, A. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 17 (13), 1853–1858.

¹¹⁰ Alves, M. J.; Booth, B. L.; Freitas, A. P.; Proença, M. F. J. R. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 45 (7), 913–917.

Tableau 5 : Synthèses d'imidazoles à partir de diaminomaléonitrile dans la littérature

Entrée	R =	Rendements 72	Rendements imidamide	Rendements cyano	Rendements formimidoyl	Réf.
1	-	65%				103
2	H	84%	95%		72%	104
3	Bn	85%	Non isolé	71%		105
4	Ar ou Bn	94%	Non isolé	85% - 93% (4 exemples)		106
5	Ar		35% - 95% (15 exemples)	63% - 96% (15 exemples)	53% - 96% (15 exemples)	107
6	Ar		68% - 80% (2 exemples)	39% - 61% (2 exemples)	85% (1 exemple)	108
7	OR'		65% - 70% (2 exemples)	17% - 82% (2 exemples)		109
8	NHR'		98% (1 exemple)	48% - 82% (3 exemples)	48% - 79% (3 exemples)	110

Cette méthode de synthèse à partir de **69** est extrêmement souple, puisqu'elle permet de préparer une large variété d'imidazoles substitués en position 1. Elle vient compléter celle utilisant **60** comme substrat de départ, qui ne permettait pas d'accéder aux produits **46** et **68** avec des rendements élevés (Tableau 4, page 49). La réaction a donc été testée à plusieurs reprises en suivant la procédure décrite par Hosmane *et al.*¹⁰⁵

Tableau 6 : Préparation de l'imidazole **46**

Entrée	Echelle	Rendement 72	Entrée	Echelle	Rendement 46
1	9.3 mmol	68%	9	5.5 mmol	61%
2	9.3 mmol	dégradation	10	4.6 mmol	24%*
3	4.6 mmol	10%	11	4.3 mmol	51%
4	4.6 mmol	43%	12	29.2 mmol	dégradation
5	18.5 mmol	57%	13	12.2 mmol	54%
6	46.3 mmol	63%	14	22.5 mmol	46%
7	46.3 mmol	76%	15	45.5 mmol	46%
8	73.2 mmol	62%			

* : pas de purification de l'imidate intermédiaire **72**.

Malheureusement, les rendements décrits par Hosmane n'ont pu être atteints (85% en **72**, 71% en **46**). À plusieurs reprises (Tableau 6), une importante dégradation est observée en particulier lorsque la réaction est lancée sur petite échelle, et le produit intermédiaire **72** n'a pu être isolé correctement. Les moyennes des rendements obtenus ne dépassent pas 50%, avec une reproductibilité faible.

Les deux procédures synthétiques à partir de **60** ou de **69** se complètent, permettant d'accéder à des 5-amino-4-cyanoimidazoles avec des rendements allant de moyen à bons. L'étude de la réactivité de ces composés a pu être étudiée en vue de préparer des 7-amino-imidazo[4,5-*b*]pyridines.

2.3. Réactivité des 5-amino-4-cyanoimidazoles

2.3.1. Le β -éthoxyacrylate et ses analogues à 3 atomes de carbone

Afin de pouvoir accéder aux 7-amino-imidazo[4,5-*b*]pyridines, la condensation entre l'imidazole **46** et l'éthoxyacrylate d'éthyle **1** a été étudiée. Le produit **59** obtenu est susceptible de cycliser pour mener à l'imidazopyridine **47** (Schéma 24).

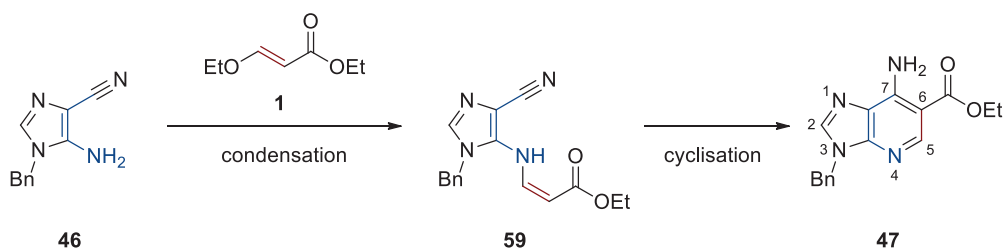


Schéma 24 : Les deux étapes de la construction du cycle pyridine

Le composé **1** est un réactif rarement utilisé qui appartient à une famille de briques synthétiques dérivées du propiolate d'éthyle **73**. Sa préparation à partir de **73** est généralement effectuée en présence d'un catalyseur nucléophile tel que la triéthylamine ou la triphénylphosphine, avec d'excellents rendements (Schéma 25).¹¹¹

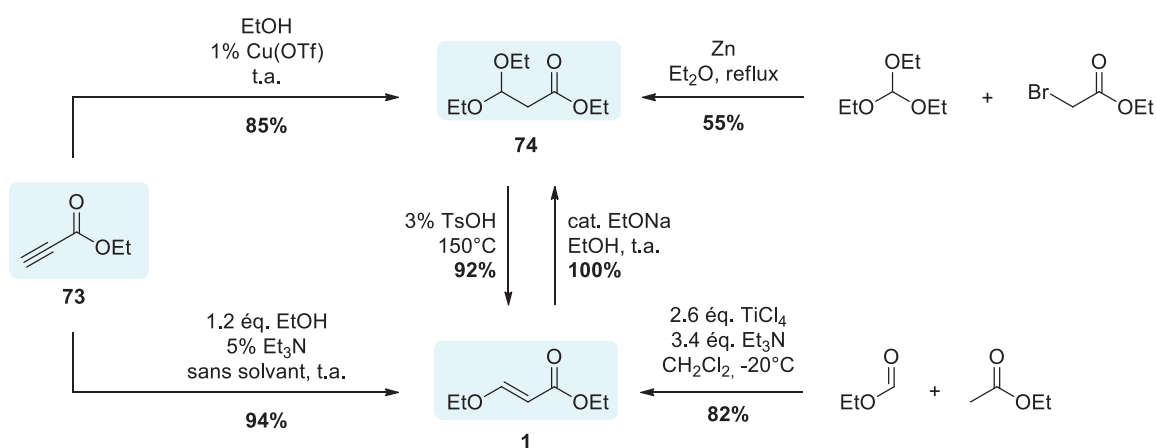


Schéma 25 : L'éthoxyacrylate d'éthyle **1** et ses dérivés

L'addition de deux molécules d'éthanol sur la triple liaison de **73** est également possible dans des conditions très douces, avec 1% de Cu(I), et mène à l'analogue de l'éthoxyacrylate d'éthyle, le 3,3-diéthoxypropionate d'éthyle **74**.¹¹² Il est possible d'observer la conversion de **1** en **74** en présence d'une quantité catalytique d'éthylate de sodium dans l'éthanol,¹¹³ ainsi que la réaction inverse qui transforme **74** en **1** par élimination thermique d'une molécule d'éthanol en conditions acides.¹¹⁴ Enfin, **74** peut être préparé par une réaction de Reformatsky entre l'orthoformiate de triéthyle et le bromoacétate d'éthyle, des réactifs moins coûteux que le propiolate **73**.¹¹⁵ Une méthode évitant également l'utilisation de propiolate d'éthyle a été proposée récemment pour la préparation de **1** par réaction entre le formiate d'éthyle et l'acétate d'éthyle catalysée par du titane.¹¹⁶

¹¹¹ Wang, J.; Wang, H.; Ren, H. *Synth. Commun.* **2010**, *40* (7), 980–983.

¹¹² Bertz, S. H.; Dabbagh, G.; Cotte, P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47* (11), 2216–2217.

¹¹³ Croxall, W. J.; Hook, J. O. V.; Luckenbaugh, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71* (8), 2736–2740.

¹¹⁴ Klötzer, W. *Monatsh. Chem.* **1964**, *95* (6), 1729–1739.

¹¹⁵ Bouhadir, K. H.; Zhou, J.; Shevlin, P. B. *Synth. Commun.* **2005**, *35* (7), 1003–1010.

¹¹⁶ Álvarez-Calero, J. M.; Jorge, Z. D.; Massanet, G. M. *Org. Lett.* **2016**, *18* (24), 6344–6347.

Ces trois composés **1**, **73**, et **74** sont donc synthétiquement équivalents et leur condensation sur une amine conduira dans tous les cas à la formation de la même β -carboxyénamine. Généralement, l'éthoxyacrylate **1** est considéré comme plus stable mais aussi plus cher¹¹⁷ que le propiolate **73**, mais les trois réactifs ont été étudiés (Tableau 7).

Tableau 7 : Condensations sur l'éthoxyacrylate d'éthyle et ses équivalents

Entrée	Substrat	Electrophile	Conditions	Résultat
1	46		NaH, THF, reflux	Mélange complexe
2	78 ¹¹⁸		NaH, THF, reflux	Pas de conversion
3	46		Pyridine, reflux	Pas de conversion
4	65		LiHMDS, THF, t.a.	Pas de conversion
5	46	1	NaHMDS, THF, t.a.	Mélange complexe
6	46		<i>t</i> -BuOK, NMP, 100°C	Mélange complexe
7	46		<i>t</i> -BuOK, NMP, 140°C	Mélange complexe
8	46		NBS, THF, t.a.	76% de 79
9	65		NBS, THF, t.a.	Mélange complexe
10	46		Dioxane, reflux	Pas de conversion
11	46	74	cat. TFA, EtOAc, t.a.	Mélange complexe
12	46		cat. TFA, neat, 200°C	13% de 80
13	46	75	cat. CuI, DCE, 60°C	Pas de conversion
14	46	76	EtOH, reflux	Pas de conversion
15	46	77	Mg(<i>i</i> -Pr ₂ N), Et ₂ O, 0°C	Pas de conversion

78

65

79

80

¹¹⁷ Prix Alfa-Aesar au 28/03/2017 : **1** 98% : 1154€/mol, **73** 99% : 690€/mol

¹¹⁸ Préparation selon : Kazaoka, K.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51* (5), 608–611.

Des réactions de condensation entre des amines aromatiques et de l'éthoxyacrylate d'éthyle **1** en milieu basique ont déjà été décrites.^{119,120} Cependant, avec des imidazoles et des bases (NaH, pyridine, LiHMDS, NaHMDS, *t*-BuOK, Entrées 1 à 7, Tableau 7), aucun produit imidazole n'a pu être isolé. Certains auteurs ont activé la double liaison du composé **1** avec du NBS afin qu'il puisse réagir avec des sucres^{121,122} : cette méthode n'a pas fonctionné, et seul le produit de bromation **79** est obtenu, ou bien un mélange complexe (Entrées 8 et 9). D'autre part, le composé **74** a déjà été utilisé comme équivalent synthétique de **1** pour préparer des quinoléines.¹²³ Malheureusement, le produit de condensation n'a jamais pu être isolé (Entrées 10, 11, et 12). Le propiolate de méthyle **75** n'a pas donné non plus de résultat satisfaisant (Entrée 13). Deux acrylates **76** et **77** ont déjà été utilisés dans des réactions similaires d'aza-Michael,¹²⁴ mais n'ont pas permis d'obtenir de produit de condensation (Entrées 14 et 15).

Généralement, les réactions conduites sur la fonction amine des imidazoles semblables à **46** sont des réactions de Sandmeyer pour halogéner la position 5,⁹⁸ ou bien des condensations avec des isocyanates,¹²⁵ des orthoesters,¹²⁶ ou des aldéhydes,¹²⁷ qui sont des électrophiles beaucoup plus forts que **1**. Il s'avère donc nécessaire de remplacer **1** par un autre partenaire plus réactif.

Proença *et al.*¹²⁸ ont décrit une acylation d'1-arylimidazoles par l'acide 2-cyanoacétique avec de bon rendements (50% - 88% sur 4 exemples). L'acide 2-cyanoacétique présente des similitudes intéressantes avec l'éthoxyacrylate **1**, en particulier la présence d'une chaîne de 3 carbones avec un groupement électroattracteur terminal. La réaction a donc été testée sur l'imidazole **46**, dans les conditions décrites (Entrée 1, Tableau 8), mais un mélange inséparable de plusieurs produits a été obtenu. Le chlorure de l'acide cyanoacétique commercial a permis d'obtenir 67% du produit **81**, dans un solvant suffisamment polaire pour solubiliser **46** (Entrées 2 et 3). Malheureusement, l'étape de cyclisation en conditions basiques pour accéder à la 2-hydroxypyridine **82** n'a pas fonctionné. Certains auteurs ont déjà réalisé cette fermeture de cycle en utilisant de la triéthylamine¹²⁹ ou bien du *t*-BuOK.¹³⁰ Quelles que soient les conditions

¹¹⁹ Beaudin, J.; Bourassa, D. E.; Bowles, P.; Castaldi, M. J.; Clay, R.; Couturier, M. A.; Karrick, G.; Makowski, T. W.; McDermott, R. E.; Meltz, C. N.; Meltz, M.; Phillips, J. E.; Ragan, J. A.; Ripin, D. H. B.; Singer, R. A.; Tucker, J. L.; Wei, L. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7* (6), 873–878.

¹²⁰ Chung, J. Y. L.; Cai, C.; McWilliams, J. C.; Reamer, R. A.; Dormer, P. G.; Cvetovich, R. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (25), 10342–10347.

¹²¹ Weiguny, J.; Schäfer, H. J. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 235–242.

¹²² Zhao, R.; Gove, S.; Sundeen, J. E.; Chen, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2101–2102.

¹²³ Venkatesan, H.; Hocutt, F. M.; Jones, T. K.; Rabinowitz, M. H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (10), 3488–3491.

¹²⁴ Kobayashi, K.; Takabatake, H.; Kitamura, T.; Morikawa, O.; Konishi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70* (7), 1697–1699.

¹²⁵ Dias, A. M.; Fernanda, M.; Proença, J. R. P.; Booth, B. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33* (3), 855–862.

¹²⁶ Okamura, T.; Kurogi, Y.; Nishikawa, H.; Hashimoto, K.; Fujiwara, H.; Nagao, Y. *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (17), 3703–3708.

¹²⁷ Correia, C.; Leite, C.; Proença, M. F.; Carvalho, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24* (12), 2768–2772.

¹²⁸ Areias, F.; Costa, M.; Castro, M.; Brea, J.; Gregori-Puigjané, E.; Proença, M. F.; Mestres, J.; Loza, M. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 303–310.

¹²⁹ Mohareb, R. M.; Abbas, N. S.; Abdelaziz, M. A. *Steroids* **2014**, *86*, 45–55.

¹³⁰ Nandini, D.; Asthana, M.; Gupta, T.; Singh, R. P.; Singh, R. M. *Tetrahedron* **2014**, *70* (45), 8592–8599.

utilisées, le produit **82** n'a jamais pu être isolé (Entrées 4, 5, et 6), et cette voie de synthèse n'a pas été poursuivie.

Tableau 8 : Acylation de **46** par l'acide 2-cyanoacétique ou son chlorure

Entrée	Acylation 46 → 81			Cyclisation 81 → 82	
	Réactif	Conditions	Résultat	Conditions	Résultat
1		Ac ₂ O, 90°C, 17h	mélange complexe		
2		CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N, t.a., 18h	pas de conversion		
3		acétone, Et ₃ N, t.a., 72h	67%		
4				Et ₃ N, EtOH, reflux, 24h	pas de conversion
5				<i>t</i> -BuOK, DMF, t.a., 2h	mélange complexe
6				NaH, THF, t.a., 2h	mélange complexe

2.3.2. Réactions possibles sur la fonction nitrile

Parallèlement à l'étude de la nucléophilie de la fonction 5-amino du substrat **46**, l'électrophilie de la fonction 4-nitrile a été évaluée. Outre les transformations du nitrile en d'autres fonctions présentant le même degré d'oxydation telles que l'amide, des réductions du nitrile en aldéhyde utilisant du Pd/C en présence d'acide,¹³¹ ou bien du LiAlH(OEt)₃,¹³² ont permis de préparer des imidazo[4,5-*b*]pyridines par réaction de Friedländer. Quelques rares exemples d'addition d'organomagnésiens sont décrits dans des brevets,¹³³ mais avec de très larges excès (5 équivalents) d'organométallique. Une rapide optimisation (Tableau 9) permet d'améliorer l'efficacité de cette transformation, et la cétone **84** peut être préparée avec un rendement de 82%. Le bromure de méthylmagnésium dans les mêmes conditions ne donne que 51% du produit **85**.

¹³¹ Perandones, F.; Soto, J. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34* (1), 107–112.

¹³² Booth, B.; Carpenter, R.; Morlock, G.; Mahmood, Z.; Pritchard, R. *Synthesis* **2001**, 2393–2396.

¹³³ Dong, Q.; Wang, J.; Lan, J.; Lang, H. WO2005/63766, **2005**.

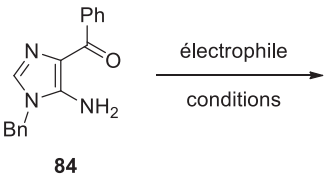
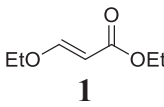
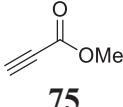
Tableau 9 : Réaction d'un organomagnésien sur la fonction nitrile de **46**

Entrée	Magnésien	Conditions	Produit	Rendement
1	5 éq. PhMgBr	1°) THF, t.a. 2°) H ⁺ , < 5 min	83	39%
2	2,5 éq. PhMgBr	1°) THF, -78°C 2°) H ⁺ , < 5 min		pas de conversion
3	2,2 éq. PhMgBr	1°) THF, t.a. 2°) H ⁺ , 24h	84	79%
4	2 éq. PhMgBr	1°) THF, t.a. 2°) H ⁺ , 24h	84	82% (71%)*
5	2 éq. MeMgBr	1°) THF, t.a. 2°) H ⁺ , 24h	85	51%

* : un rendement de 71% est obtenu sur une échelle 10 fois plus importante, soit 5 mmol.

Ayant réussi à transformer la fonction nitrile en fonction cétone plus électrophile, nous avons essayé de faire réagir l'éthoxyacrylate d'éthyle **1** sur le produit **84**. L'utilisation de conditions acides ou basiques n'a pas permis d'obtenir de produit (Entrées 1 à 5, Tableau 10). Le substrat s'avère extrêmement peu réactif, y compris avec le propiolate **75**. Des conditions classiques de Friedländer (Entrée 7), ou bien de Pfitzinger (Entrée 8) ne permettent pas d'observer de conversion de **84**.

Tableau 10 : Réactivité de la cétone **84**

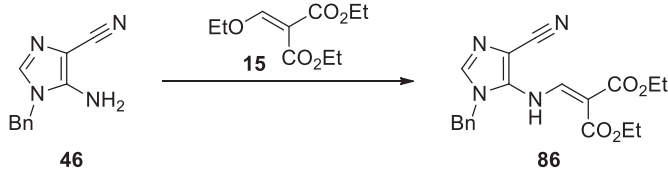
Entrée	Electrophile	Conditions	Résultat
	 84		
1		NaH, THF, t.a.	mélange complexe
2	 1	EtOH, reflux	pas de conversion
3		SnCl ₄ , toluène, reflux	pas de conversion
4		LiHMDS, THF, 0°C	pas de conversion
5		<i>t</i> -BuOK, NMP, 100°C	pas de conversion
6		 75	Et ₃ N, <i>t</i> -BuOMe, t.a.
7	SnCl ₄ , toluène, reflux		pas de conversion
8	NaOH, MeOH, reflux		pas de conversion

Le composé cétone **84** s'avérant encore moins réactif que son équivalent nitrile **46**, son étude n'a pas été poursuivie.

2.3.3. Réactions des dérivés méthylènemalonate

Ayant constaté que l'éthoxyacrylate **1** est faiblement électrophile, et qu'aucun de ses analogues **74** ou **75** ne constitue une alternative viable, d'autres accepteurs de Michael ont été envisagés. Afin d'augmenter cette électrophilie, la possibilité de substituer **1** par l'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle **15** a été envisagée. La réaction de **46** sur **15** a donc été étudiée (Tableau 11).

Tableau 11 : Condensation de **46** sur l'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle **15**

Entrée	15	Conditions	Rendement
	 46		
1	1 éq.	EtOH, reflux	53%
2	1 éq.	trifluoroéthanol, 80°C	13%
3	1 éq.	sans solvant, 100°C, 48h	75%
4	2 éq.	sans solvant, 100°C, 48h	91%

La réaction entre **46** et **15** a lieu dans des conditions sans solvant à 100°C pendant 48h, et donne un excellent rendement de 91%. A titre de comparaison, la réaction entre **15** et l'aniline est quantitative en moins d'une heure à température ambiante dans l'éthanol,¹³⁴ illustrant la grande inertie chimique de **46** par rapport aux amines aromatiques.

Malheureusement, la cyclisation de **86** dans différentes conditions (Tableau 12) n'a jamais été observée, car le deuxième groupement carboxylate empêche une réaromatisation du produit final.

Tableau 12 : Cyclisation du méthylènemalonate **86**

Entrée	Conditions	Résultat
1	NaH, THF, t.a., 24h	aucune conversion
2	NaH, THF, t.a., 72h	dégradation
3	SnCl ₄ , toluène, reflux, 4h	dégradation
4	Cu(OTf) ₂ , toluène, reflux, 8h	dégradation
5	Yb(OTf) ₃ , toluène, reflux, 8h	dégradation
6	PPA, 100°C, 8h	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-left: 10px;"> <p>78</p> <p>73%</p> </div> </div>

Des essais de réactions de décarboxylation sur le produit **86** ont également été essayés mais sans succès. En particulier, la décarboxylation de Krapcho en présence de LiCl dans le DMSO à 150°C n'a donné que le produit **46**, par dégradation de la chaîne méthylènemalonate de **86**.

2.4. Bilan sur la réactivité des 5-amino-4-cyanoimidazoles

Des imidazoles semblables à **46** (Schéma 26) ont pu être préparées, mais le projet initial de condensation sur l'éthoxyacrylate d'éthyle **1** n'a pas abouti. Le produit **59** n'a pu être préparé, compromettant la synthèse des imidazopyridines telles que **47**. Les seules transformations qui ont pu être effectuées sont la condensation sur un méthylène très électrophile menant à **86**, ou bien la transformation du nitrile en amide (**78**) ou en cétone (**84**).

¹³⁴ Ilangovan, A.; Kumar, R. G. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16* (9), 2938–2943.

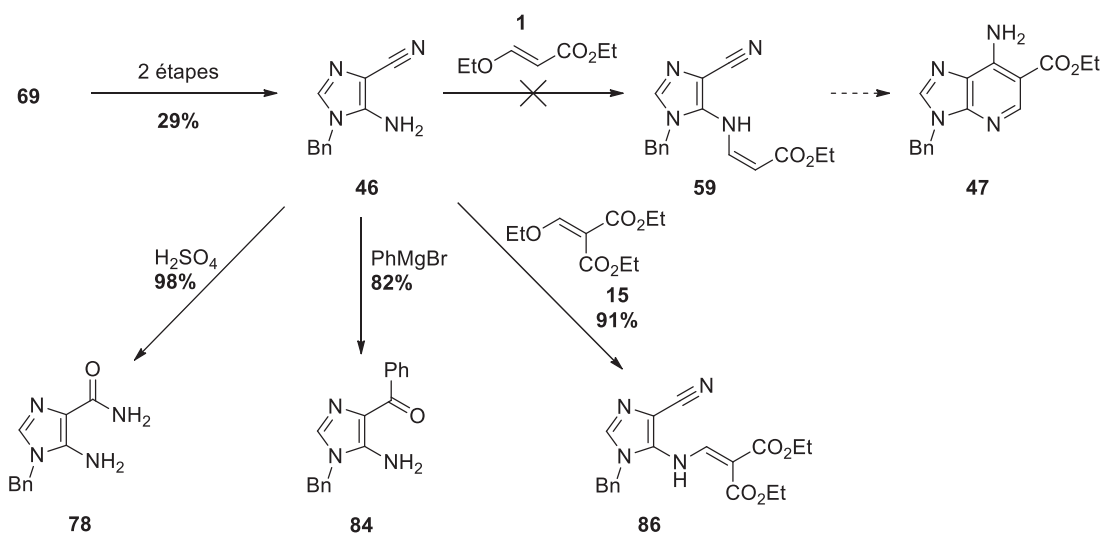


Schéma 26 : Composés obtenus et état du projet initial

Le projet synthétique initial se heurte à deux obstacles principaux : la très faible nucléophilie du substrat **46**, ainsi que la mauvaise électrophilie de l'acrylate **1**. Cependant, les très bons rendements obtenus lors de la préparation du composé **86** montrent que remplacer l'acrylate **1** par un composé plus électrophile tel que l'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle **15** pourrait constituer une alternative synthétique intéressante.

Chapitre III

Le trichlorométhyle, un groupement activant amovible

3.1.Introduction

La remarquable absence de réaction entre le 5-amino-4-cyanoimidazole **46** et l'éthoxyacrylate d'éthyle **1** a contrarié la réalisation du projet de synthèse d'imidazo[4,5-*b*]pyridines. Cette faible réactivité est en partie imputable au groupement 3-éthoxy présent sur l'accepteur de Michael **1** qui augmente la densité électronique de la double liaison, et participe à un système push-pull très stable, rendant **1** assez inerte vis-à-vis des nucléophiles faibles. Ne pouvant renoncer à l'utilisation du substrat **46**, le groupement OEt a été remplacé par d'autres groupements partants aux propriétés électroniques très différentes (Schéma 27).

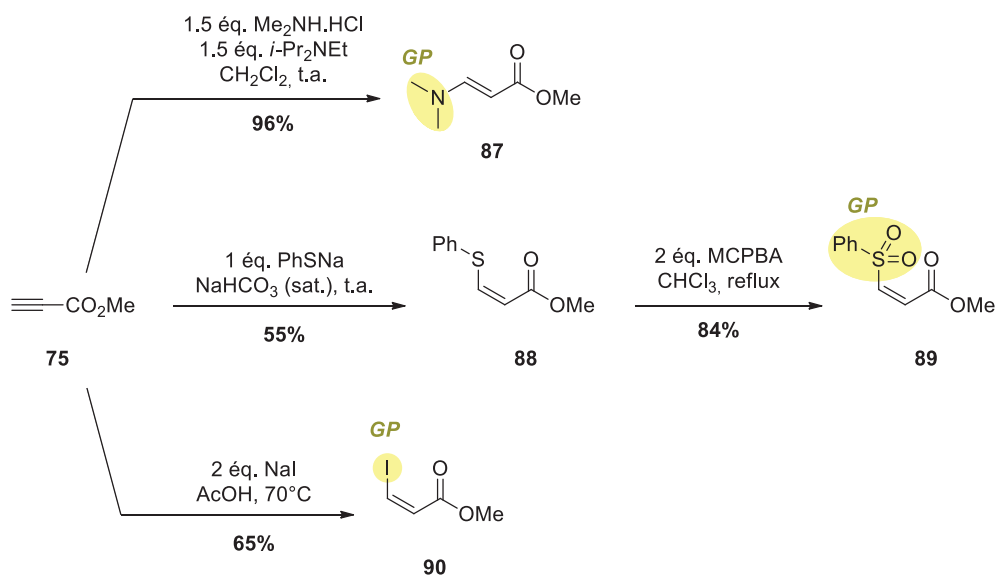


Schéma 27 : Préparation des accepteurs : modification du nucléofuge

Les composés **87**, **89**, et **90** peuvent être préparés à partir de propionate de méthyle **75** et de nucléophiles tels que la diméthylamine, le thiophénol, ou l'iodure de sodium. Ces trois produits présentent une sous-unité acrylate qui pourrait être utilisée comme accepteur de Michael.

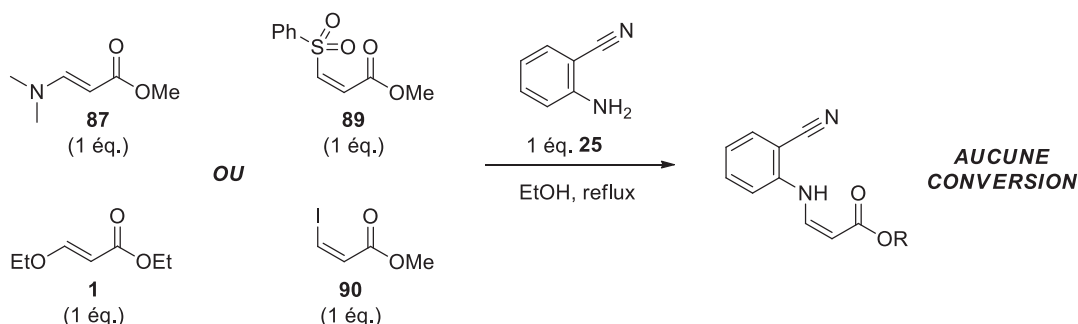


Schéma 28 : Addition de l'antranilonitrile sur différents acrylates accepteurs

Afin de ne pas avoir de faux résultats négatifs dus à la faible nucléophilie des imidazoles, le composé **46** a été remplacé par l'antranilonitrile **25**. Cependant, aucune conversion n'est observée avec les accepteurs **87**, **89**, **1**, et **90** (Schéma 28).

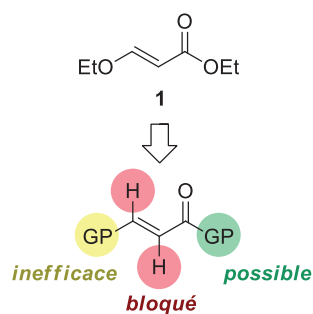


Figure 13 : Modification de **1**

Les possibilités de remplacement de l'accepteur **1** sont limitées : deux hydrogènes doivent être présents sur la molécule, bloquant deux positions α et β sur la chaîne (Figure 13). Remplacer le groupe partant par un iodure, une amine ou un sulfinate s'est avéré inefficace. La seule possibilité de modification de **1** restante est sur la fonction carbonyle. Afin d'augmenter sensiblement l'électrophilie de la molécule, le nouveau groupement partant porté par le carbonyle devrait également être fortement électroattracteur. Il existe plusieurs exemples de tels groupements partants, par exemple les sulfinates, les nitrites, les phosphites, mais également les groupements trihalométhyles tels que CF_3 ou CCl_3 . Ces composés trihalogénés sont faciles à préparer, ce qui fait d'eux des substitués intéressants de l'acrylate **1**.

3.2. Groupement CCl_3 dans la trichlorobutènone : état de l'art

La préparation de l'analogue trichloré **91** de l'acrylate **1** est extrêmement aisée.¹³⁵ En effet, la réaction d'acylation entre le vinyl éthyl éther et le chlorure de trichloroacétyle permet de former le composé **91** (Schéma 29).

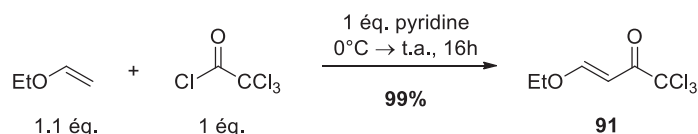


Schéma 29 : Préparation de la butènone trichlorée

Généralement, ce type de motif trichlorobutènone est préparé par réaction entre un aldéhyde α,β -insaturé et du chloroforme dans la potasse, suivie d'une oxydation. La synthèse de **91** est donc encore plus simple, surtout lorsqu'elle est comparée à celle de son analogue éthoxy acrylate **1**. En outre, ces composés trichlorobutènones présentent une réactivité intéressante, caractéristique d'un accepteur de Michael (Schéma 30). En présence de nucléophiles, des additions ou additions/éliminations peuvent avoir lieu : la régiosélectivité de ces additions étant en faveur de l'addition 1,4 avant l'addition 1,2. Ainsi, des dérivés d'acide propionique ou d'acide acrylique portant des substituants en position 1 et 3 peuvent être préparés. Des cas plus originaux de cyclisation ont également été décrits, où un équivalent d'eau ou de chloroforme sont éliminés, menant à des composés cycliques. La fonction trichlorométhyle peut alors subir une alcoololyse menant à des esters, ou bien une hydrolyse pour obtenir les acides correspondants.

¹³⁵ Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, (6), 483–486.

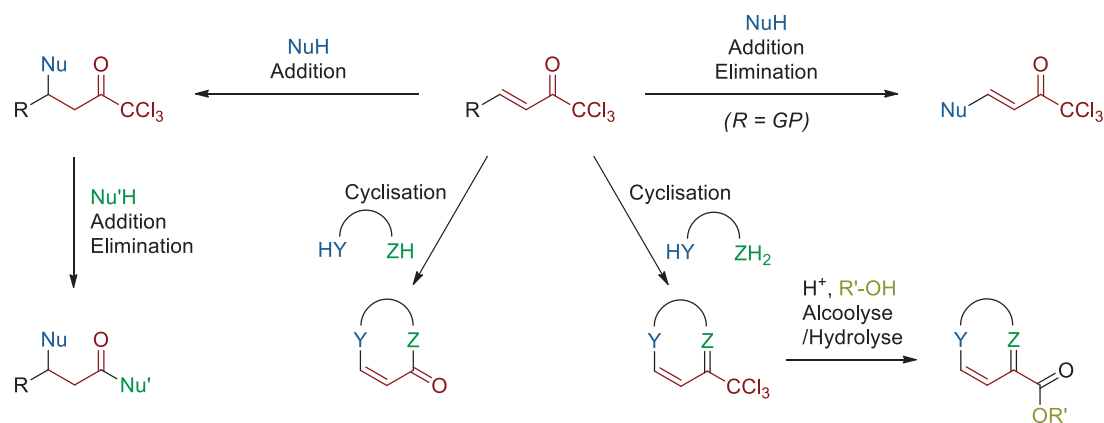


Schéma 30 : Classification des transformations des trichlorobuténones

Les trichlorobuténones présentent une réactivité supérieure à celle des acrylates correspondants. Leur caractère d'accepteur de Michael fort leur a d'ailleurs permis d'être utilisé en synthèse asymétrique comme équivalents synthétiques d'esters ou d'amides de l'acide acrylique (Schéma 31). Une réaction d'époxydation asymétrique a ainsi été décrite sur ces substrats dans des conditions particulièrement attractives,¹³⁶ et le groupement CCl_3 de l'époxyde obtenu peut être alors substitué pour former des amides ou des esters. Des réactions d'aldolisation vinylogue asymétrique ont également été décrites par Smith *et al.*^{137,138} pour former des dihydropyranes avec d'excellentes énantiosélectivités. L'ouverture de ces cycles par un excès de nucléophile permet de transformer les fonctions trichlorométhylcétone en ester ou amides. L'équipe de Zhang a également décrit deux exemples d'aldolisation vinylogue à partir de pyrrolones¹³⁹ ou bien d'oxazolones.¹⁴⁰ Le groupement CCl_3 augmente la réactivité du motif α,β -insaturé par rapport à un acrylate. Les additions 1,4 peuvent être réalisées à des températures plus basses, garantissant de meilleurs excès énantiomériques.

Outre ces versions asymétriques d'addition 1,4, des structures encore plus complexes peuvent être préparées à partir des 4-alkoxytrichlorobuténones, en réalisant des cyclisations avec des espèces présentant deux sites nucléophiles. Des structures penta-, hexa-, ou même heptacycliques peuvent être synthétisées à partir de ces accepteurs de Michael (Schéma 32).

¹³⁶ Zheng, C.; Li, Y.; Yang, Y.; Wang, H.; Cui, H.; Zhang, J.; Zhao, G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351* (10), 1685–1691.

¹³⁷ Morrill, L. C.; Stark, D. G.; Taylor, J. E.; Smith, S. R.; Squires, J. A.; D'Hollander, A. C. A.; Simal, C.; Shapland, P.; O'Riordan, T. J. C.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (44), 9016–9027.

¹³⁸ Attaba, N.; Taylor, J. E.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (19), 9728–9739.

¹³⁹ Zhang, J.; Liu, X.; Ma, X.; Wang, R.; Malkov, A.; Kanger, T.; Rodriguez, J.; Song, C. E. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (81), 9329–9331.

¹⁴⁰ Zhang, J.; Liu, X.; Wu, C.; Zhang, P.; Chen, J.; Wang, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (32), 7104–7108.

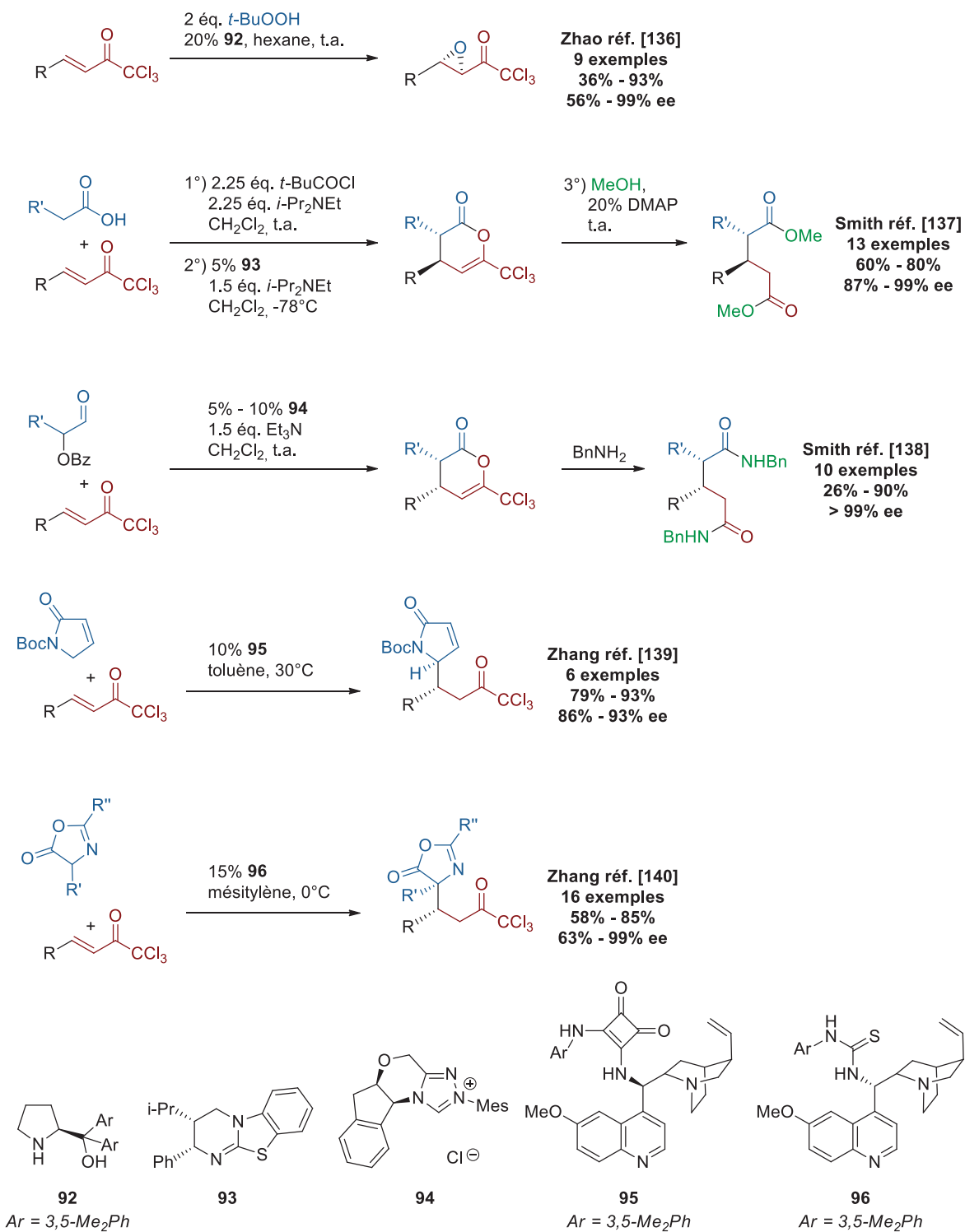


Schéma 31 : Condensations énantiosélectives sur les trichlorobutènones

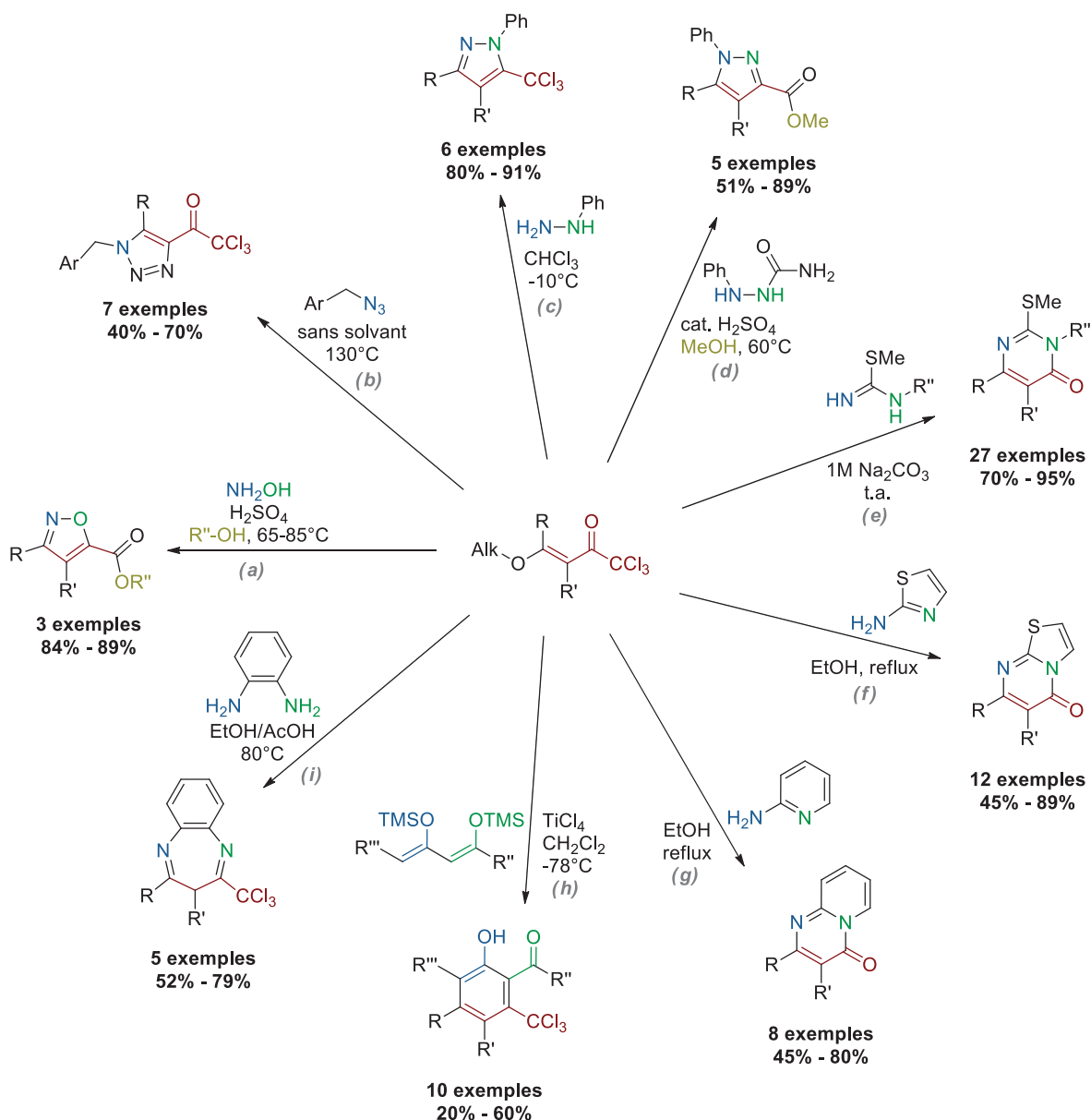


Schéma 32 : Réactions de cyclisations réalisées sur les 4-alkoxy trichlorobuténones

A partir d'hydroxylamine, des isoxazoles (a) sont obtenues avec de très bons rendements.¹⁴¹ Des triazoles (b) ont également été préparés à partir d'azotures benzyles.¹⁴² De manière analogue à l'hydroxylamine, la phénylhydrazine peut réagir avec les trichlorobuténones pour mener à des pyrazoles (c) portant un groupement trichlorométhyl en position 5.¹⁴³ La régiosélectivité peut être complètement inversée en introduisant un groupement carboxamide sur l'hydrazine, induisant ainsi une inversion de l'ordre de nucléophilie des deux azotes : des

¹⁴¹ Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhoin, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41 (3), 293-297.

¹⁴² Bonacorso, H. G.; Moraes, M. C.; Luz, F. M.; Quintana, P. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56 (2), 441-444.

¹⁴³ Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Rosa, A.; Correia Flores, D.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Commun.* **2002**, 32 (10), 1585-1594.

pyrazoles (*d*) portant un groupement ester en position 3 sont alors obtenus.¹⁴⁴ Des cycles à 6 centres peuvent également être préparés, essentiellement des pyrimidines. Par exemple, des imidothiocarbamates permettent de former des pyrimidines substituées (*e*) avec une excellente régiosélectivité.¹⁴⁵ En utilisant cette méthode avec des 2-aminothiazoles (*f*),¹⁴⁶ ou bien des 2-aminopyridines (*g*),¹⁴⁷ des structures bicycliques ont pu être préparées. Un exemple de réaction avec des éthers d'énol silylés décrit la synthèse de noyaux benzènes (*h*) avec des rendements modestes mais une excellente régiosélectivité.¹⁴⁸ Enfin, des dérivés de benzodiazépines (*i*) ont pu être préparés, mais uniquement avec des orthophénylènediamines non substituées, ne permettant pas de conclure sur la régiosélectivité de la réaction.¹⁴⁹ Un phénomène intéressant a également été décrit au cours de cette synthèse (Schéma 33) :

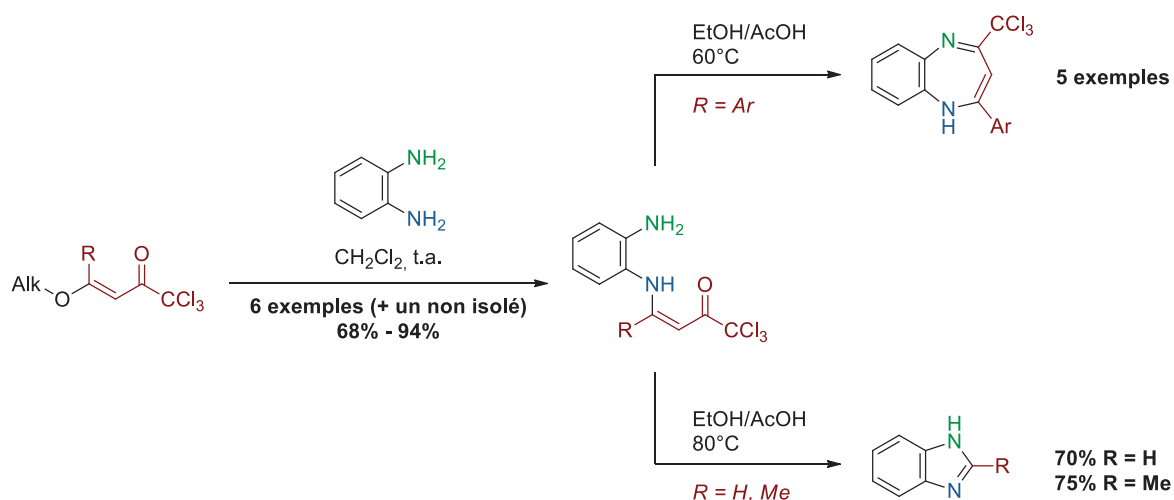


Schéma 33 : Un exemple de double addition 1,4

Dans le cas de trichlorobut-3-énones peu substituées ($R = H$ ou Me), des benzimidazoles sont obtenues suite à une deuxième addition 1,4 intramoléculaire suivie d'une élimination de 1,1,1-trichloroacétone. Les auteurs suggèrent que dans le cas des substituants $R = Ar$, l'encombrement stérique inhibe la seconde addition 1,2 au profit d'une addition 1,4.

Les transformations du motif trichlorobut-3-énoïque sont donc dans la majorité des cas des additions 1,4 sur le système α,β -insaturé grâce à l'effet inductif attracteur du CCl_3 . Une fois

¹⁴⁴ Bonacorso, H. G.; Correa, M. S.; Porte, L. M. F.; Pittaluga, E. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53 (41), 5488–5491.

¹⁴⁵ Dos Santos, J.; Da Silveira, A.; Souza, L.; Lobo, M.; Bonacorso, H.; Martins, M.; Zanatta, N. *Synthesis* **2015**, 47 (24), 3947–3955.

¹⁴⁶ Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. ; Zanatta, N.; Martins, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43 (51), 9315–9318.

¹⁴⁷ Bonacorso, H. G.; Righi, F. J.; Rodrigues, I. R.; Cechinel, C. A.; Costa, M. B.; Wastowski, A. D.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43 (1), 229–233.

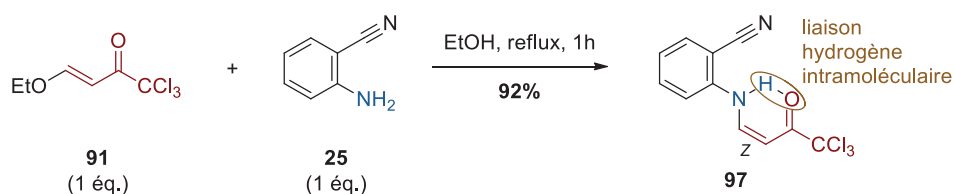
¹⁴⁸ Reimann, S.; Bunesco, A.; Petrosyan, A.; Sharif, M.; Erfle, S.; Mamat, C.; Ghochikyan, T. V.; Saghyan, A. S.; Spannenberg, A.; Villinger, A.; Langer, P. *Helv. Chim. Acta* **2013**, 96 (10), 1955–1967.

¹⁴⁹ Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36 (1), 45–48.

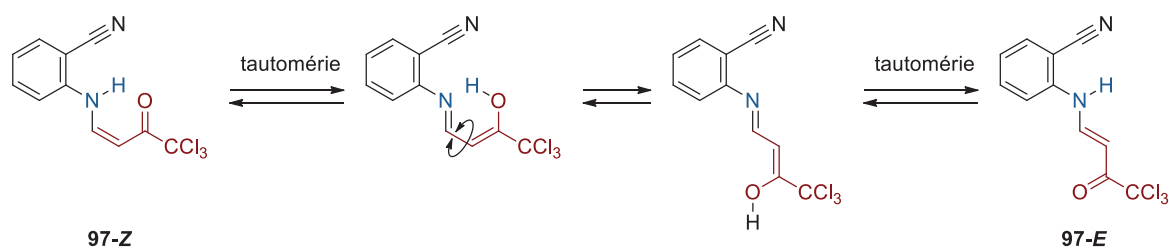
utilisé, ce groupe CCl_3 peut alors être substitué par un autre nucléophile, ou bien converti en un autre groupement fonctionnel de même degré d'oxydation.

3.3. Réactions entre la trichlorobutènone et les anthranilonitriles

Remplacer le groupement partant éthoxy de l'éthoxyacrylate d'éthyle **1** s'est avéré être une solution inefficace pour augmenter la réactivité du système α,β -insaturé (Schéma 28, page 65). En revanche, lorsqu'un mélange 1:1 de trichlorobutènone **91** et d'anthranilonitrile **25** sont chauffés à reflux dans l'éthanol, une conversion rapide en énamine **97** est observée (Schéma 34). Le produit cristallise une fois la réaction terminée, donnant ainsi une méthode de synthèse exceptionnellement facile à mettre en œuvre.



Le produit **97** possède deux stéréoisomères, la double liaison de l'énamine pouvant être de configuration *Z* ou *E*. Dans de nombreux cas, la répulsion stérique entre substituants d'une énamine favorise la configuration *E* : cependant, le produit **97** est observé uniquement sous sa configuration *Z* en solution dans le chloroforme deutéré. Cet isomère *Z* est très probablement stabilisé par une forte liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydrogène de l'azote et l'oxygène. Les deux stéréoisomères sont cependant en équilibre (Schéma 35), puisque suivant le solvant utilisé, des proportions variables *Z/E* sont observés en RMN.



Des précédents de telles condensations avec l'anthranilonitrile avaient déjà été décrites par Médebielle *et al.*, mais plutôt avec des systèmes fluorés tels que **98**,¹⁵⁰ **100**,¹⁵¹ ou **103**¹⁵² conduisant aux produits de condensation avec des rendements élevés (Schéma 36) :

¹⁵⁰ Médebielle, M.; Onomura, O.; Keirouz, R.; Okada, E.; Yano, H.; Terauchi, T. *Synthesis* **2002**, 2002 (17), 2601–2608.

¹⁵¹ Médebielle, M.; Hohn, S.; Okada, E.; Myoken, H.; Shibata, D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (45), 7817–7821.

¹⁵² Fenain, F.; Médebielle, M.; Rocher, M.; Onomura, O.; Okada, E.; Shibata, D. *J. Fluor. Chem.* **2007**, 128 (10), 1286–1299.

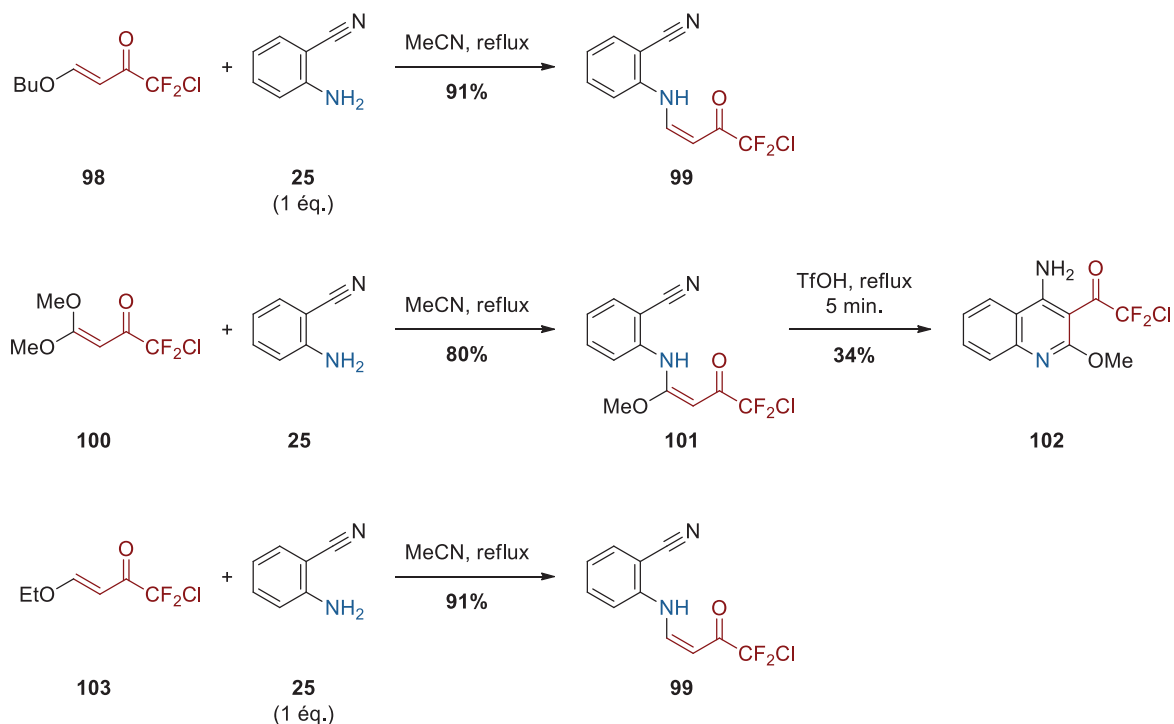
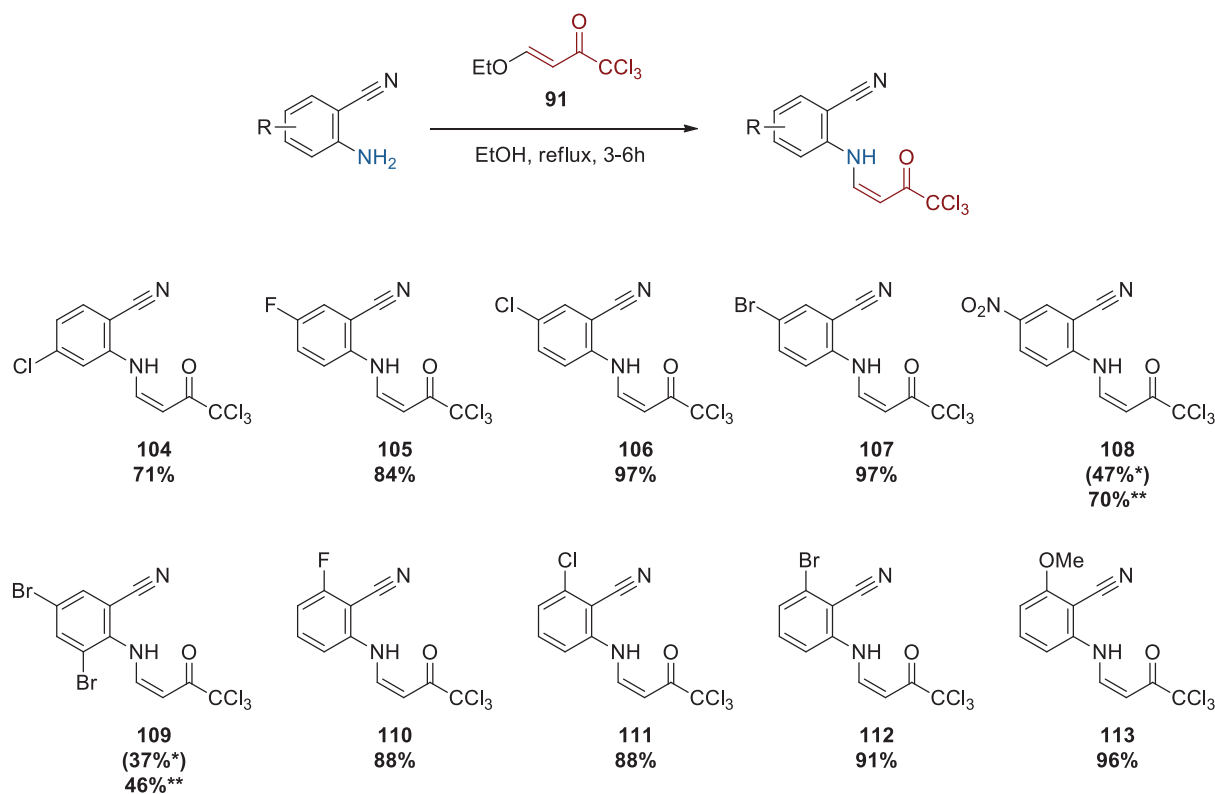


Schéma 36 : Réactions de l'antranilonitrile avec des systèmes insaturés halogénés

En particulier, l'utilisation d'acide trifluorométhanesulfonique (TfOH) à haute température a permis à ces auteurs de réaliser une réaction de cyclisation identique à celle de notre projet, mais avec un rendement modéré de 34%.

L'étude de la réaction de condensation de la trichlorobuténone **91** avec d'autres antranilonitriles que **25** a alors été étudiée (Schéma 37), afin d'évaluer le potentiel synthétique de cette réaction. Les résultats obtenus s'avèrent très satisfaisants, avec des rendements compris entre 46% et 97%. Les rendements sont d'autant plus élevés que l'amine est nucléophile.



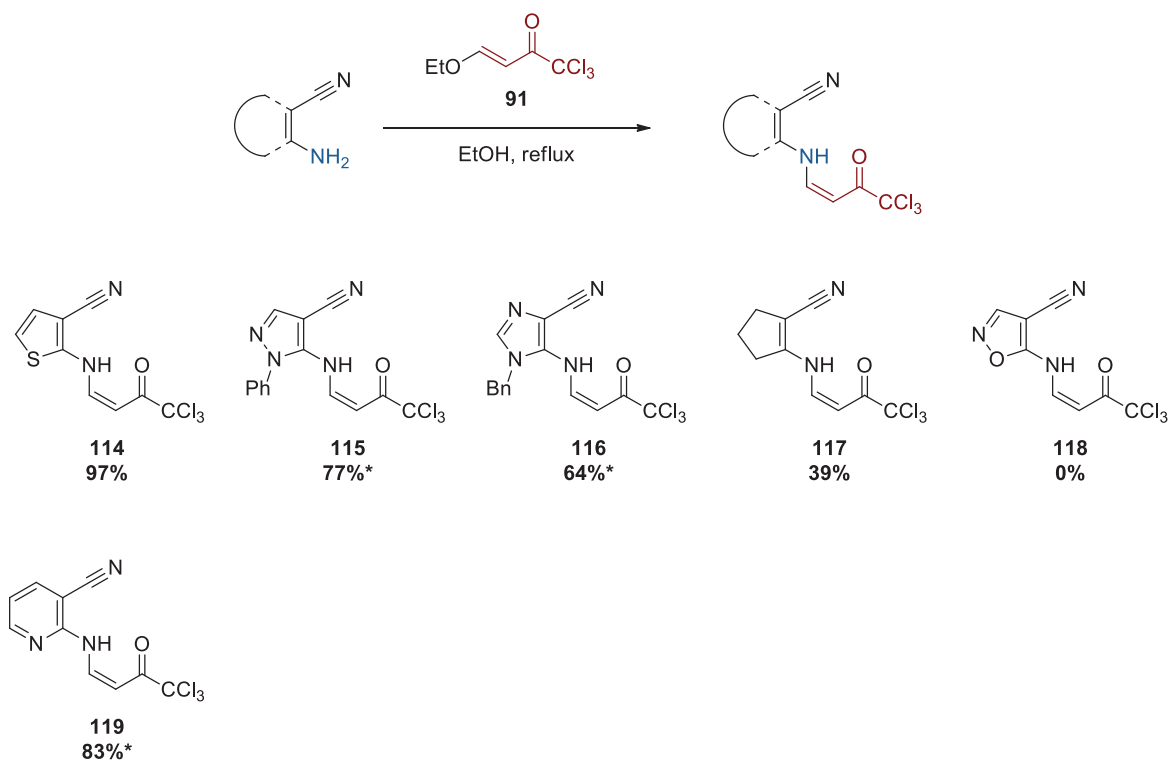
* : chauffage 24h à reflux dans l'EtOH : rendement RMN entre parenthèses

** : chauffage sans éthanol à 100°C pendant 48h : rendement isolé

Schéma 37 : Condensation de différents anthranilonitriles sur **91**

Deux anthranilonitriles donnent une réaction équilibrée à cause d'un fort groupement électroattracteur (NO₂, **108**) ou bien d'un encombrement stérique important (Br, **109**). Après 24 heures, la conversion RMN de l'anthranilonitrile en **108** ou **109** ne dépasse pas 50%. Afin de déplacer la réaction dans le sens de formation des produits, l'éthanol sous-produit par la réaction peut être éliminé en chauffant les deux réactifs à 100°C en tube ouvert. Malgré cela, le 3,5-dibromoanthranilonitrile donne des rendements assez faibles.

La réaction peut également être étendue à d'autres substrats (Schéma 38) comme le thiophène, un hétérocycle riche qui donne d'excellents résultats (97%). Les pyrazoles et imidazoles nécessitent des conditions plus dures, sans solvant, mais sont obtenus respectivement avec des rendements de 77% et 64%. Le 2-aminocyclopent-1-ènenitrile, qui peut être préparé à partir d'adiponitrile suivant une réaction de Thorpe-Ziegler avec un rendement de 24% a également été utilisé : un faible rendement de 39% en **117** a été obtenu, illustrant la propension du substrat à se dégrader. Les conditions très douces dans l'éthanol à reflux ne permettent pas non plus d'obtenir le produit **118**, probablement en raison d'une très forte dégradation du cycle isoxazole. La 2-amino-3-cyanopyridine peut également être utilisée, et bien que peu réactive, les conditions sans solvant permettent d'obtenir le produit **119** avec un rendement de 83%.



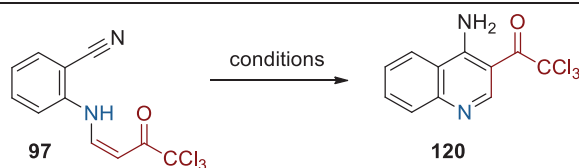
* : chauffage sans éthanol à 100°C pendant 48h

Schéma 38 : Condensation d'aminoacrylonitriles hétérocycliques sur **91**

Grâce à cette méthode simple, 16 produits présentant une structure d'énaminone ont pu être obtenus. Les rendements observés sont parfois excellents, et permettent en particulier de préparer le composé **116** à partir de **46**. Au cours du chapitre II, l'éthoxyacrylate d'éthyle **1** n'a pas réagi avec l'imidazole **46**. En revanche, le produit **116**, une énaminone d'imidazole peut être préparé avec un rendement de 64% : il diffère de **59** par la seule présence du groupement trichlorométhyle.

3.4. Réactions de cyclisation

La littérature décrivant une possibilité de réaction de cyclisation avec l'acide triflique (TfOH), la réaction de cyclisation de **97** en **120** a été étudiée sous plusieurs conditions acides ou basiques (Tableau 13).

Tableau 13 : Cyclisation de l'espèce **97**

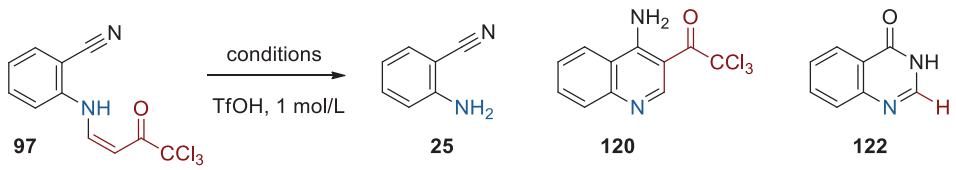
Entrée	Conditions	Température	Temps	Résultat	
1	EtONa	EtOH, reflux	2h	dégradation	
2	<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -BuOH, reflux	24h	dégradation lente	
3	Basiques	NaH	THF, t.a.	24h	aucune conversion
4		NaH, TMSCl	THF, reflux	48h	aucune conversion
5		NaH, BnBr	DMF, t.a.	72h	dégradation
6		SnCl ₄	DCE, reflux	20h	aucune conversion
7	Ac ₂ O	AcOH, reflux	96h	dégradation	
8	Acides	TFA	reflux	14h	aucune conversion
9		H ₂ SO ₄	100°C	3 min.	dégradation
10		Ac ₂ O H ₂ SO ₄	60°C	3h	dégradation
11		MeSO ₃ H	150°C	3 min.	dégradation
12	Superacide	TfOH	150°C	3 min.	<div style="text-align: center;"> <p>45%*</p> <p>121</p> </div>

* : Produit isolé par chromatographie SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 99:1

Malheureusement, aucun produit quinoléine n'est isolé en utilisant des conditions acides ou basiques classiques. De plus, dans de nombreux cas, la chaîne énamine est labile, puisque de l'antranilonitrile **25** se forme lors du traitement avec l'éthylate de sodium (Entrée 1), ou de l'antranilamide lors de l'utilisation d'acide sulfurique (Entrée 10). Ces résultats suggèrent qu'en présence d'autres nucléophiles tels que l'eau ou l'éthylate de sodium, une addition 1,4 a lieu qui relibère l'antranilonitrile **25**. Les conditions réactionnelles à utiliser pour cette transformation doivent exclure les nucléophiles susceptibles de réagir par addition 1,4 sur l'énamine.

L'acide trifluorométhanesulfonique, aussi appelé acide triflique (TfOH) est un superacide. Utilisé comme solvant, (Entrée 11) le produit **97** est totalement converti et le produit **121** est isolé. Sa structure révèle une fonction ester méthylique, qui est probablement formée lors de la chromatographie du produit trichlorométhyle **120**, méthanolysé en ester **121**. Ces conditions utilisant l'acide triflique comme solvant ont été étudiées, en particulier l'influence de la température sur la formation de **120** (Tableau 14).

Tableau 14 : Influence de la température sur la transformation de **97**



Entrée	Conditions	Autres	97	25	120	122
1*	t.a., 72 h		90%	10%		
2†	60°C, 24 h		22%	6%		25%
3†	100°C, 2 h				21%	29%
4†	100°C, 30 min.	1 éq. eau	18%	3%	1%	22%

* : Ratios RMN. † : Produits isolés par chromatographie SiO₂, Pentane/AcOEt.

Il s'avère que la cyclisation n'a pas lieu à température ambiante, même après 72h de réaction. Une légère dégradation du produit a lieu, formant 10% d'antranilonitrile **25** (Entrée 1). Augmenter la température à 60°C ne forme toujours aucune trace de produit **120** : en revanche, 25% de produit quinazolinone **122** est obtenu (Entrée 2). Une température de 100°C donne un peu de produit quinoléine **120** à hauteur de 21%, mais encore plus de quinazolinone **122** (Entrée 3). La présence d'eau dans le milieu réactionnel inhibe visiblement la réaction, puisque le rendement en quinoléine **120** chute à 1% (Entrée 4). Afin d'obtenir les rendements les plus élevés possibles, il est donc nécessaire d'utiliser des températures élevées et des conditions anhydres.

La formation de la quinazolinone **122** est assez inhabituelle. Sa formation a également été observée lorsque l'amide **124** est utilisé dans la réaction de cyclisation (Schéma 39) :

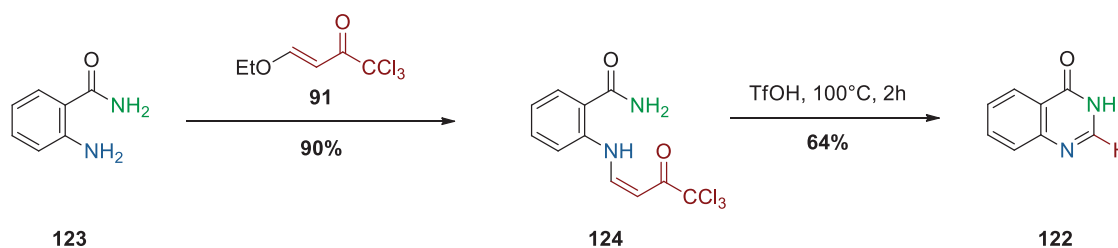


Schéma 39 : Comportement de l'amide **123** dans la séquence réactionnelle étudiée

Ce comportement n'est pas sans rappeler la formation de benzimidazoles décrite par Bonacorso *et al.*,¹⁴⁹ au cours de laquelle une seconde addition 1,4 a lieu sur le système α,β -insaturé de l'énaminone (Schéma 33). L'utilisation de composés à méthylène activé avec un groupe partant a déjà été décrite par plusieurs auteurs (Schéma 40). Par exemple, la quinazolinone **122** peut être préparée très simplement en utilisant le 2-cyano-3-éthoxyacrylate d'éthyle, ou l'éthoxyméthylènemalononitrile.¹⁵³ Des imidazo[4,5-*b*]pyridines ont été

¹⁵³ Nagahara, K.; Takagi, K.; Ueda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24* (6), 1310–1313.

également préparées suivant cette stratégie, le malonate de diéthyle, ou bien le malononitrile constituant de bons groupes partants.¹⁵⁴

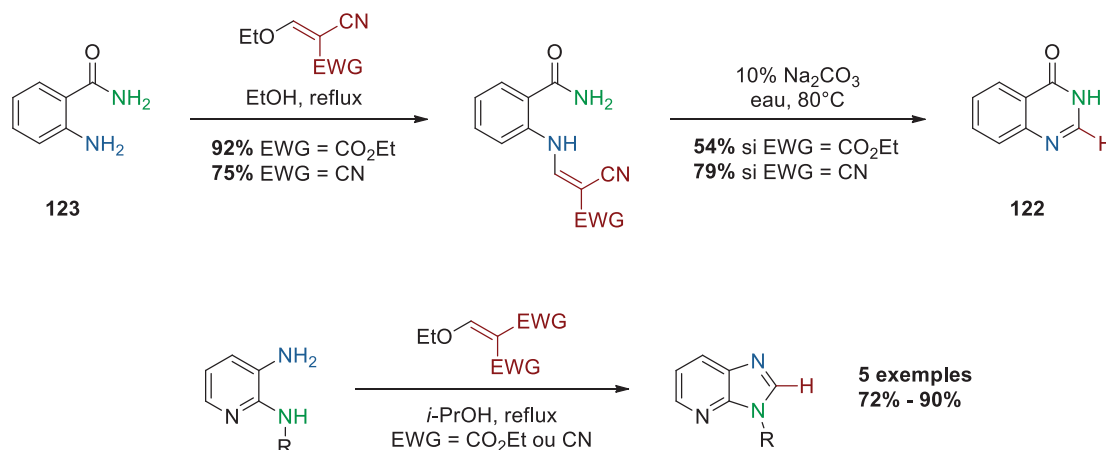


Schéma 40 : Composés à méthylène activé, équivalents synthétiques de formyle

La littérature fait mention de quelques autres exemples parfois fortuits où de tels groupes partants dérivés de malonates permettent d'introduire un équivalent de formyle dans une molécule.^{155,156} Ces méthodes, bien qu'intéressantes pour éclairer le mécanisme de certaines réactions, présentent un bilan carbone très défavorable par rapport à une simple formylation avec un orthoformate ou le chlorure de formyle, et n'ont donc jamais été utilisées en synthèse.

Afin de limiter cette réaction parasite de formation de la quinazolinone **122**, une température de 150°C a donc été conservée. D'autre part, comme le composé trichlorométhyle s'est avéré fragile et que le projet consistait à obtenir les esters correspondants, le traitement du produit de cyclisation **120** par un nucléophile immédiatement après la réaction a été envisagé. Le traitement de **120** par l'éthylate de sodium juste après sa formation a permis d'obtenir l'ester **3** avec un excellent rendement (Schéma 41).

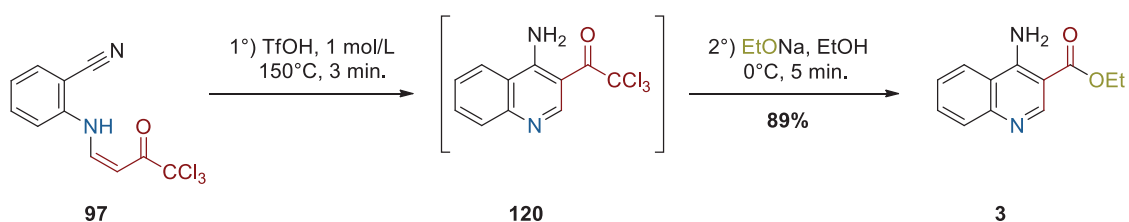


Schéma 41 : Réaction de formation des quinoléines

Un rendement de 89%, bien meilleur que celui obtenu en **121** confirme que l'espèce **120** est fragile, et peut subir des réactions parasites lors de la neutralisation du solvant TfOH : il est possible que **120** se transforme en l'acide carboxylique correspondant sous l'action du

¹⁵⁴ Segelstein, B. E.; Chenard, B. L.; Macor, J. E.; Post, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34 (12), 1897–1900.

¹⁵⁵ Selič, L.; Jakše, R.; Lampič, K.; Golič, L.; Golič-Grdadolnik, S.; Stanovnik, B. *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83 (10), 2802–2811.

¹⁵⁶ Carvalho, M. A.; Zaki, M. E. A.; Álvares, Y.; Proença, M. F.; Booth, B. L.; Pritchard, R. G.; Proença, M. F.; Sambaiah, T.; Moshfegh, A. A.; Hakimelahi, S. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2 (16), 2340–2345.

NaHCO₃. Cette espèce zwitterionique est très soluble dans l'eau, et n'est donc pas récupérable lors de l'extraction liquide-liquide.

Afin de préparer des quinoléines, les trichlorobuténones ont été engagées dans les mêmes conditions. La plupart d'entre elles ont permis d'obtenir des quinoléines ou des pyridines-[b]-bicycliques (Schéma 42). Des rendements satisfaisants sont obtenus lorsque les substituants se trouvent en position 6 ou 7. Le rendement chute un peu pour les composés présentant un substituant en position 5, le chlore ayant le plus fort impact sur le résultat. Des hétérocycles tels que le pyrazole ou le thiophène peuvent être utilisés mais mènent à des résultats moins satisfaisants. Il s'agit cependant de la seule manière de préparer certains de ces hétérocycles quinoléines, avec un substituant en position 5 et pas de substituant en position 2.

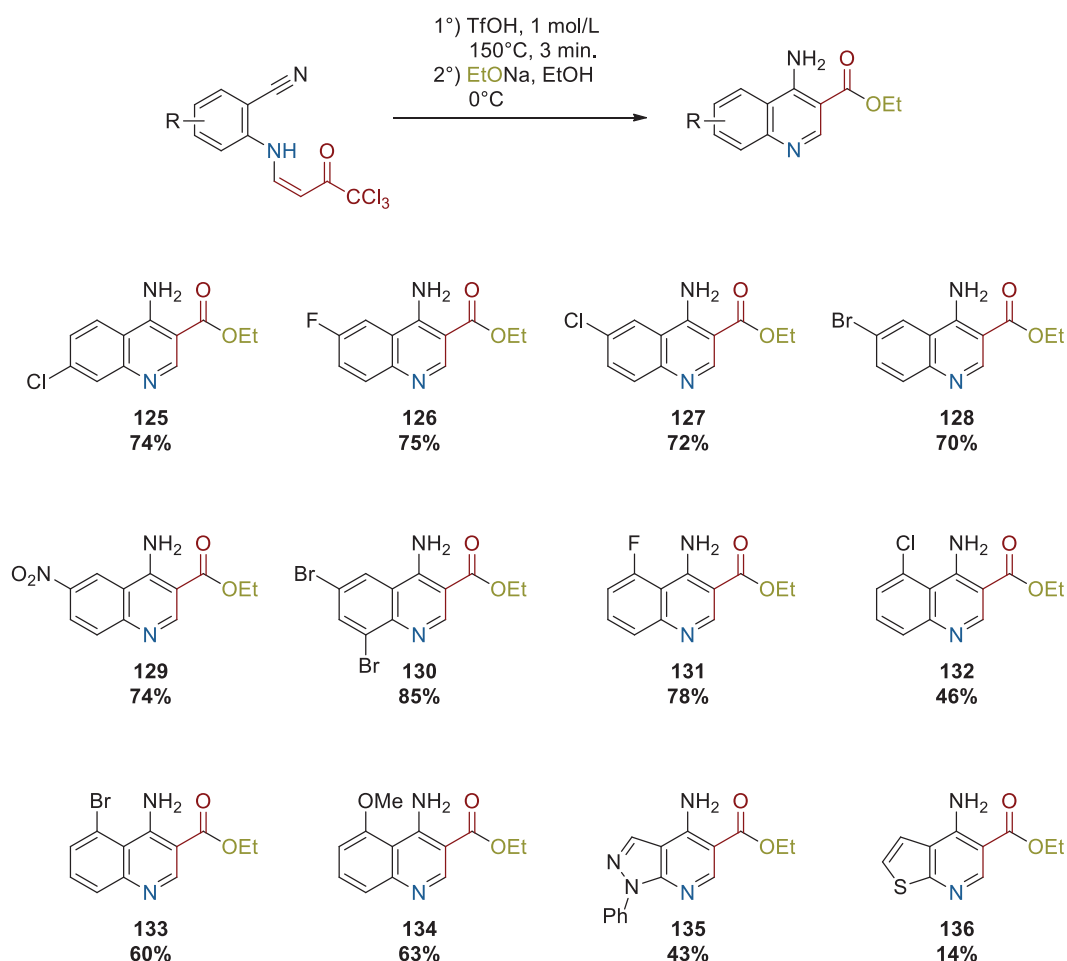


Schéma 42 : Réactions de cyclisation

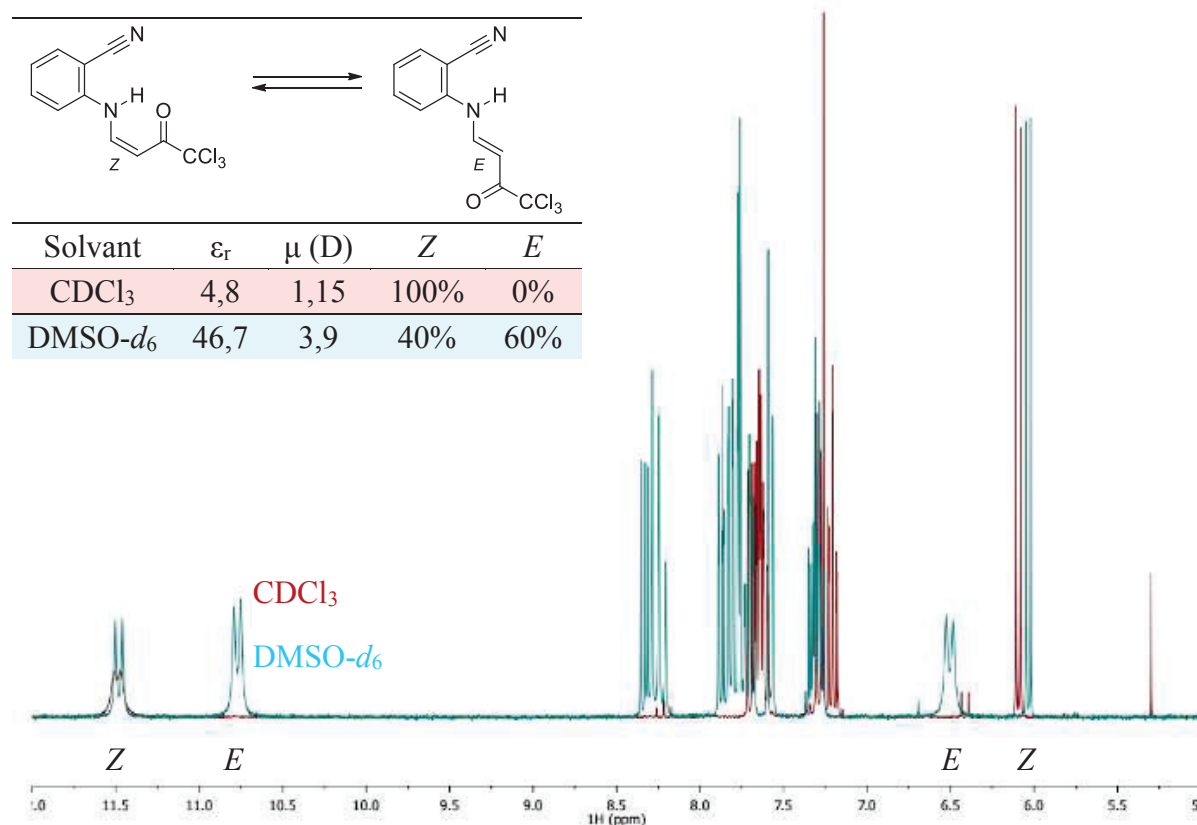
En revanche, les autres hétérocycles tels que l'imidazole **116** ou la pyridine **119** se sont complètement dégradés dans l'acide triflique lors du chauffage. Il est probable que leurs azotes intracycliques qui présentent un caractère basique, se soient protonés et aient donné des réactions secondaires. Ces conditions ne sont malheureusement pas adaptées aux hétérocycles basiques.

3.5. Etude mécanistique

[L'ensemble des résultats présentés dans cette sous-partie a été obtenu grâce à une collaboration avec Paolo Larini, MCF à l'ICBMS, équipe ITEM.]

Lors de l'étude de la réaction de cyclisation, l'acide triflique (TfOH) est le seul solvant ayant permis de convertir **97** en **120**, aucun autre acide ne donne de résultat satisfaisant. Afin d'éclaircir le rôle de ce superacide dans le mécanisme de la cyclisation, une étude *ab initio* a été réalisée sur la transformation **97** → **120**.

Figure 14 : Isomérisation de **97** à température ambiante



Le composé **97** présente une structure énamine, qui existe sous forme de deux diastéréoisomères Z ou E. Cet équilibre observé en RMN (Figure 14) est fortement influencé par la polarité du solvant. Dans les solvants aprotiques comme le CDCl₃, l'isomère Z est stabilisé par une liaison intramoléculaire entre le NH et le carbonyle. Dans le DMSO, l'espèce la plus stable est au contraire l'isomère E. Cet équilibre n'étant pas déplacé lorsqu'un, deux ou trois équivalents d'acide triflique dans le DMSO sont ajoutés, il en résulte que cet équilibre a une cinétique rapide. On peut supposer que cette isomérisation Z/E a également lieu dans l'acide triflique pur, et que les conclusions sont les mêmes, à savoir un équilibre rapide entre les formes Z et E. Cette isomérisation n'a donc pas été étudiée en DFT, car supposée plus rapide que toutes les autres transformations.

L'acide triflique est un superacide : ces espèces sont ainsi appelées car elles sont plus acides que l'acide sulfurique pur (100% H₂SO₄). Afin de classer la force de ces superacides, la fonction d'acidité H₀ par rapport à une espèce indicatrice basique B a été proposée par Hammett et Deyrup¹⁵⁷ :

$$H_0 = pK_A(BH^+) + \log\left(\frac{[B]}{[BH^+]}\right) = -\log(a_{H^+}) + \log\left(\frac{\gamma_{BH}}{\gamma_B}\right)$$

a : activité

γ : coefficient d'activité

Équation 1 : Constante d'acidité de Hammett.

La définition de H₀ dans le cas des solutions diluées, et donc idéales (*γ*=1), se confond avec la définition du pH. L'utilisation de nitroanilines comme espèce B permet de déterminer [B]/[BH⁺], et donc H₀ par spectrophotométrie, puisque ces espèces sont généralement colorées sous leur forme protonée. Une échelle des superacides a pu être réalisée, et l'utilisation de l'acide triflique en synthèse a été largement documentée.^{158,159} L'acide triflique pur a un H₀ de -14, à comparer à l'acide sulfurique pur au H₀ de -12 : cet acide est donc susceptible de protoner plus d'une fois les solutés, ce qui peut avoir un effet très important sur la réactivité du groupement nitrile. Ainsi, Shudo *et al.*¹⁶⁰ ont souligné l'importance des superacides dans plusieurs réactions d'acylations, comme la réaction de Houben-Hoesch à partir de benzonitrile et de benzène, qui forme de la benzophénone (Schéma 43). Seul l'acide triflique en présence de pentafluorure d'antimoine est suffisamment acide pour former un intermédiaire dicationique, qui est un agent acylant plus important que l'intermédiaire monocationique.

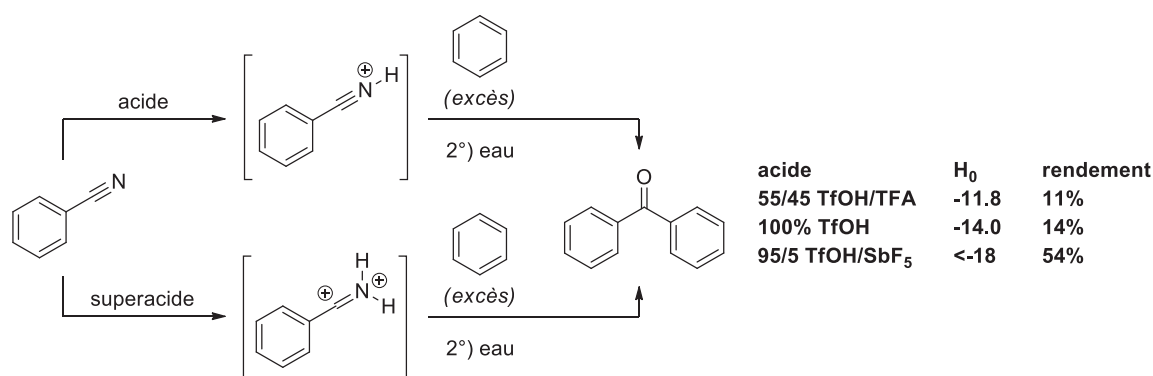


Schéma 43 : Réaction de Houben-Hoesch en conditions superacides

Afin d'évaluer dans quel état se trouve le composé de départ **97** dans l'acide triflique, une première étude des enthalpies libres molaires relatives a été réalisée par modélisation DFT (Figure 15). Si l'espèce est monoprotonée, elle existe principalement sous la forme carbonyle

¹⁵⁷ Hammett, L. P.; Deyrup, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*(7), 2721–2739.

¹⁵⁸ Howells, R. D.; Mc Cown, J. D. *Chem. Rev.* **1977**, *77* (1), 69–92.

¹⁵⁹ Akiyama, T.; Mori, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (17), 9277–9306.

¹⁶⁰ Sato, Y.; Yato, M.; Ohwada, T.; Saito, S.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (11), 3037–3043.

monoprotoné **A1-CO**, car les deux autres sites, le CN et l'amine présentent une plus faible basicité. Si l'espèce est diprotonée, elle existe principalement sous la forme carbonyle et nitrile protonés **A2-CO-CN**. Les autres tautomères **A2-CN-NH** et **A2-CN-CN** existent, mais présentent des enthalpies libres plus importantes. Enfin, si l'espèce est triprotonée, sa forme prédominante est **A3-CO-CN-CN**.

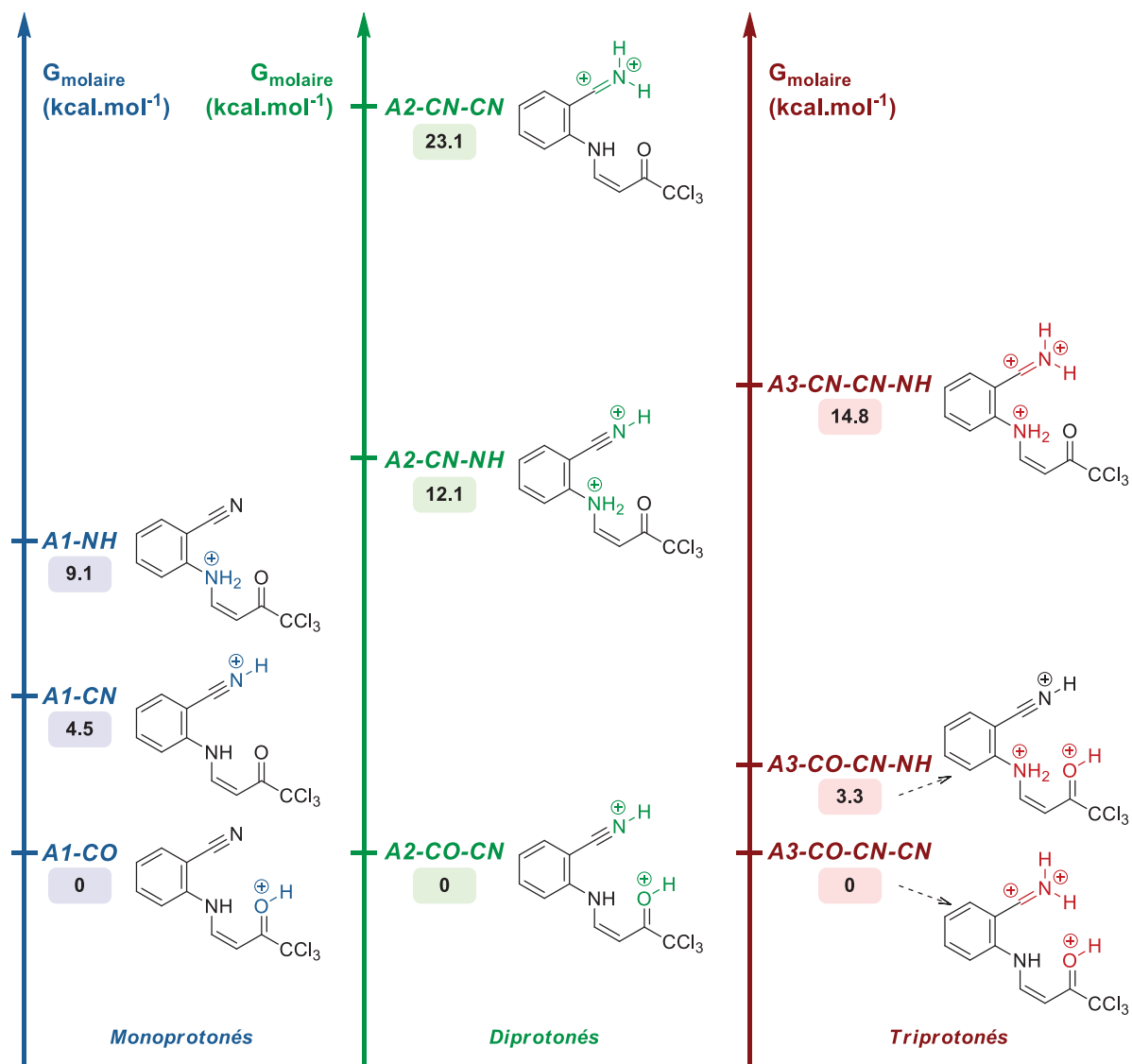


Figure 15 : Enthalpies libres molaires relatives des espèces **97** mono, di et triprotonées à 298K

Suivant le degré de protonation, les formes les plus stables et donc prépondérantes sont ainsi identifiées : **A1-CO**, **A2-CO-CN**, et **A3-CO-CN-CN**. Grâce à ces calculs, les équilibres acido-basiques entre ces espèces et le solvant acide peuvent être représentés. Les valeurs des enthalpies libres de réactions ont été calculés pour l'acide triflique ($H_0 = -14.1$)¹⁶¹ et l'acide

¹⁶¹ (a) Saito, S.; Saito, S.; Ohwada, T.; Shudo, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39 (10), 2718–2720. (b) Saito, S.; Sato, Y.; Ohwada, T.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116 (6), 2312–2317.

méthanesulfonique ($H_0 = -7.7$).¹⁶² Les résultats obtenus confirment que l'acide triflique peut protoner **97** de manière multiple (Figure 16).

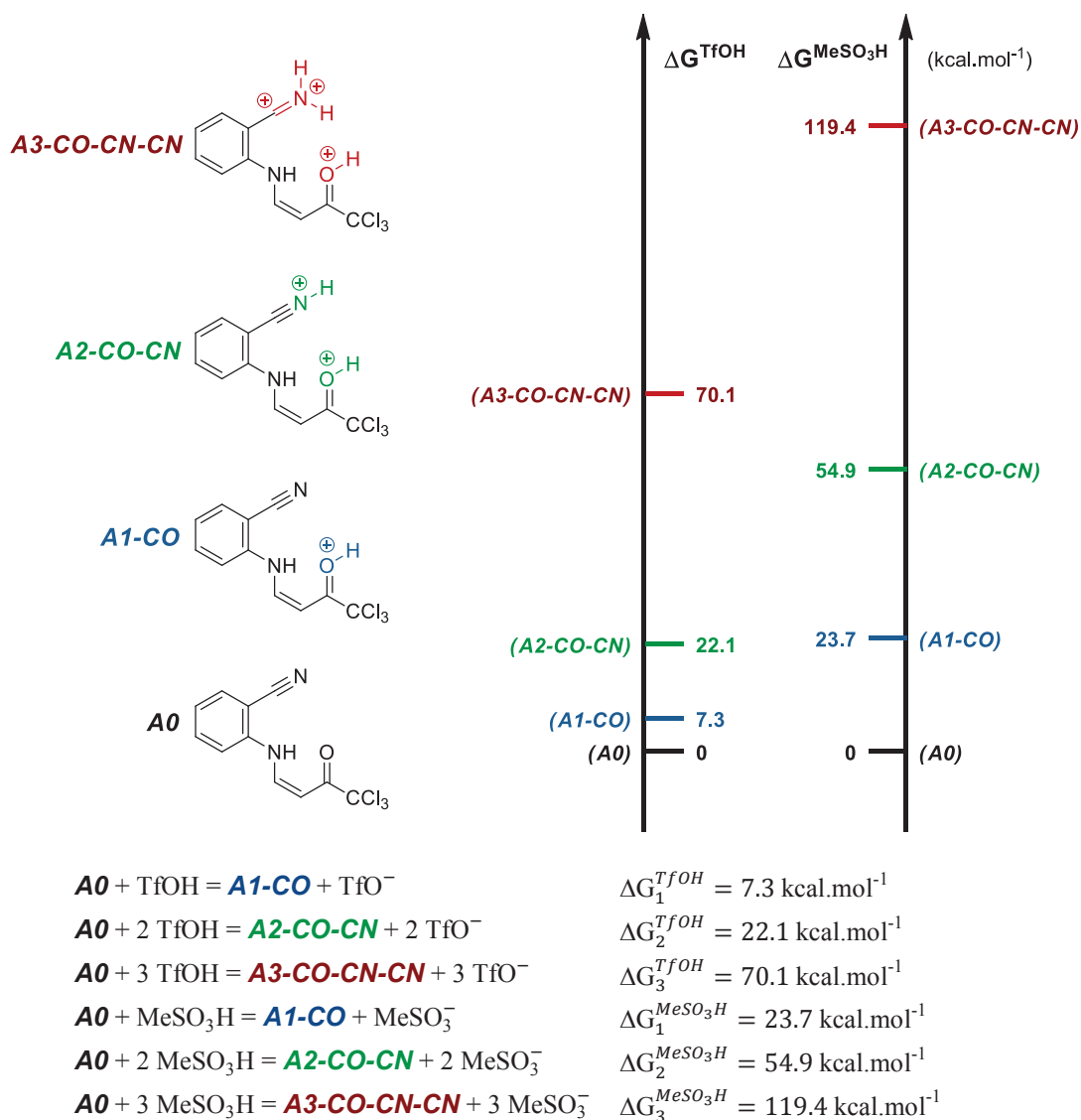


Figure 16 : Enthalpies libres molaires de protonation de **97**

Avec une différence d'enthalpie libre de 22.1 kcal/mol, l'acide triflique protone doublement le composé **97**, alors que l'acide méthanesulfonique conduit à un composé monoprotone pour une différence d'enthalpie libre de 23.7 kcal/mol. Les chemins réactionnels ont alors été calculés pour un même degré de protonation, et sont représentés en Figure 17. Les trois profils réactionnels présentent une allure similaire : trois énergies d'états de transition ont été obtenues, mono, di et tri protonés. Dans les trois cas, à partir du produit de départ, une isomérisation de la chaîne buténone a lieu, suivie d'une cyclisation de haute énergie, et enfin, une série de prototropies permettant de former le produit quinoléine.

¹⁶² Kislina, I. S.; Sysoeva. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, 50 (6), 1003–1007.

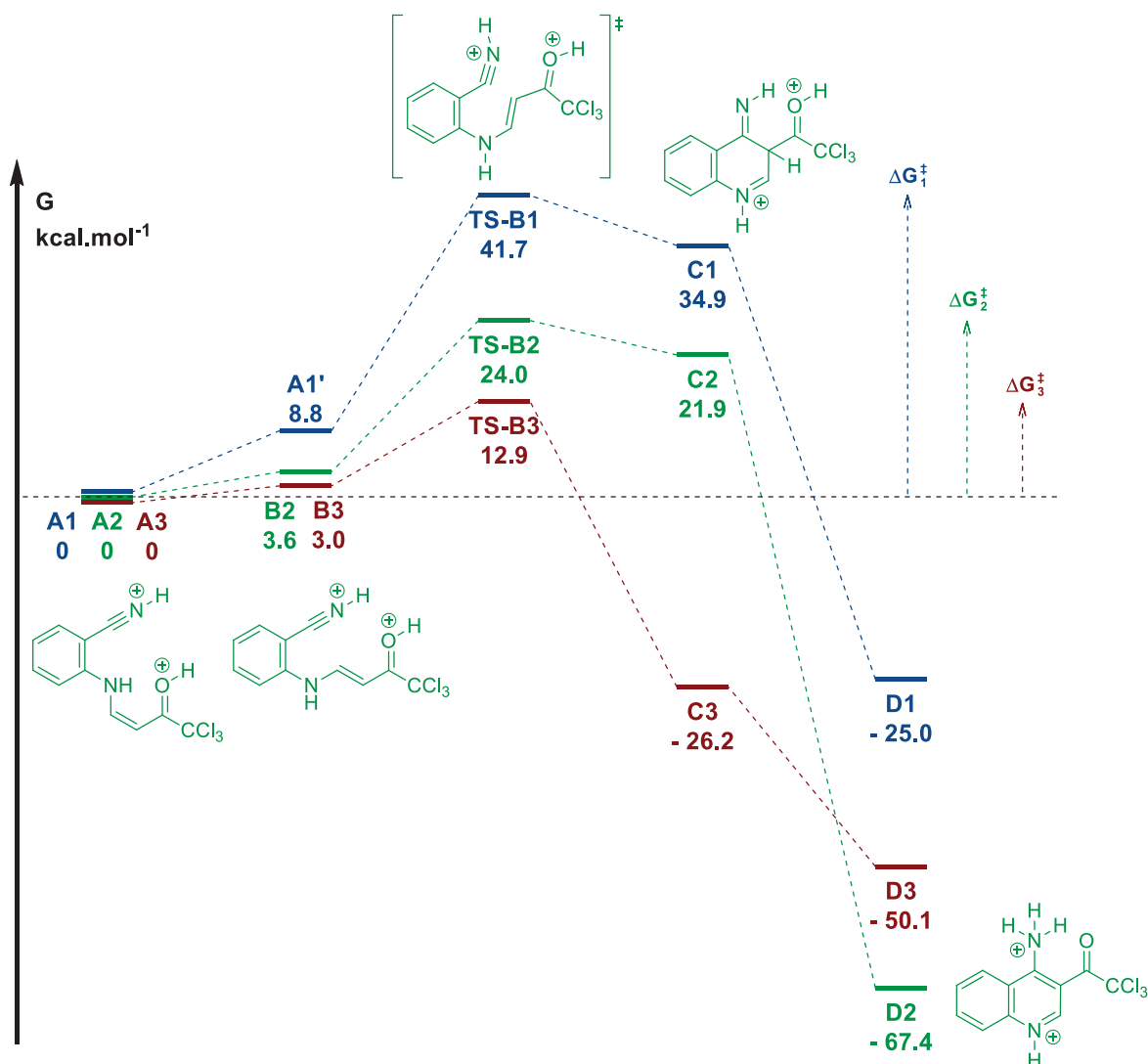


Figure 17 : Profils réactionnels des trois états mono, di, et triprotonés : seules les structures dicationiques sont représentées. (Des schémas détaillés figurent en annexe.)

Les résultats obtenus permettent ainsi d'identifier quel mécanisme est à l'œuvre dans le cas des solvants acide triflique ou bien acide méthanesulfonique. L'équation d'Eyring relie la constante de vitesse de l'étape cinétiquement déterminante à l'enthalpie libre de l'état de transition (ΔG_i^\ddagger , Figure 17). En tenant compte des équilibres acido-basiques intramoléculaires ($\Delta G_{stab.}$, Figure 15) et intermoléculaires ($\Delta G_i^{solvant}$, Figure 16), les vitesses apparentes des trois profils réactionnels dépendront directement de la somme de ces trois contributions enthalpiques, $\Delta G_i^\ddagger + \Delta G_{stab.} + \Delta G_i^{solvant}$.

Tableau 15 : Identification du mécanisme suivant le solvant

i =	Mécanisme	Acide triflique		Acide méthanesulfonique	
		ΔG_i^{TfOH}	$\Delta G_i^\ddagger + \Delta G_{stab.} + \Delta G_i^{TfOH}$	$\Delta G_i^{MeSO_3H}$	$\Delta G_i^\ddagger + \Delta G_{stab.} + \Delta G_i^{MeSO_3H}$
Mono	41.7 + 4.5*	7.3	53.5	23.7	69.9
Di	24.0 + 0	22.1	46.1	54.9	78.9
Tri	12.9 + 0	70.1	83.0	119.4	132.3

* : correspond à la différence d'enthalpie entre A1-CO et A1-CN puisque le mécanisme monoprotone ne part pas de l'état le plus stable.

Une valeur particulièrement basse (46.1 kcal.mol⁻¹) est obtenue pour le mécanisme dicationique dans l'acide triflique, alors que dans l'acide méthanesulfonique, une valeur très élevée (69.9 kcal.mol⁻¹) est obtenue seulement pour le mécanisme monocationique. Il en résulte que le mécanisme de la transformation de **97** en **120** n'est possible que dans un milieu superacide, et passe par des intermédiaires dicationiques.

3.6. Conclusions : apports de la chaîne trichlorobutènone

Dans la continuité du projet de synthèse du noyau pyridine à partir de molécules présentant un motif aminoacrylonitrile et d'un dérivé d'acide acrylique, l'introduction d'un groupement CCl₃ a permis d'améliorer la réaction d'addition 1,4. D'excellents résultats ont été observés pour cette première étape, et 16 molécules ont été synthétisés, dont des imidazoles substitués. Afin de cycliser les produits énamines obtenus, des conditions superacides ont été étudiées, et le rôle des superacides a été identifié : une double protonation a lieu dans ces milieux, et permet d'accéder à 13 composés présentant un noyau 4-aminopyridine. Le groupement trichlorométhyle a permis la préparation de ces structures grâce à son effet inductif, et peut potentiellement être remplacé par une large gamme de nucléophiles, comme en témoigne la préparation de **137** (Schéma 44).

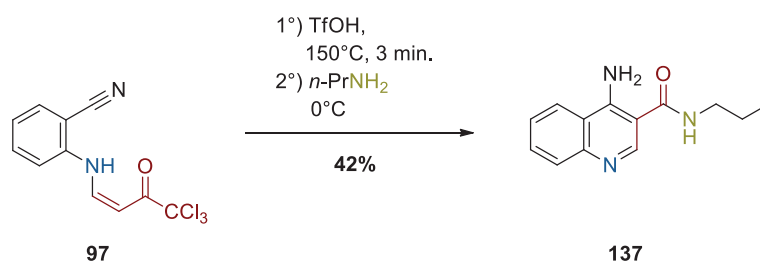


Schéma 44 : Utilisation d'un autre nucléophile pour le déplacement du groupement CCl₃

À l'heure actuelle, la principale limitation de cette transformation se situe au niveau de l'échelle utilisée. L'acide triflique peut difficilement être utilisé à une échelle dépassant quelques millilitre. Or, les résultats DFT ont montré que son rôle dans la cyclisation des composés tels que **97** est essentiel. En revanche, ces résultats sont limités aux acides de Brønsted, et ne peuvent être généralisés aux acides de Lewis comme le tétrachlorure d'étain. Le groupement CCl₃ favorise l'étape de préparation de **97**, mais a un effet désactivant lors de la cyclisation. Il pourrait donc être intéressant de substituer le groupement CCl₃ par d'autres groupes un peu moins attracteurs.

Chapitre IV

Synthèse de structures polycycliques à partir de
la plateforme 4-chloropyrazolo[3,4-*b*]pyridine

4.1. Introduction

Malgré l'importance du noyau pyrazolo[3,4-*b*]pyridine présent dans plusieurs molécules couvrant un large domaine d'activités biologiques, et la facilité de préparation du composé **32**, les transformations synthétiques de ce substrat sont peu nombreuses, et s'organisent essentiellement autour de trois grandes catégories de fonctionnalisation (Schéma 45).

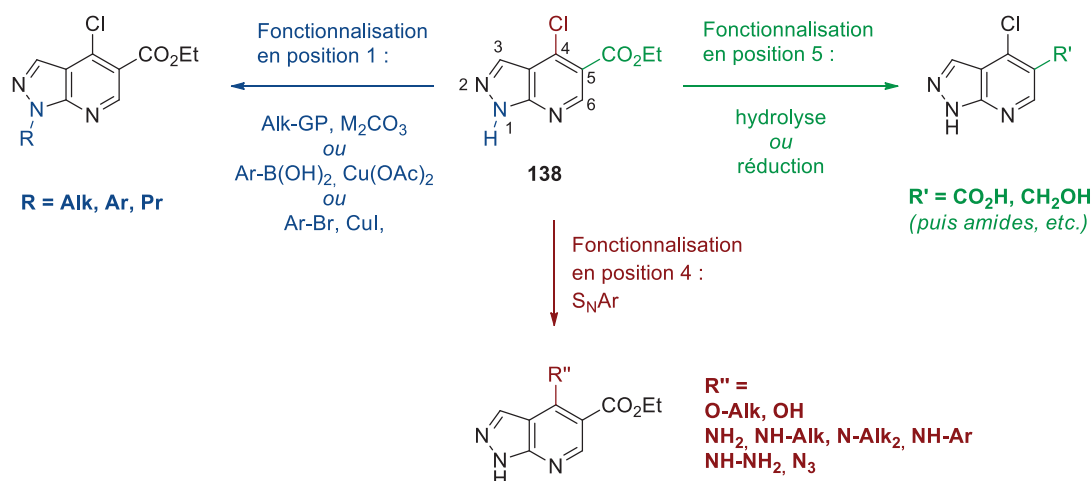


Schéma 45 : Transformations des 4-chloro-5-carbéthoxy pyrazolopyridines

Les méthodes de fonctionnalisation en position 1 rassemblent toutes les réactions de substitution par l'azote en position 1. Des conditions classiques sont en général utilisées en présence d'halogénures, de sulfates ou de tosylates d'alkyles,¹⁶³ mais cette méthode est réellement efficace avec de bons agents alkylants tels que les halogénures d'alkyles primaires ou benzyliques. La régiosélectivité de cette réaction est excellente, bien que certains auteurs aient obtenu une proportion non négligeable du produit cinétique de 2-alkylation.¹⁶⁴ Des groupements protecteurs de type triméthylsilyléthoxyméthyl (SEM, 43% - 89%),^{165a} trityl (Tr, quantitatif),^{165b} ou carbamate (Boc, 94% - 100%)^{165c} ont pu être introduits de manière efficace. Afin de fonctionnaliser différemment cet azote, la *N*-arylation en position 1 du substrat **138** serait une possibilité : des pyrazolopyridines plus simples ont réagi par couplage de Chan-Lam avec

¹⁶³ Bare, T. M.; McLaren, C. D.; Campbell, J. B.; Firor, J. W.; Resch, J. F.; Walters, C. P.; Salama, A. I.; Meiners, B. A.; Patel, J. B. *J. Med. Chem.* **1989**, *32* (12), 2561–2573.

¹⁶⁴ Pahl, A.; Lakemeyer, M.; Vielberg, M.-T.; Hackl, M. W.; Vomacka, J.; Korotkov, V. S.; Stein, M. L.; Fetzer, C.; Lorenz-Baath, K.; Richter, K.; Waldmann, H.; Groll, M.; Sieber, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (52), 15892–15896.

¹⁶⁵ (a) Ahrendt, K.; Buckmelter, A.; De Meese, J.; Grina, J.; Hansen, J.; Laird, E.; Lunghofer, P.; Moreno, D.; Newhouse, B.; Ren, L.; Seo, J.; Tian, H.; Wenglowksy, S.; Feng, B.; Gunzner, J.; Malesky, K.; Mathieu, S.; Rudolph, J.; Wen, Z.; Young, W. WO2009/111279, **2009**. (b) Clemens, J. J.; Coon, T.; Busch, B. B.; Asgian, J. L.; Hudson, S.; Termin, A.; Flores, T. B.; Tran, D.; Chiang, P.; Sperry, S.; Gross, R.; Abt, J.; Heim, R.; Lechner, S.; Twin, H.; Studley, J.; Brenchley, G.; Collier, P. N.; Pierard, F.; Miller, A.; Mak, C.; Dvornikovs, V.; Jimenez, J.-M.; Stamos, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*(12), 3398–3402. (c) Chiu, G.; Middleton, S.; Huang, S.; Lu, Y.; Lin, R.; Emanuel, S.; Connolly, P.; Li, S. WO2006/130673, **2006**.

des acides boroniques,¹⁶⁶ ou par couplage de type Ullmann.^{167,168} Le substrat **138** n'a jamais fait l'objet de ce genre d'étude pour plusieurs raisons : de nombreuses 1-arylhyaazines sont disponibles commercialement, et permettent d'éviter une fonctionnalisation en fin de synthèse. Par ailleurs, la liaison C-Cl de **138** pourrait donner lieu à des réactions parasites, en particulier dans des conditions de type Ullmann (sélectivité entre les liaisons Ar-Br, et C-Cl).

La seconde consiste à convertir l'ester en position 5 en un autre groupement fonctionnel. Deux types de transformations sont décrites : soit l'hydrolyse^{169,170} en acide carboxylique (le plus souvent réengagé dans des couplages peptidiques), soit la réduction en alcool.¹⁷¹ Les hydrures métalliques ne semblent pas entraîner de réduction du chlore de la position 4.

La troisième voie de synthèse rassemble les réactions de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) sur le carbone 4¹⁷² : le chlore porté par ce carbone peut être remplacé par une très large variété de nucléophiles. Des éthers¹⁷³ sont obtenus par réaction avec les alcoolates, accompagnée d'une transesterification concomitante de la position 5. Des amines substituées sont formées à partir d'amines primaires ou secondaires, avec une excellente sélectivité par rapport à l'ester : aucune trace d'amide n'est observée. Des conditions opératoires extrêmement douces de conversion de **139** en **140** peuvent être utilisées pour les amines primaires¹⁷⁴ (Schéma 46).

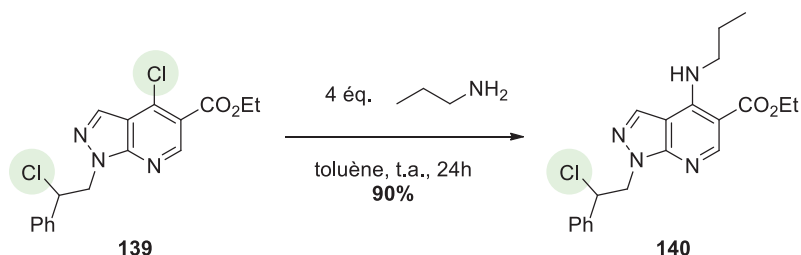


Schéma 46 : Chimiosélectivité de la réaction de S_NAr

En présence de nucléophiles mous et peu encombrés, la S_NAr est donc extrêmement régiosélective vis-à-vis de la substitution nucléophile en série aliphatique et de

¹⁶⁶ Nageswar Rao, D.; Rasheed, S.; Vishwakarma, R. A.; Das, P. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (85), 12911–12914.

¹⁶⁷ Nagender, P.; Malla Reddy, G.; Naresh Kumar, R.; Poornachandra, Y.; Ganesh Kumar, C.; Narsaiah, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24 (13), 2905–2908.

¹⁶⁸ Jiang, R.; Frackowiak, B.; Shin, Y.; Song, X.; Chen, W.; Lin, L.; Cameron, M. D.; Duckett, D. R.; Kamenecka, T. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23 (9), 2683–2687.

¹⁶⁹ Conditions acides : Khan, M. A.; Pedrotti, F. *Monatsh. Chem.* **1982**, 113 (1), 123–127.

¹⁷⁰ Saponification : Ochiai, H.; Ishida, A.; Ohtani, T.; Kusumi, K.; Kishikawa, K.; Yamamoto, S.; Takeda, H.; Obata, T.; Nakai, H.; Toda, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12 (15), 4089–4100.

¹⁷¹ Dorsey, B. D.; McDonough, C.; McDaniel, S. L.; Levin, R. B.; Newton, C. L.; Hoffman, J. M.; Darke, P. L.; Zugay-Murphy, J. A.; Emini, E. A.; Schleif, W. A.; Olsen, D. B.; Stahlhut, M. W.; Rutkowski, C. A.; Kuo, L. C.; Lin, J. H.; Chen, I. W.; Michelson, S. R.; Holloway, M. K.; Huff, J. R.; Vacca, J. P. *J. Med. Chem.* **2000**, 43 (18), 3386–3399.

¹⁷² Höhn, H.; Polacek, I.; Schulze, E. *J. Med. Chem.* **1973**, 16 (12), 1340–1346.

¹⁷³ Misra, R. N.; Xiao, H.; Rawlins, D. B.; Shan, W.; Kellar, K. A.; Mulheron, J. G.; Sack, J. S.; Tokarski, J. S.; Kimball, S. D.; Webster, K. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13 (14), 2405–2408.

¹⁷⁴ Bondavalli, F.; Botta, M.; Bruno, O.; Ciacci, A.; Corelli, F.; Fossa, P.; Lucacchini, A.; Manetti, F.; Martini, C.; Menozzi, G.; Mosti, L.; Ranise, A.; Schenone, S.; Tafi, A.; Trincavelli, M. L. *J. Med. Chem.* **2002**, 45 (22), 4875–4887.

l'addition/élimination sur l'ester. Des amines beaucoup plus encombrées, ou même des sulfonamidures, des azotures, ou des hydrazines peuvent substituer l'atome de chlore, à des températures plus élevées, mais toujours avec une excellente chimiosélectivité vis-à-vis de la fonction ester. Cette différence d'électrophilie entre la position 4 et l'ester a d'ailleurs été exploitée pour effectuer des transformations élégantes du substrat pyrazolo[3,4-*b*]pyridine **141** en **142** (Schéma 47),¹⁷⁵ au cours de laquelle deux nucléophiles (MeOH, et OH⁻) de dureté HSAB différente viennent se substituer respectivement sur les positions 4 et ester du substrat.

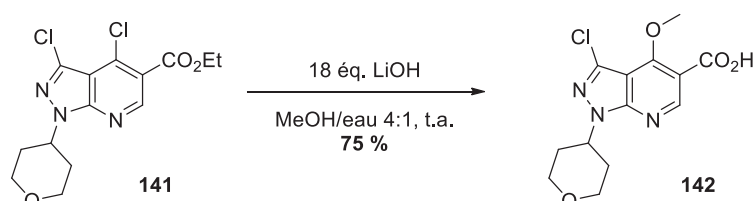
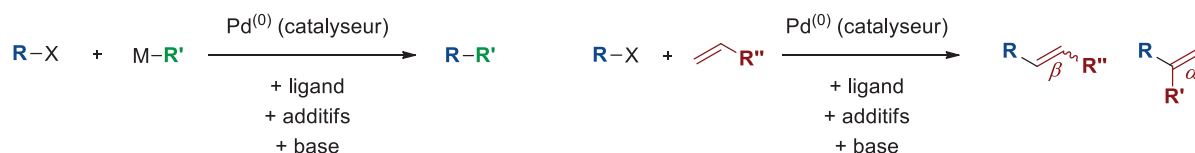


Schéma 47 : Transformations parallèles des positions 4 et 5

Cette remarquable électrophilie du carbone 4 des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines a fortement conditionné l'étude des transformations chimiques des analogues de **32**, qui exploitent essentiellement les réactions précédentes. Ces seules réactions de S_NAr n'exploitent pas pleinement la haute réactivité de la liaison C-Cl, qui pourrait par exemple s'ajouter sur un complexe de palladium (0) pour former des produits plus complexes.

Le noyau pyrazolo[3,4-*b*]pyridine présente plusieurs possibilités de fonctionnalisation chimique. Ce chapitre recense les expériences de transformations pallado-catalysées étudiées sur le substrat modèle **32**, qui visent à substituer les positions 4, 5, et 3.

4.2. Fonctionnalisation de la position 4 par couplage au palladium



R, R' = aryle, vinyle, (alkyle)
 X = I, Br, OTf, Cl
 M = B **Suzuki-Miyaura**
 Sn **Stille**
 Si **Hiyama-Denmark**
 Zn **Negishi**
 Mg **Kumada-Corriu**
 Cu **Sonogashira**

réaction de **Mizoroki-Heck**

Schéma 48 : Couplages croisés au palladium

Au cours des trente dernières années, les réactions de couplage croisé au palladium ont permis d'immenses avancées en synthèse organique,¹⁷⁶ dont la plus récente reconnaissance a

¹⁷⁵ Pinkerton, A. B.; Hassig, C. A.; Jackson, M. R.; Ardecky, R. J.; Pass, I. WO2016/123392, **2016**.

¹⁷⁶ De Meijere, A.; Diederich, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, 1 et 2.

été l'attribution du prix Nobel 2010 à R. F. Heck, E. Negishi et A. Suzuki.¹⁷⁷ Ces réactions permettent de former une liaison carbone-carbone entre deux molécules organiques, catalysées par un complexe de palladium.

Le Schéma 48 illustre la portée synthétique générale de ces réactions, et les partenaires réactionnels impliqués. Le palladium(0) (utilisé directement ou généré *in situ*) est l'espèce active du cycle catalytique : il réalise une addition oxydante sur la liaison R-X du partenaire halogéné, puis une transmétallation avec le partenaire M-R', et une élimination réductrice permet de former le produit de couplage croisé R-R'. Dans le cas particulier du couplage de Heck, une oléfine subit une insertion 1,2, suivie d'une déhydropalladation pour mener au produit de couplage croisé R-CH=CH-R'. Le palladium peut alors participer à un nouveau couplage de deux partenaires, justifiant ainsi les quantités catalytiques employées généralement. Le succès colossal de cette catégorie de réaction s'explique par la grande souplesse des conditions réactionnelles employées, qui supportent une large variété de substituants sur les deux partenaires réactionnels.

Parmi les halogènes, l'iode, le brome et le chlore suivent l'ordre de réactivité suivant, vis-à-vis de l'étape d'addition oxydante au palladium : R-I > R-Br >> R-Cl, en accord avec leurs énergies de dissociation, mesurées expérimentalement : 65, 81, et 96 kcal/mol respectivement. Les chloroarènes sont donc des partenaires réactionnels médiocres pour les réactions de couplage croisé, car la première étape de toutes les réactions, la formation du complexe [R-Pd^{II}-Cl] nécessite une énergie d'activation élevée. De nombreuses conditions réactionnelles ont été développées pour faire participer les chloroarènes en tant que partenaires halogénés R-X dans les réactions de couplage croisé.¹⁷⁸ Cependant, la liaison C-Cl de **32** est affaiblie par le noyau pyridine : cet hétérocycle est « activé » par la présence de l'azote intracyclique en para du chlore qui permet de diminuer la densité électronique sur le carbone 4. De plus, l'ester présent sur la position 5 peut également avoir un rôle activant vis-à-vis de l'addition oxydante, à la fois par son effet mésomère attracteur, et son potentiel rôle chélate sur le palladium. Une étude des réactions de Heck, de Sonogashira, et de Suzuki a donc été conduite sur **32**, en vue d'introduire de la diversité fonctionnelle sur la position 4 du noyau pyrazolopyridine.


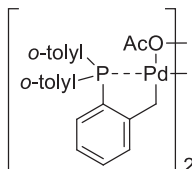
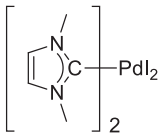
¹⁷⁷ Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (21), 5062–5085.

¹⁷⁸ (a) Grushin, V. V.; Alper, H. *Chem. Rev.* **1994**, *94* (4), 1047–1062. (b) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (22), 4176–4211.

4.2.1. Couplages de Mizoroki-Heck

4.2.1.1. Etat de l'art : la liaison C-Cl et le motif 4-pyridine

Tableau 16 : Quelques conditions standards pour le couplage de Heck d'un chloroarène activé

					
Entrée	R ₁ =	R ₂ =	R ₃ =	Conditions	Rdt Réf.
1	CHO	CO ₂ - <i>n</i> -Bu (1.4 éq.)	H	0.2% 143 :  1.1 éq. NaOAc 20% TBAB DMAc 130°C 24h	81% 180
2	CHO	CO ₂ - <i>n</i> -Bu (1.4 éq.)	H	0.1%  1.1 éq. NaOAc 20% TBAB DMAc 140°C 36h	99% 181
3	CF ₃	CONMe ₂ (1.5 éq.)	H	0.1% Pd(OAc) ₂ 10% P(O(2,4(<i>t</i> -Bu)Ph) ₃) 1.2 éq. Na ₂ CO ₃ 20% TBAB DMAc 160°C 24h	89% 182
4	COMe	CO ₂ - <i>t</i> -Bu (1.4 éq.)	H	1.5% POPd1 1.1 éq. K ₂ CO ₃ DMF, 135°C 24h	77% 183
5	CHO	Ph (1.25 éq.)	H	0.1% Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ 0.6% PPh ₄ Cl 0.6 mol% diméthylglycine 2 éq. NaOAc NMP, 150°C 48h	95% 184
6	COMe	CO ₂ -Me (1.1 éq.)	Me	1.5% Pd ₂ (dba) ₃ 3% P(<i>t</i> -Bu) ₃ 1.1 éq. Cy ₂ NMe dioxane, t.a., 12h	79% 185
7	H	CO ₂ -(C ₈ H ₁₇) (1.2 éq.)	H	1% Pd(dba) ₂ 2% P(1-Ad) ₂ (<i>n</i> -Bu) 1.2 éq. K ₃ PO ₄ dioxane, 120°C, 24h	98% 186

Le couplage de Heck entre un chloroarène et une oléfine est resté infructueux pendant de longues années du fait de l'inertie chimique de la liaison C-Cl. De rares exemples rapportent des rendements faibles (21% - 51%) avec des systèmes catalytiques standards, tels que le couple Pd(OAc)₂/PPh₃, même à haute température (150°C).¹⁷⁹ L'introduction des palladacycles tels que le catalyseur de Herrmann **143** (Tableau 16, entrée 1) a permis des avancées significatives.¹⁸⁰ Ce catalyseur peut être préparé par un mélange équimolaire d'acétate de palladium et de tri-(*o*-tolylphosphine), et donne de bons résultats avec les chloroarènes (32% avec le styrène et 81% l'acrylate de *n*-butyle). Outre les palladacycles, d'autres ligands ont été développés pour la réaction de Heck, tels que les ligands carbènes,¹⁸¹ les ligands phosphites,¹⁸² les ligands hydroxyphosphines,¹⁸³ les stabilisants phosphoniums,¹⁸⁴ ou les phosphines très encombrées.^{185,186} Quelques exemples d'utilisation de ces conditions expérimentales sont données dans le Tableau 16.

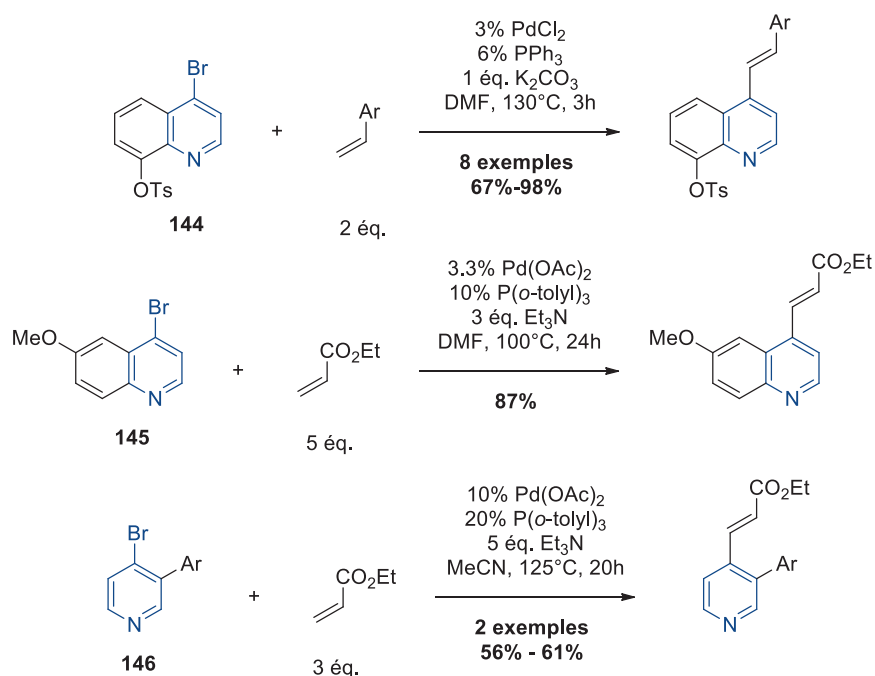


Schéma 49 : Couplages de Heck sur le motif 4-bromopyridine

Le noyau pyridine a également été souvent utilisé pour des réactions de Heck, et ce dans des conditions classiques (Schéma 49). Cependant, il s'agit généralement de substrats ayant un motif para-bromopyridine, présumé plus réactif. Par exemple l'utilisation du simple ligand

¹⁷⁹ Spencer, A. *J. Organomet. Chem.* **1984**, 270 (1), 115–120.

¹⁸⁰ Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Reisinger, C.-P.; Riermeier, T. H.; Öfele, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3 (8), 1357–1364.

¹⁸¹ Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Köcher, C.; Artus, G. R. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34 (21), 2371–2374.

¹⁸² Beller, M.; Zapf, A. *Synlett* **1998**, 792–793.

¹⁸³ Li, G. Y.; Zheng, G.; Noonan, A. F. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8677–8681.

¹⁸⁴ Reetz, M. T.; Lohmer, G.; Schwickardi, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37(4), 481–483.

¹⁸⁵ Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6989–7000

¹⁸⁶ Ehrentraut, A.; Zapf, A.; Beller, M. *Synlett* **2000**, 11, 1589–1592

triphénylphosphine permet de coupler des dérivés de styrène avec le composé **144**,¹⁸⁷ donnant de bons rendements. La tri-*o*-tolyphosphine permet également de réaliser des couplages de Heck sur les motifs pyridines des composés **145**¹⁸⁸ et **146**,¹⁸⁹ avec des rendements satisfaisants pour des charges catalytiques en palladium comprises entre 3% et 10%. Certains ligands moins usuels ont également été employés sur le motif 4-bromopyridine tels que le Tedicyp,¹⁹⁰ ou bien des complexes supramoléculaires de palladium.¹⁹¹

En revanche, à la différence du motif 4-bromopyridine, le motif 4-chloropyridine est nettement plus difficile à faire réagir dans des conditions de Heck, et peu d'exemples ont été décrits. Des ligands plus encombrés, tels que la tri-(*tert*-butyl)phosphine, ou bien le ligand de Noonan *et al.*,¹⁸³ la di-(*tert*-butyl)hydroxyphosphine sont nécessaires. Les molécules **147**,¹⁹² et **148**,¹⁹³ (Schéma 50) donnent des rendements modestes avec la P(*t*-Bu)₃, et les composés **149** donnent des rendements plus satisfaisants avec le ligand de Noonan.¹⁹⁴

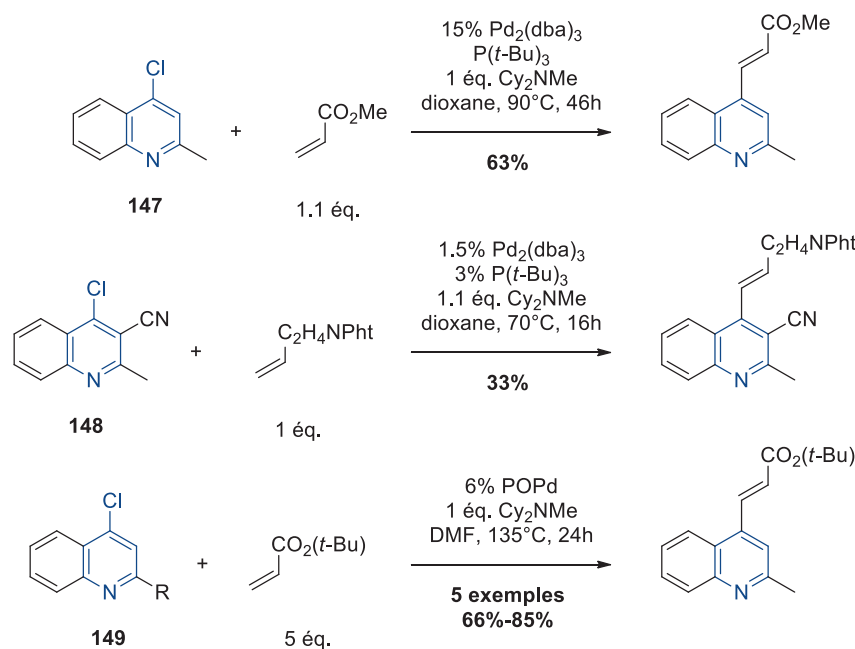


Schéma 50 : Couplages de Heck sur le motif 4-chloropyridine

¹⁸⁷ Omar, W. A. E.; Hormi, O. E. O. *Tetrahedron* **2009**, *65* (22), 4422–4428.

¹⁸⁸ Karig, G.; Moon, M. T.; Thasana, N.; Gallagher, T. *Org. Lett.* **2002**, *4* (18), 3115–3118.

¹⁸⁹ Gude M.; Hubschwerlen C.; Rueedi G.; Surivet J-P.; Zumbrunn A. C. WO2008/126024, **2008**

¹⁹⁰ Berthiol, F.; Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (32), 5625–5628.

¹⁹¹ Mane, P. A.; Dey, S.; Vivekananda, K. V. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58* (1), 25–29.

¹⁹² Burger M.; Carroll G.; Chu D.; Lin X.; Plattner J.; Rico A. WO2004/96822, **2004**

¹⁹³ Cantin D.; Magnuson S.; Gunn D.; Bullock W.; Burke J.; Fu W.; Kumarasinghe E. S.; Liang S. X.; Newcom J.; Ogutu H.; Wickens P.; Zhang Z.; Bierer D. WO2006/34491, **2006**

¹⁹⁴ Wolf, C.; Lerebours, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (18), 7077–7084.

Enfin, le motif pyrazolo[3,4-*b*]pyridine n'a été utilisé dans la littérature qu'une seule fois sur **150** (Schéma 51). Le produit correspondant, **151** est obtenu avec un rendement très faible (5%).¹⁹⁵

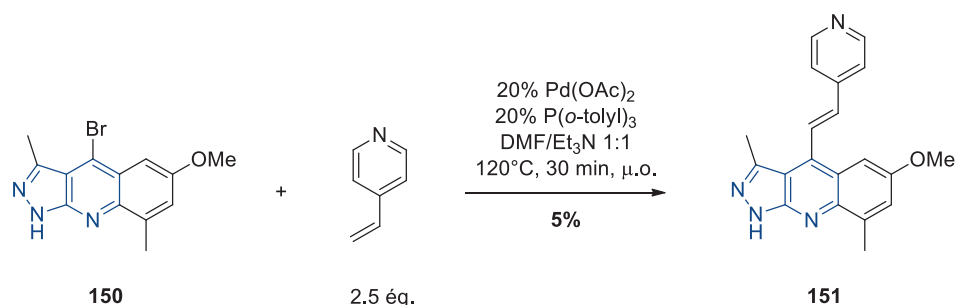


Schéma 51 : Couplage de Heck sur un motif pyrazolopyridine

Les exemples de couplages de Heck décrits dans la littérature sur les 4-chloropyridines font généralement usage de conditions réactionnelles très dures, en présence de ligands riches. De telles conditions seront probablement nécessaires pour réaliser des réactions de couplage sur la 4-chloropyrazolopyridine **32**.

4.2.1.2. Pyrazolo[3,4-*b*]pyridine dans le couplage de Heck

Dans des conditions classiques de réaction de Heck à 90°C, le composé **32** peut réagir pour donner un faible rendement de 17% en **152**, et le rendement augmente à 47% quand la réaction est menée à 120°C (Entrées 1 et 2, Tableau 17).

De nombreux sous-produits présents dans le brut réactionnel suggèrent que des réactions parasites, dont des S_NAr d'amines secondaires sur **32** peuvent avoir lieu. Cependant, le remplacement de la triéthylamine par du K_2CO_3 a complètement inhibé la réaction. Afin de diminuer l'importance de ces réactions parasites, des solvants moins polaires ont été choisis afin de ralentir ces réactions de substitution parasites. Ainsi, les solvants aromatiques ont montré une très nette amélioration des rendements (Entrées 3 et 4), permettant de former le composé **152** avec un rendement de 84%, et aussi **153** et **154**¹⁹⁶ avec des rendements convenables (Entrées 5 et 6).

¹⁹⁵ Ho, G. D.; Yang S-W.; Smith E. M.; Mcelroy W. T.; Basu K.; Smotryski J.; Tan Z.; Mckittrick B. A.; Tulshian D. B. WO2010/62559, **2010**.

¹⁹⁶ La régiosélectivité de la réaction avec le *n*-butyl vinyl éther est différente de la régiosélectivité classique α/β observée pour la réaction de Heck, mais a déjà été observée par d'autres auteurs travaillant sur des pyridines, cf. Doucet *et al.*, référence 190.

Tableau 17 : Réactions de couplage de Heck avec le composé **32**

Entrée	R =	Conditions	Produit	Rendement
<p> <chem>CCOC(=O)c1c(Cl)c2c(c1)n(c2)Ph</chem> + 5 éq. <chem>C=C(R)</chem> $\xrightarrow{\text{Conditions}}$ <chem>CCOC(=O)c1c(C=C(R))c2c(c1)n(c2)Ph</chem> </p>				
1	CO ₂ (<i>t</i> -Bu)	8% Pd(OAc) ₂ 12% PPh ₃ 1.7 éq. Et ₃ N DMF, 90°C, >24h	<p>152</p>	17%
2	CO ₂ (<i>t</i> -Bu)	8% Pd(OAc) ₂ 12% PPh ₃ 1.7 éq. Et ₃ N DMF, 120°C, >24h	<p>152</p>	47%
3	CO ₂ (<i>t</i> -Bu)	5% Pd(PPh ₃) ₄ 2 éq. Et ₃ N toluène, 100°C, 24h	<p>152</p>	53%
4	CO ₂ (<i>t</i> -Bu)	5% Pd(PPh ₃) ₄ 2 éq. Et ₃ N xylènes, 130°C, 24h	<p>152</p>	84%
5	CO ₂ Me	5% Pd(PPh ₃) ₄ 2 éq. Et ₃ N xylènes, 130°C, 24h	<p>153</p>	65%
6	O- <i>n</i> -Bu	5% Pd(PPh ₃) ₄ 2 éq. Et ₃ N xylènes, 130°C, 24h	<p>154</p>	67%

Cependant, d'autres oléfines telles que le styrène (5 ou même 10 équivalents à 150°C), l'alcool propargylique, le méthacrylate d'éthyle, l'acroléine, le diméthyl acétal d'acroléine, l'anhydride succinique, et l'acrylonitrile ont donné des résultats inexploitable, sous forme de mélanges complexes. Dans le cas de l'acrylonitrile, la réaction ne marche même pas sous activation micro-onde (130°C, 1h), ou à température plus élevée (190°C, 12h), ou en présence d'additifs tels qu'utilisés par Herrmann (TBAB). Le composé iodé **155** (Schéma 52) préparé à partir de **32** ne réagit pas non plus en présence d'acétate de vinyle.

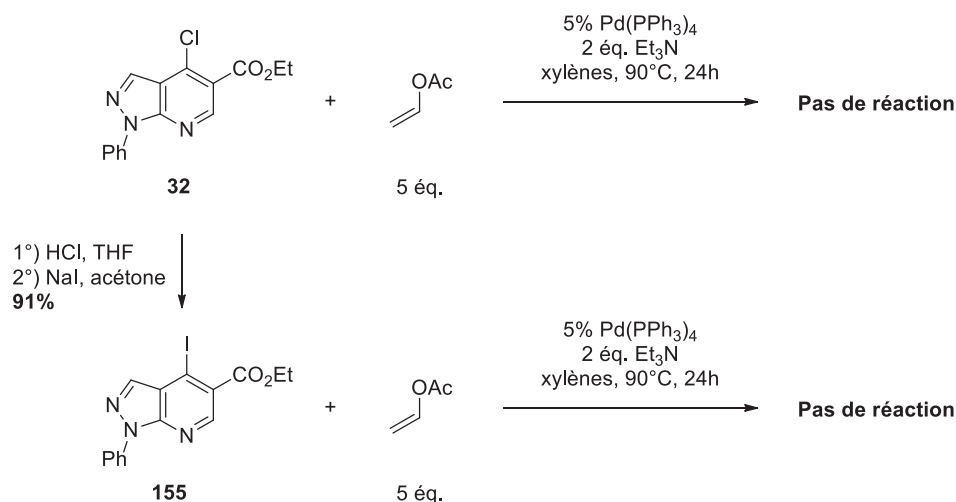


Schéma 52 : Les liaisons C-Cl et C-I, toutes deux inertes face au couplage de Heck

D'une manière générale, les oléfines les plus réactives dans le couplage de Heck sont les acrylates et le styrène. Ainsi, afin d'obtenir une méthode plus générale, applicable à minima au styrène, une étude des paramètres de la réaction de couplage a été menée, et le styrène a été choisi comme substrat modèle : le styrène est moins réactif que les acrylates, mais plus que tous les autres alcènes testés. Le styrène a pu être couplé avec un rendement faible de 10% dans les conditions de Herrmann avec le catalyseur **143**,¹⁸⁰ d'autant plus que ce couplage a été observé en l'absence de TBAB (Entrées 1 et 2, Tableau 18). Afin d'éviter les réactions parasites sur la liaison C-Cl, les xylènes ont été réutilisés comme solvants, avec des résultats très satisfaisants. En particulier le ligand tri-(*o*-tolyl)-phosphine présente une bien meilleure activité que la triphénylphosphine ou la mésitylphosphine (Entrées 3, 4 et 5). Ce ligand permet d'accéder au produit de couplage de Heck avec un excellent rendement de 85%.

Tableau 18 : La tri-(*o*-tolyl)-phosphine comme ligand des réactions de Heck

Entrée	Palladium	Ligand (10%)	Base	Solvant	Additif	Rendement
1	1% 143	-	1.1 éq. AcONa	DMAc	20% TBAB	Traces
2	5% 143	-	1.1 éq. AcONa	DMAc		< 10%
3	5% Pd(OAc) ₂	PPh ₃	2 éq. Et ₃ N	xylènes		44%
4	5% Pd(OAc) ₂	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	2 éq. Et ₃ N	xylènes		85%
5	5% Pd(OAc) ₂	P(Mes) ₃	2 éq. Et ₃ N	xylènes		22%

Malheureusement, ces conditions réactionnelles ne permettent pas d'utiliser moins de styrène, puisqu'avec seulement 2 équivalents de styrène, le rendement chute à 17%. De plus, dans ces conditions, l'acrylonitrile ne donne que de très faibles rendements (5%). Malgré cette seconde optimisation des conditions expérimentales, le jeu de paramètres n'est toujours pas assez performant pour pouvoir être appliqué à une plus large gamme d'alcènes. Les réactions de couplage de Heck n'ont donc pas été poursuivies plus avant, et seuls quelques produits ont été obtenus (Figure 18).

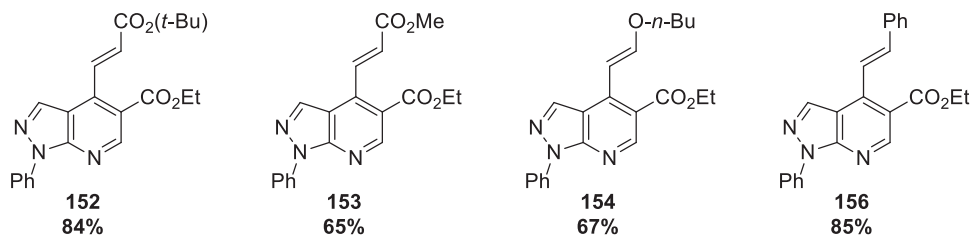


Figure 18 : Produits obtenus par couplage de Heck

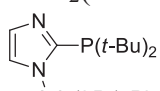
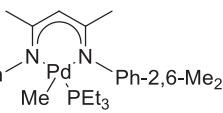
4.2.2. Couplages de Sonogashira

4.2.2.1. Etat de l'art : la liaison C-Cl et le motif 4-pyridine

Pour les mêmes raisons que pour la réaction de Heck, les chloroarènes sont des partenaires de couplage de Sonogashira peu réactifs. L'addition oxydante de la liaison C-Cl sur le complexe de palladium est souvent l'étape cinétiquement déterminante, et nécessite l'utilisation de conditions, ou de ligands particuliers. Quelques exemples récents de conditions réactionnelles

sont donnés (Tableau 19), pour lesquelles les ligands de Buchwald,^{197,198,199} mais également des ligands plus encombrés tels que $P(t\text{-Bu})_3$, $P(1\text{-Ad})_2\text{Bn}$ ²⁰⁰, ou bien le Tedicyp,²⁰¹ ou des ligands diimines²⁰² nécessitant une préparation préalable permettent de réaliser des couplages de Sonogashira sur des chloroarènes.

Tableau 19 : Avancées récentes en couplage de Sonogashira sur des chloroarènes

Entrée	Alcyne	Conditions réactionnelles	Rendements	Référence
1	1.3 éq.	1% $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ 3% XPhos 3 éq. Cs_2CO_3 MeCN, reflux, 4h	19 exemples 77% - 95%	197
2	1.5 éq.	1% Pd/C 1% XPhos 1.5 éq. K_2CO_3 DMAc, 110°C, 2-15h	29 exemples 72% - 99%	198
3	2 éq.	1% $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  3% 2,6-(<i>i</i> -Pr) ₂ Ph 4 éq. Na_2CO_3 Toluène, 90°C, 16h	13 exemples 31% - 97%	199
4	1.3 éq.	2% Na_2PdCl_4 4% $P(1\text{-Ad})_2\text{Bn}$ 1.5% CuI 1.4 éq. Na_2CO_3 Xylène, 120°C, 14h	20 exemples 54% - 96%	200
5	2 éq.	1% $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ 2% Tedicyp 2 éq. K_2CO_3 DMF, 140°C, 20h	17 exemples 60% - 100%	201
6	1.5 éq.	0.5%  2 éq. pipéridine 50% TBAB DMF/eau 1:3, 50°C	22 exemples 76% - 94%	202

¹⁹⁷ Gelman, D.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42 (48), 5993–5996.

¹⁹⁸ Komáromi, A.; Novák, Z.; Pietsch, J.; Köhler, K.; Shanze, K. S.; Pal, M.; Markworth, C. J.; Grieco, P. A. *Chem. Commun.* **2008**, 182–183 (40), 4968.

¹⁹⁹ Torborg, C.; Huang, J.; Schulz, T.; Schöffner, B.; Zapf, A.; Spannenberg, A.; Börner, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15 (6), 1329–1336.

²⁰⁰ Köllhofer, A.; Pullmann, T.; Plenio, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42 (9), 1056–1058.

²⁰¹ Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (46), 8443–8446.

²⁰² Lee, D.-H.; Kwon, Y.-J.; Jin, M.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353 (17), 3090–3094.

Contrairement aux couplages de Heck, de très nombreux exemples de couplage de Sonogashira sur des molécules portant un motif 4-chloropyridine telles que **157** donnent des résultats très satisfaisants (Schéma 53).²⁰³ Parmi les 2, 3, ou 4-chloropyridines étudiées, seules les 3-chloropyridines présentent des rendements nettement inférieurs (18% - 23%).

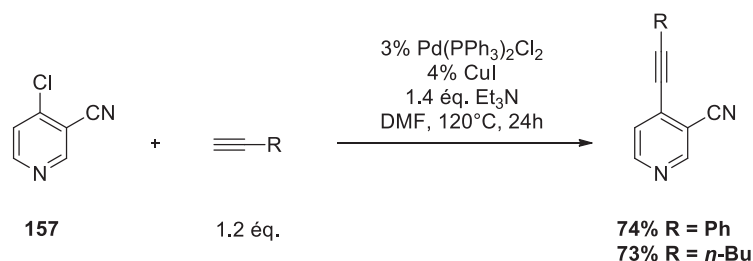


Schéma 53 : Exemple de couplage de Sonogashira sur une 4-chloropyridine

4.2.2.2. Pyrazolo[3,4-*b*]pyridines dans le couplage de Sonogashira

Le couplage de Sonogashira avec deux alcynes différents a été testé en présence d'un système catalytique classique Pd(PPh₃)₂Cl₂ et CuI, donnant des résultats très satisfaisants (Tableau 20).

Tableau 20 : Essais préliminaires de réaction de Sonogashira

Entrée	alcyne	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CuI	Concentration	T°C	Rendement	
1	$\text{CH}_2\text{=CH-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-R}$ <i>n</i> -Bu	5 éq.	15%	0.14 M	40°C	58%	
2		5 éq.	15%	0.14 M	90°C	n.d.	
3		5 éq.	15%	15%	0.55 M	40°C	70%
4	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}\equiv\text{C-R}$ Ph	5 éq.	15%	15%	0.55 M	40°C	99%
5		1.2 éq.	15%	15%	0.55 M	40°C	96%
6		5 éq.	5%	5%	0.55 M	40°C	96%
7		1.2 éq.	5%	5%	0.55 M	40°C	97%

Ces résultats préliminaires ont montré que dans le cas de la hex-1-yne (Entrées 1, 2, et 3, Tableau 20), la réaction de couplage donne des résultats peu satisfaisants, avec beaucoup de sous-produits non identifiés, et ce malgré une charge catalytique en palladium élevée (15%). Au contraire de l'hexyne, le phénylacétylène réagit quantitativement avec des charges en

²⁰³ Sakamoto, T.; An-Naka, M.; Kondo, Y.; Araki, T.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36 (5), 1890–1894.

palladium plus faibles (Entrées 4, 5, 6, et 7, Tableau 20). L'hex-1-yne a donc été choisi comme substrat pour l'optimisation du couplage de Sonogashira sur le composé **32**. Les résultats de cette optimisation sont résumés ci-dessous :

Tableau 21 : Optimisation du couplage avec un alcyne

Reaction scheme: **32** + $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}\equiv\text{CH}$ $\xrightarrow[0.5 \text{ mol/L, 18h}]{5\% \text{ Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2, \text{ CuI}}$ **158**

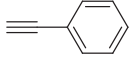
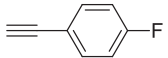
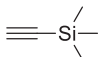

Entrée	Alcyne	CuI	Base	Solvant	T°C	Conversion	Rendement
1	1,2 éq.	5%	4 éq. Et ₃ N	DMF	40°C	100%	61%
2	1,2 éq.	5%	-	Et ₃ N	40°C	77%	48%
3	1,2 éq.	5%	4 éq. Et ₃ N	THF	40°C	75%	34%
4	1,2 éq.	5%	-	THF/Et ₃ N	40°C	74%	40%
5	1,2 éq.	5%	4 éq. Et ₃ N	Toluène	40°C	88%	54%
6	1,2 éq.	5%	4 éq. DIPEA	Toluène	40°C	37%	21%
7	1,2 éq.	5%	4 éq. Cs ₂ CO ₃	Toluène	40°C	46%	36%
8	1,2 éq.	5%	2 éq. Et ₃ N	Toluène	80°C	74%	69%
9	2 éq.	5%	2 éq. Et ₃ N	Toluène	80°C	84%	81%
10	2 éq.	5%	2 éq. Et ₃ N	Toluène	110°C	90%	61%
11	2 éq.	-	2 éq. Et ₃ N	Toluène	80°C	58%	51%
12	3 éq.	5%	2 éq. Et ₃ N	Toluène	80°C	100%	95%-98%*

* Rendement isolé, deux essais

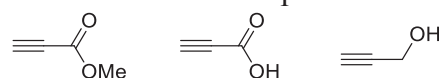
Une étude des différents solvants utilisables a d'abord été conduite (Entrées 1 à 5, Tableau 21). Le DMF, comme pour les réactions de Heck, conduit à une importante proportion d'impuretés. Le choix d'un solvant aromatique s'est donc imposé, avec un rendement de 54% dans le toluène. Une étude des bases utilisées (Entrées 6, 7, et 8) a confirmé que la triéthylamine était la meilleure base pour cette réaction, et que deux équivalents conduisaient à une meilleure sélectivité. En particulier, la base de Hünig (Entrée 6) aurait dû conduire à une moindre proportion de produits de S_NAr, mais donne finalement de moins bons résultats. Afin d'améliorer le rendement, une proportion plus importante d'alcyne (2 équivalents au lieu de 1,2 éq.) a été introduite dans le milieu réactionnel (Entrée 9) mais ne permet pas une conversion complète de **32** même après 18h. L'augmentation de la température à 110°C (Entrée 10) fait chuter le rendement, et le cuivre est visiblement indispensable (Entrée 11). Finalement, la seule solution consiste à garder une proportion d'alcyne importante dans le milieu réactionnel : avec 3 équivalents, la réaction donne d'excellents rendements (Entrée 12).

Une série de partenaires alcyne a ensuite été étudiée dans les conditions de couplage croisé de Sonogashira avec **32** (Tableau 22). Mis à part les phénylacétylènes, et les alcyne portant des groupes fonctionnels simples tels qu'un alkyle ou un silane, les autres produits se dégradent au cours de la réaction.

Tableau 22 : Couplage de différents alcyne avec **32**

Entrée	Alcyne utilisé	Produit n°	Rendement
1		159	99%
2		160	96%
3		161	80%
4		162	34%

Produits non réactifs par réaction de couplage :



Rendements isolés. Conditions réactionnelles utilisées : Tableau 20, Entrée 3.

Un résultat intéressant a cependant été obtenu dans le cas de l'alcool propargylique protégé par un groupement *tert*-butyl-diméthylsilyle (TBS). En effet, le seul produit isolable n'est pas celui attendu, mais l'aldéhyde α,β -insaturé **163** (Tableau 23) : il s'agit de la seule méthode de préparation de **163**, puisque le couplage de Heck entre **32** et l'acroléine ne fonctionne pas (page 96).

Tableau 23 : Réarrangement du produit de couplage

Entrée	Conditions	Rendement 163
1	5% Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ 5% CuI 2 éq. Et ₃ N 18h Toluène, 80°C	12%
2	15% Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ 18h	23%
3	15% CuI 36h	35%
4	4.2 éq. Et ₃ N DMF, 40°C 5h, ajout d'alcyne en 5 fois (1 éq./h)	41%

Les méthodes d'isomérisation d'un alcool propargylique en composés carbonylés α,β -insaturés sont d'une importance synthétique considérable. Il existe des méthodes générales de

réarrangement d'alcool propargylique en énone, utilisant des catalyseurs au ruthénium,^{204,205} ou au palladium,²⁰⁶ mais aucune d'entre elles n'a été appliquée aux alcools propargyliques silylés. Au cours de leur étude de couplage de Sonogashira sur l'alcool **164**, Müller *et al.*²⁰⁷ ont décrit une isomérisation similaire à celle observée pour la formation de **163** (Schéma 54). Alors que l'iodobenzène donne exclusivement le produit de couplage **165**, l'utilisation d'aromatiques électroniquement déficients rend l'hydrogène en α de l'alcool acide : le produit ynol peut alors être transformé en énone **166**.

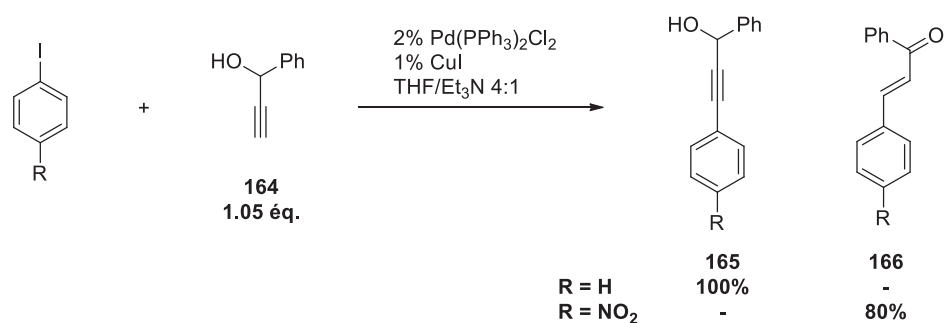


Schéma 54 : Influence du groupement aryle sur le produit de couplage avec des alcools propargyliques

Trois mécanismes d'isomérisation des alcools propargyliques en énal ont été décrits dans la littérature : soit par déprotonation dans le cas des arènes électroniquement pauvres de Müller *et al.*,²⁰⁷ soit par migration 1,2 d'hydrure comme décrit par Xiyan,²⁰⁶ ou soit par auto-transfert d'hydrogène, mécanisme décrit par Trost,²⁰⁵ et Lu²⁰⁴ avec des complexes de ruthénium (Schéma 55). Les trois peuvent potentiellement expliquer la formation de **163**.

²⁰⁴ Ma, D.; Lu, X. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 14, 890–891.

²⁰⁵ Trost, B. M.; Livingston, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117 (37), 9586–9587.

²⁰⁶ Xiyan, L.; Jianguo, J.; Cheng, G.; Wei, S. *J. Organomet. Chem.* **1992**, 428 (1–2), 259–266.

²⁰⁷ Müller, T. J. J.; Ansorge, M.; Aktah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39 (7), 1253–1256.

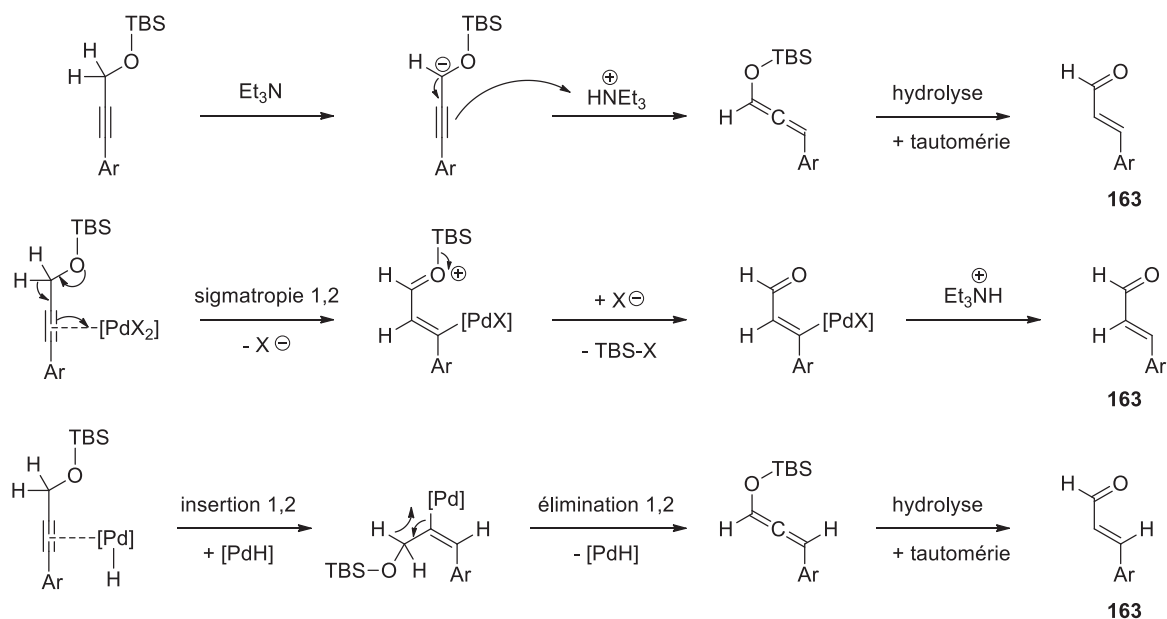


Schéma 55 : Trois propositions de mécanismes possibles pour la formation du produit **163**

L'étude du produit de couplage entre **32** et le *tert*-butyldiméthyl(1,1-didéutério-prop-2-yn-1-yloxy)silane permettrait de déterminer quel mécanisme est le plus probable, puisque les produits obtenus par chacun des trois mécanismes présenteraient un marquage isotopique différent (**163**, avec D au lieu de H, Schéma 55).

Les pyrazolo[3,4-*b*]pyridines telles que **32** peuvent donc être couplées avec succès sur certains alcynes vrais, pour obtenir des dérivés substitués en position 4.

4.2.2.3. Cyclisation acido-catalysée des produits de couplage de Sonogashira : vers des produits tricycliques à motif pyranone

Afin de valoriser les alcynes **158**, **159**, et **160** obtenus par couplage de Sonogashira, la cyclisation du carboxylate sur la triple liaison adjacente a été étudiée. Deux stratégies de synthèses sont possibles : soit réaliser la cyclisation des acides carboxyliques **167**, **168**, et **169**, en pyranones **170**, **171**, et **172**, soit cycliser directement les substrats **158**, **159**, et **160** (Schéma 56).

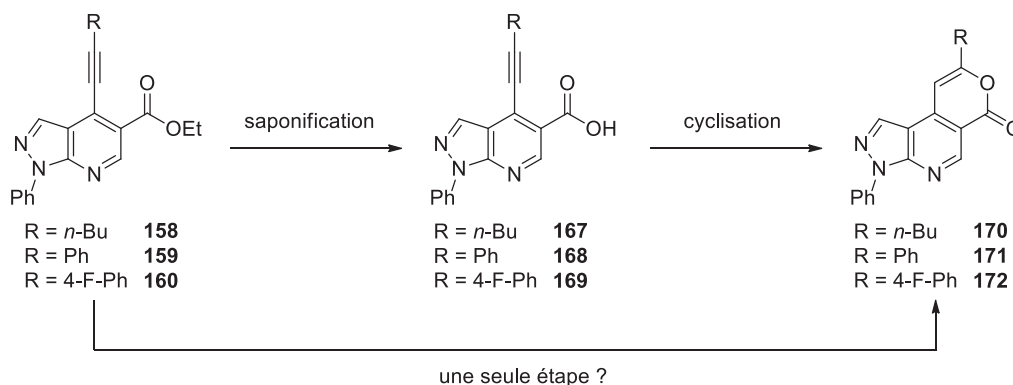
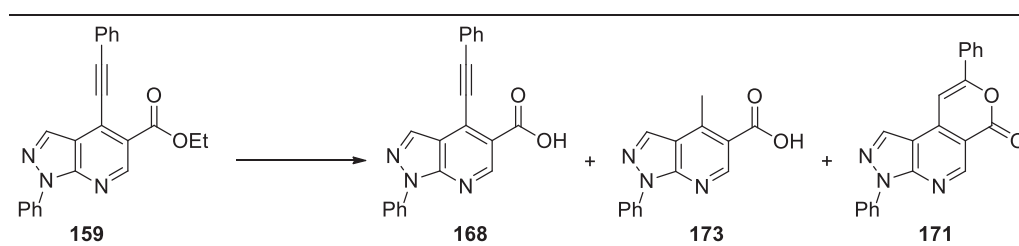


Schéma 56 : Objectif : construction d'un cycle pyrane joint au cycle pyridine

Le substrat **159**, qui présente l'avantage de ne pas avoir de carbone allénisable a été choisi comme substrat modèle pour l'étude de la première voie de synthèse, passant par la séquence hydrolyse puis cyclisation. L'hydrolyse acide de sa fonction ester (Entrée 1, Tableau 24) a donné des résultats décevants, avec la formation d'au moins cinq produits différents dans le brut réactionnel. Les conditions standards de saponification avec de la potasse alcoolique (Entrée 2, Tableau 24) ont entraîné la formation de **173**. Ce produit se forme probablement par hydrolyse de la triple liaison en cétone, puis élimination du carbanion de **173**, et forme de l'acide benzoïque. Ce phénomène est rare, mais vient corroborer le mécanisme anionique présenté dans le Schéma 55.

Tableau 24 : Accès à l'acide carboxylique



Entrée	Conditions	168	173	171
1	HCl, dioxane/eau reflux, 24h		mélange complexe	
2	KOH, EtOH/eau reflux, 3h		25%	
3	KOH, MeOH/eau t.a. 72h	69%*		
4	KOH, MeOH/eau reflux, 72h		47%	
5	KOH, DME/eau reflux, 2h	37%		
6	LiOH, THF/eau t.a. 3h	57%		
7	LiOH, THF/eau t.a. 72h	49%		12%

* : conversion non totale, et sous-produits

Des conditions plus douces, à température ambiante dans le méthanol ont permis d'éviter la formation du sous-produit **173**, mais la réaction n'est pas complète, même après 72h de réaction à température ambiante (Entrée 2). L'augmentation de la température conduit à nouveau à la formation du produit **173** comme produit majoritaire (Entrée 3). En remplaçant le MeOH par du DME (Entrée 4), le bon produit **168** se forme avec un rendement de 37%, toujours insuffisant. Finalement, le choix du contre-ion s'est avéré crucial, et une solution aqueuse de LiOH dans le THF a permis d'obtenir les acides carboxyliques avec 57% de rendement (Entrée

5). Sur des temps de réaction plus longs (Entrée 6), le produit de cyclisation a pu être isolé en petites proportions, mais néanmoins insuffisantes pour être exploitables.

Ayant obtenu l'acide carboxylique **168**, la réaction de cyclisation en **171** a pu être étudiée. Historiquement, les cyclisations d'acides ortho-alcyne benzoïques ont été conduites en présence de sels de mercure en proportion stœchiométrique. Bien entendu, la toxicité élevée de ces sels a limité son utilisation en synthèse. Des alternatives ont été développées utilisant des acides ou des bases de Brønsted,^{208,209} ou des acides de Lewis comme le zinc²¹⁰ ou l'or.²¹¹

L'argent (I) est un acide de Lewis souvent utilisé pour activer la liaison triple des alcynes, et a été testé comme catalyseur de la transformation de **168** en **171** (Schéma 57). En présence d'un équivalent de trifluoroacétate d'argent dans le dichlorométhane, le produit **171** a pu être obtenu avec un rendement moyen de 50%. L'utilisation d'un solvant protique comme le *tert*-butanol a augmenté le rendement en **171** jusqu'à 80%, mais les meilleurs résultats sont obtenus avec une quantité catalytique de nitrate d'argent (5%) dans un solvant très polaire comme l'acétone, avec un excellent rendement de 94%.

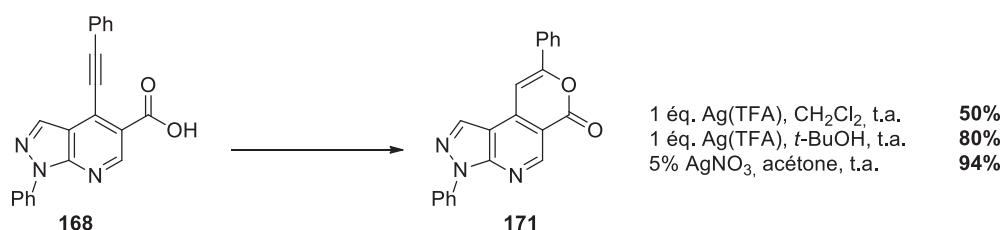


Schéma 57 : Cyclisation catalysée à l'argent

Le composé **171** peut donc être préparé en deux étapes à partir du composé **159** avec un rendement moyen de 53% sur deux étapes. L'étape de saponification présente un rendement modeste : afin d'éviter à avoir à isoler l'acide carboxylique **168**, une transformation en une seule étape de **159** en **171** a été étudiée (Tableau 25). La littérature sur cette transformation fait souvent appel à une activation micro-onde,^{212,213} bien que d'autres méthodes existent. Par exemple, la cyclisation directe d'esters semblables à **159** a été réalisée à l'aide de sels de fer (III) en quantité stœchiométrique.²¹⁴ Ces conditions douces n'ont pas permis la formation du produit **171** (Entrée 1). De même, l'utilisation de solvants acides, tels que l'acide acétique (Entrée 2) ou trifluoroacétique (Entrée 3) n'a permis aucune conversion du substrat. Seul l'acide triflique (3 éq.), déjà utilisé par Tovar et Swager²¹⁵ (Entrée 4) a conduit à la formation de **171**

²⁰⁸ Uchiyama, M.; Ozawa, H.; Takuma, K.; Matsumoto, Y.; Yonehara, M.; Hiroya, K.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2006**, *8* (24), 5517–5520.

²⁰⁹ Sharma, N.; Asthana, M.; Nandini, D.; Singh, R. P.; Singh, R. M. *Tetrahedron* **2013**, *69* (7), 1822–1829.

²¹⁰ Marchal, E.; Uriac, P.; Legouin, B.; Toupet, L.; Weghe, P. v d. *Tetrahedron* **2007**, *63* (40), 9979–9990.

²¹¹ Liao, H.-Y.; Cheng, C.-H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (12), 3711–3716.

²¹² Hellal, M.; Bourguignon, J. J.; Bihel, F. J. *J. Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (1), 62–65.

²¹³ Le Bras, G.; Hamze, A.; Messaoudi, S.; Provot, O.; Le Calvez, P. B.; Brion, J. D.; Alami, M. *Synthesis* **2008**, (10), 1607–1611.

²¹⁴ Sperança, A.; Godoi, B.; Pinton, S.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (16), 6789–6797.

²¹⁵ Tovar, J. D.; Swager, T. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (17), 6499–6504.

avec un faible rendement de 28%. Un très large excès de cet acide (15 éq.) permet d'obtenir une conversion complète et un excellent rendement (Entrée 5).

Tableau 25 : Cyclisation de l'ester

Entrée	Conditions	Rendement
1	1 éq. FeCl ₃ , CH ₂ Cl ₂ , t.a., air, 24 h	pas de conversion
2	AcOH, t.a., 24 h	pas de conversion
3	TFA, t.a., 24 h	pas de conversion
4	3 éq. TfOH, CH ₂ Cl ₂ , t.a., 24 h	28%
5	15 éq. TfOH, CH₂Cl₂, t.a., 24 h	93%

Ces conditions expérimentales ont été appliquées avec succès à la synthèse de **170** et **172** (Schéma 58) : d'excellents rendements en produits cyclisés sont observés.

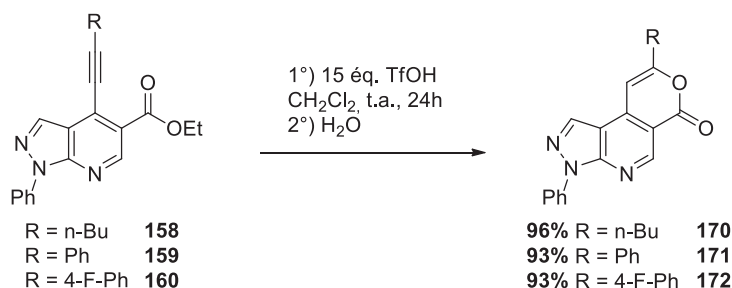


Schéma 58 : Cyclisation en une seule étape à partir des esters

Conformément aux observations de Tovar et Swager,²¹⁵ une intense fluorescence verte est observée lors de la première étape de la cyclisation, fluorescence caractéristique de l'intermédiaire pyrilium. Cette réaction passe probablement par l'activation de la triple liaison par un ion H⁺, suivie de la formation d'un éthoxyppyrylium. L'hydrolyse de ce pyrylium conduit finalement au produit pyranone.

Les méthodes de cyclisation par halogénéation sont beaucoup plus répandues. En effet, un équivalent d'ion halonium (Cl⁺, Br⁺, ou bien I⁺) permet d'induire la cyclisation d'alcynes, tout en introduisant un nouveau groupe, qui peut ensuite participer à de nouvelles réactions. Dans cette optique, la cyclisation induite par un atome d'iode a été étudiée, comme une alternative à la cyclisation à l'acide triflique. Yao et Larock²¹⁶ ont documenté la cyclisation de tels esters par

²¹⁶ Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (15), 5936–5942.

des agents d'iodation électrophile tels que I₂, ou ICl. Cependant, les différentes conditions expérimentales décrites n'ont pas permis d'accéder au produit **174** (Tableau 26).

Tableau 26 : Iodation cyclisante d'alcyne

Entrée	Conditions	Résultat
1	1 éq. I ₂ , CH ₂ Cl ₂ , t.a.	mélange complexe
2	1 ou 1.5 éq. ICl, CH ₂ Cl ₂ , t.a.	mélange complexe, non reproductible
3	1 éq. solution de Wijs : ICl/AcOH, t.a.	mélange complexe
4	NIS, CHCl ₃ , t.a.	mélange complexe

Les couplages de Sonogashira sur la position 4 des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines ont donc permis d'accéder à des structures plus complexes possédant un noyau pyrane accolé au motif pyrazolopyridine.

4.2.3. Couplages de Suzuki-Miyaura

4.2.3.1. Etat de l'art : la liaison C-Cl et le motif 4-chloropyridine

Parmi les différentes réactions de couplage citées précédemment, la réaction de Suzuki-Miyaura est la plus utilisée.²¹⁷ Utilisant un acide boronique comme partenaire nucléophile, son succès s'explique à la fois par leur très grande disponibilité commerciale, l'absence de toxicité, ainsi qu'une bonne tolérance à l'humidité ou l'oxygène. Les sous-produits contenant du bore peuvent de plus être facilement éliminés au cours du traitement de la réaction. De nombreux progrès ont été faits afin de disposer de protocoles les plus généraux et écologiques possibles, et utilisant la charge de palladium la plus faible possible. Ces avancées ont concerné les acides boroniques,²¹⁸ potentiellement remplacés par leurs esters, par les trifluoroborates,²¹⁹ ou bien par les esters de l'acide *N*-méthyliminodiacétique (MIDA).²²⁰ Cependant, l'essentiel des travaux de développement a concerné l'étude de ligands du palladium. Depuis les triarylphosphines utilisées dès le début de l'étude des réactions de Suzuki, d'autres ligands ont été étudiés, comme

²¹⁷ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95* (7), 2457–2483.

²¹⁸ Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (1), 412–443.

²¹⁹ Molander, G. A.; Canturk, B.; Kennedy, L. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (3), 973–980.

²²⁰ (a) Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (21), 6716–6717. (b) Gonzalez, J. A.; Ogba, O. M.; Morehouse, G. F.; Rosson, N.; Houk, K. N.; Leach, A. G.; Cheong, P. H.-Y.; Burke, M. D.; Lloyd-Jones, G. C. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 1–9.

les trialkylphosphines,²²¹ les biphényles de Buchwald,²²² mais également les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC).²²³ Cependant, toutes ces améliorations n'ont pas nécessairement été utilisées sur les molécules présentant un motif 4-chloropyridine. D'après la littérature, les molécules portant ce motif peuvent être couplées à des acides boroniques selon des conditions assez variées (Schéma 59).

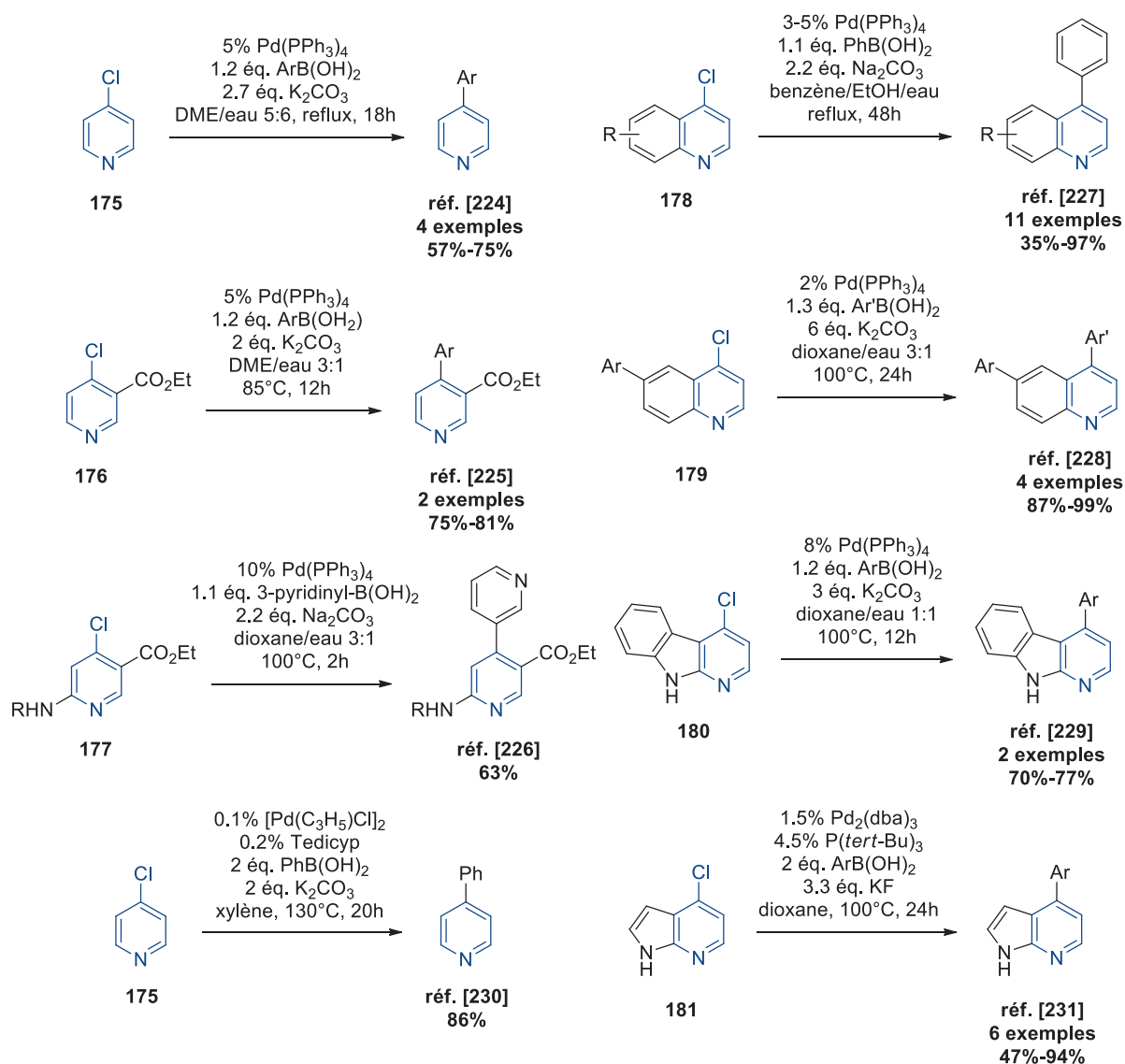


Schéma 59 : Couplages de Suzuki sur le motif 4-chloropyridine

²²¹ Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (24), 3387–3388.

²²² Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (11), 1461–1473.

²²³ (a) Böhm, V. P. W.; Gstöttmayr, C. W. K.; Weskamp, T.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *595* (2), 186–190. (b) Kuriyama, M.; Matsuo, S.; Shinozawa, M.; Onomura, O. *Org. Lett.* **2013**, *15* (11), 2716–2719 et références citées dans l'article.

Plusieurs auteurs ont décrit la fonctionnalisation de 4-chloropyridines telles que **175**,²²⁴ **176**,²²⁵ ou **177**²²⁶ avec le simple complexe de palladium Pd(PPh₃)₄ mais dans des solvants différents. Des molécules plus complexes possédant le noyau 4-chloropyridine **178**,²²⁷ **179**,²²⁸ et **180**²²⁹ ont également donné de très bons résultats avec le même complexe de palladium. Des ligands plus complexes tels que le Tedicyp,²³⁰ ou bien la tri-(*tert*-butyl)phosphine²³¹ permettent également de coupler les composés **175** et **181** avec de bons rendements, et avec des charges catalytiques en palladium plus faibles.

4.2.3.2. Pyrazolo[3,4-*b*]pyridines dans le couplage de Suzuki

Au vu du grand nombre d'exemples de réactions de couplage catalysées au Pd(PPh₃)₄ entre divers composés portant le motif 4-chloropyridine, il a été envisagé dans un premier temps d'exploiter un catalyseur ne faisant pas appel à des ligands phosphines, et qui soit plus stable que le Pd(PPh₃)₄. Le diacétate de (dicyclohexylamine)palladium, Pd(Cy₂NH)₂(OAc)₂ (abrégié DAPCy) répond à ces objectifs, et a donc été testé pour la réaction de couplage. Ce complexe peut facilement être synthétisé avec un rendement de 93% à partir d'un mélange stœchiométrique d'acétate de palladium et de dicyclohexylamine dans le dioxane, et a déjà été utilisé par Boykin *et al.* dans des couplages de Suzuki.²³² Ce catalyseur a donné de bons résultats avec le composé **32** (Schéma 60).

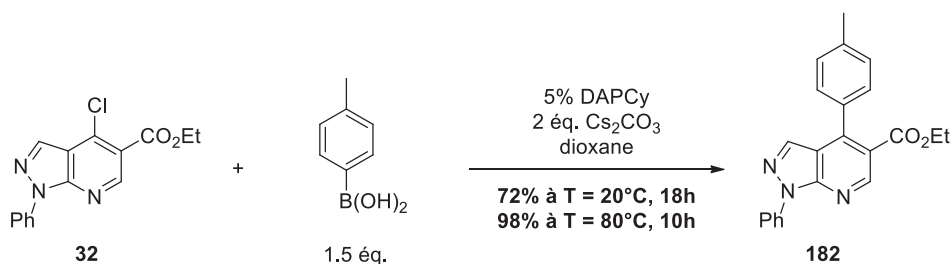


Schéma 60 : Réaction de Suzuki catalysée au DAPCy

Curieusement, la réaction nécessite une température moyenne (80°C), alors que les auteurs^{232b} obtenaient des conversions satisfaisantes à température ambiante avec les halogénures d'aryles activés. Néanmoins, le produit **182** est obtenu avec d'excellents rendements dans ces conditions, fournissant ainsi un jeu de conditions réactionnelles susceptibles de nous permettre d'accéder à une large variété de produits.

²²⁴ Lohse, O.; Thevenin, P.; Waldvogel, E. *Synlett* **1999**, 1, 45–48.

²²⁵ Zhu, J.; Ning, M.; Guo, C.; Zhang, L.; Pan, G.; Leng, Y.; Shen, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 55–68.

²²⁶ Yule, I. A.; Czaplewski, L. G.; Pommier, S.; Davies, D. T.; Narramore, S. K.; Fishwick, C. W. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 86, 31–38.

²²⁷ Ali, N. M.; McKillop, A.; Mitchell, M. B.; Rebelo, R. A.; Wallbank, P. J. *Tetrahedron* **1992**, 48 (37), 8117–8126.

²²⁸ Tsvetkov, A. V.; Latyshev, G. V.; Lukashev, N. V.; Beletskaya, I. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43 (40), 7267–7270.

²²⁹ Schneider, C.; Gueyrard, D.; Joseph, B.; Goekjian, P. G. *Tetrahedron* **2009**, 65 (27), 5427–5437.

²³⁰ Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687 (2), 327–336.

²³¹ Allegretti, M.; Arcadi, A.; Marinelli, F.; Nicolini, L. *Synlett* **2001**, 2 (5), 609–612.

²³² (a) Tao, B.; Boykin, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44 (43), 7993–7996. (b) Tao, B.; Boykin, D. W. *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (13), 4330–4335.

Cependant, au cours de l'étude des partenaires acides boroniques utilisables dans cette réaction de couplage, il a été remarqué une tolérance fonctionnelle du DAPCY extrêmement limitée (Schéma 61) :

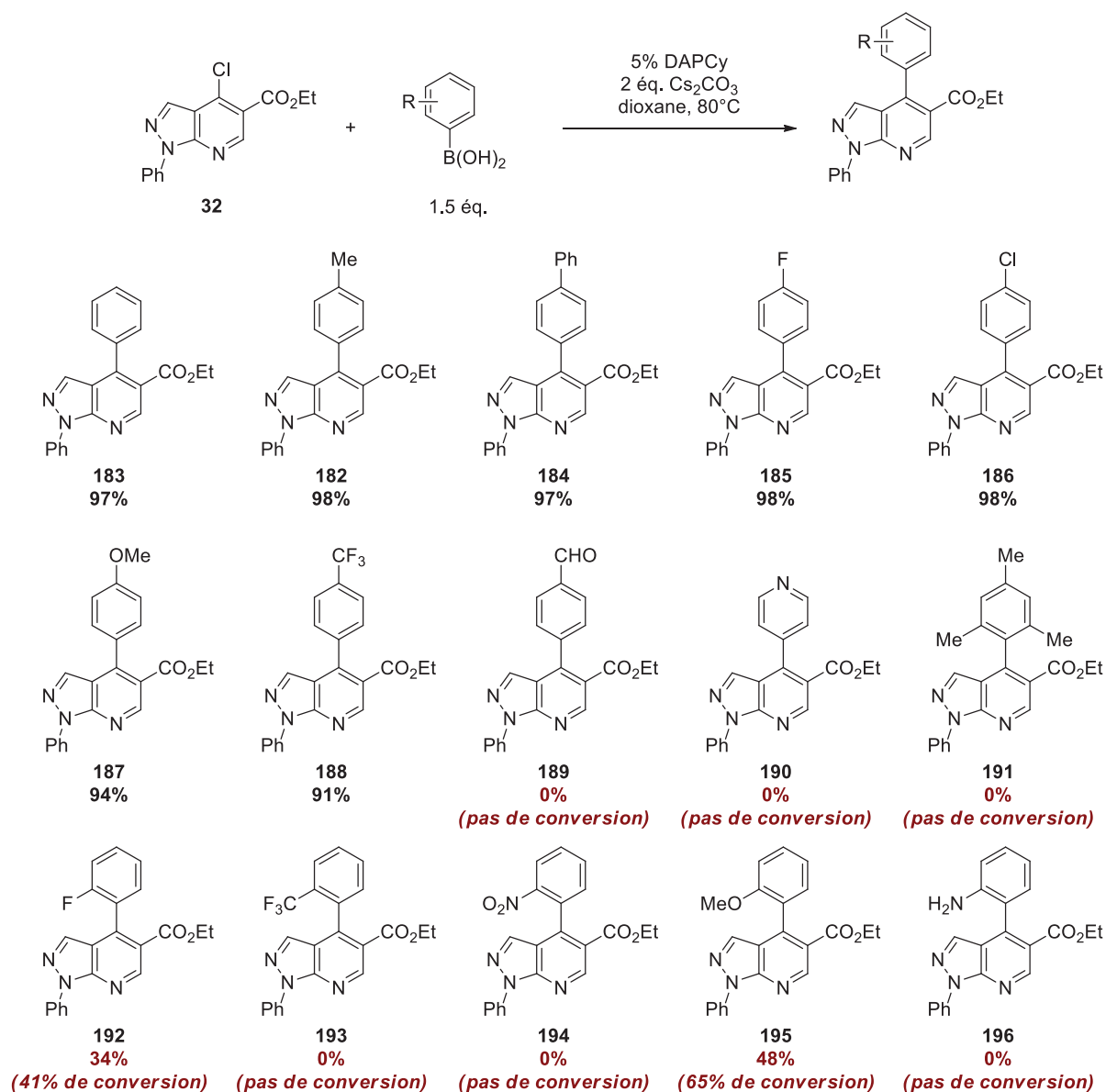


Schéma 61 : Compatibilité des acides boroniques avec le catalyseur DAPCy

Les acides boroniques présentant un groupement donneur, inactif, ou bien inductif attracteur participent à la réaction de couplage, en donnant d'excellents rendements en **182**, **183**, **184**, **185**, **186**, **187**, et **188**. En revanche, ces conditions expérimentales ne tolèrent pas du tout les groupements mésomères attracteurs tels que le formyl **189**, ou le pyridinyl **190**. L'encombrement stérique de la position ortho est également un facteur limitant du DAPCy : un atome de fluor ou un méthoxy limitent fortement la réaction, et les produits sont obtenus avec des rendements faibles de 34% en **192** et 48% en **195**. Dans le cas d'acides boroniques un peu plus encombrés, la réaction échoue complètement et les produits **191**, **193**, **194**, et **196** n'ont pas été détectés.

Afin de disposer d'une méthode la plus générale possible, une alternative au DAPCy a donc été reconsidérée. Malgré ses inconvénients, le Pd(PPh₃)₄ serait potentiellement un catalyseur plus général de cette réaction de couplage sur **32**, et un premier essai de réaction a été tenté en utilisant des conditions déjà décrites, avec le diméthoxyéthane (DME) comme solvant.^{224,225,233} Ce solvant avait permis d'augmenter la vitesse de réaction d'un facteur 40 par rapport aux conditions classiques benzène/eau, probablement grâce à l'effet chélate du DME sur les métaux alcalins.²³³ Malheureusement, ces conditions se sont avérées totalement inefficaces, menant même à une déhalogénéation complète pour former le produit **197** (Schéma 62).

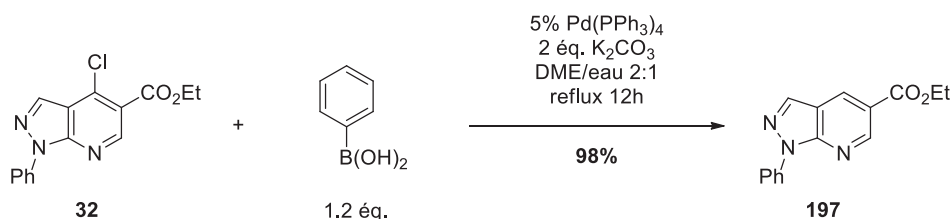


Schéma 62 : Conditions de Gronowitz pour le couplage de Suzuki-Miyaura

L'absence complète du produit de couplage dans ces conditions est un peu inhabituelle, et résulte soit de l'absence de transmétallation bore-palladium, soit de l'absence d'élimination réductrice. En revanche, l'étape d'addition oxydante sur le palladium a effectivement lieu : un autre mélange de solvant a donc été testé (toluène/éthanol/eau, utilisé classiquement par Suzuki pour la réaction de couplage, Entrée 1, Tableau 27) :

Tableau 27 : Importance du co-solvant alcoolique

Entrée	Palladium	Solvant R-OH	183	198
1	5%	EtOH	70%	29%
2	2%	EtOH	63%	3%
3	1%	EtOH	57%	4%
4	5%	<i>t</i>-BuOH	97%	-

Ces conditions avaient déjà été testées avec sur des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, avec des rendements proches (2 exemples, 77% - 84%).²³⁴ En cherchant à étudier cette réaction plus avant, un sous-produit, **198** a été détecté dans la réaction. Sa structure a été confirmée en le comparant à un échantillon préparé par S_NAr de l'éthylate de sodium sur **32**. Un substitut de

²³³ Gronowitz, S.; Bobosik, V.; Lawitz, K. *Chem. Scr.* **1984**, *23*, 120–122.

²³⁴ Jablonski, P.; Nettekoven, M.; Patiny-Adam, A.; Ratni, H.; Stadler, H. WO2011/131571, **2011**

l'éthanol moins nucléophile comme le *tert*-butanol a été testé et a donné d'excellents résultats. Dans ces conditions, aucune trace de S_NAr n'a pu être détectée.

Disposant d'un nouveau jeu de conditions réactionnelles, une large gamme d'acides boroniques a été testée de nouveau, menant à d'excellents résultats (Schéma 62). À la différence du DAPCy, le composé **32** donne d'excellents rendements dans la réaction de couplage avec ces conditions, pour obtenir une famille de composés, **182-190**, **192**, **193**, **195**, **199-210**. La substitution des acides boroniques utilisée n'a pas d'influence sur le rendement de la réaction, à l'exception des groupements très encombrants, tels que **193** (64%) qui porte un groupement CF₃, et **210** (46%) dont le cycle naphthyl entraîne une forte contrainte stérique, et le cas extrême de l'acide mésitylboronique, où le produit **191** n'a pas pu être obtenu. Mis à part ces deux composés, les 22 autres produits sont tous obtenus avec des rendements excellents compris entre 90% et 99%.

D'autres acides boroniques ont également été évalués dans cette réaction de couplage croisé. La réaction avec l'acide 4-bromophényl boronique permet de classer qualitativement la réactivité relative de la liaison C-Cl du composé **32**. Un mélange complexe de produits portant le noyau pyrazolopyridine est obtenu, preuve que l'ordre de réactivité est le suivant : C-Br ≈ C₃₂-Cl > C-Cl.

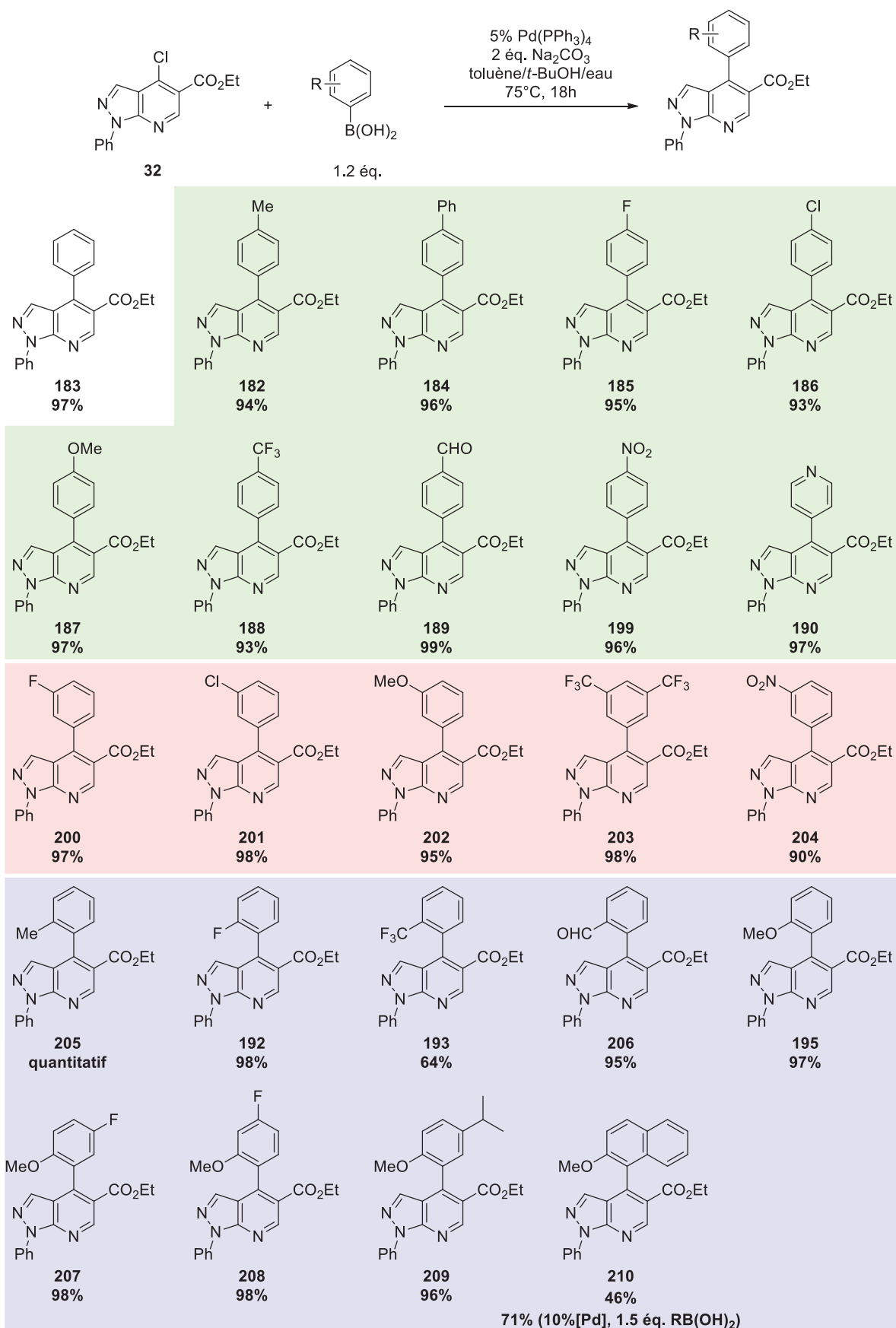
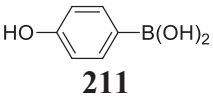
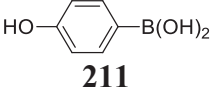
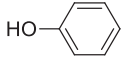
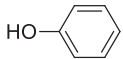
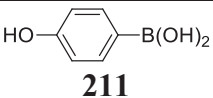


Schéma 63 : Acides boroniques dans la réaction de Suzuki

Curieusement, l'acide *para*-hydroxyphényl boronique **211** n'a pas réagi dans les conditions précédentes, et le produit de départ **32** est récupéré intact (Entrée 1, Tableau 28). Pourtant, son emploi est assez courant dans la littérature, mais généralement dans un solvant beaucoup plus polaire tel que le DMF, ou bien avec un agent de transfert de phase tel que le TBAB.

Tableau 28 : Cas particulier de l'acide 4-hydroxyphénylboronique **211**

Entrée	Nucléophile	Base	Additif	212	213
1	 211	Na ₂ CO ₃		-	-
2	 211	Na ₂ CO ₃	1 éq. TBAB	-	63%
3		Na ₂ CO ₃		-	-
4		Na ₂ CO ₃	1 éq. TBAB	-	93%
5	 211	Na ₂ HPO ₄	1 éq. TBAB	46%	-

Afin d'éviter un changement de solvant, l'additif TBAB a été testé dans la réaction de couplage, et un résultat inattendu a été observé : le seul produit isolable n'était pas **212** mais son isomère **213** (Entrée 2, Tableau 28), dont la structure a été confirmée par comparaison avec un échantillon de **213** préparé par réaction entre le phénolate de sodium et **32** dans le DMF. Ce résultat (Entrée 2) indique que *la S_NAr sur **32** est plus rapide que le couplage*.

Cette réaction de S_NAr a également lieu avec le phénol, mais seulement en présence de TBAB (Entrées 3 et 4, Tableau 28). Ce résultat suggère que les phénolates de sodium ne sont *solubles dans le toluène qu'en présence de TBAB*.

À priori, il n'est pas possible d'accélérer la réaction de couplage, mais il est possible de *ralentir la S_NAr*. Les ordres de grandeur des pK_A de l'acide 4-hydroxyphénylboronique **211** sont les suivants (Schéma 64) :

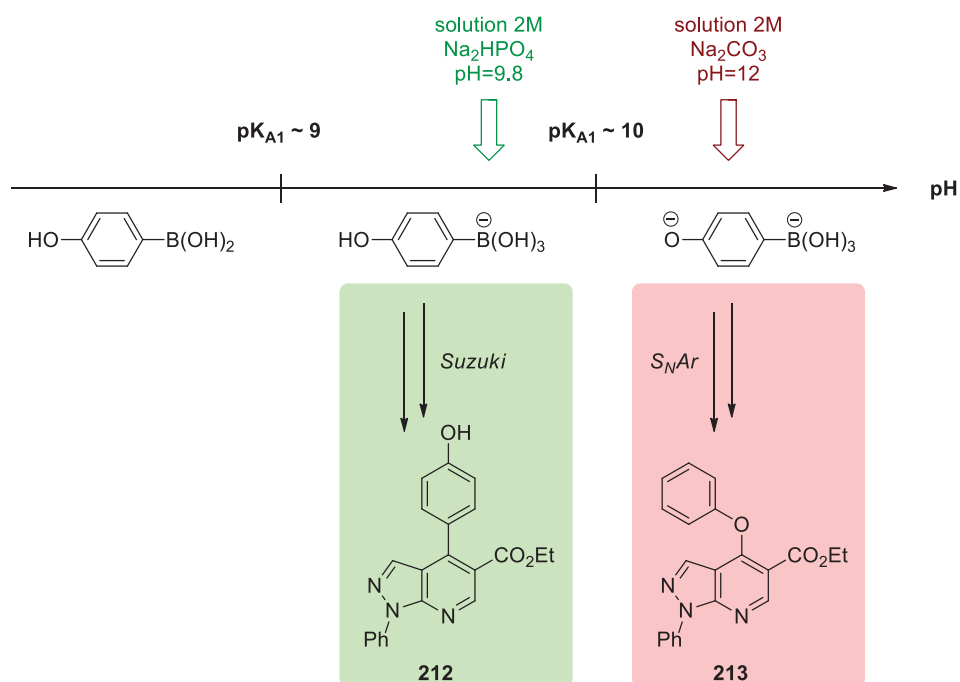


Schéma 64 : Ordres de grandeur des pK_A de l'acide 4-hydroxyphénylboronique **211**

En présence d'une base comme Na_2CO_3 , indispensable à la réaction de Suzuki-Miyaura, le phénolate se forme également à cause de la déprotonation de la fonction phénol de **211**. Or, en utilisant une base très légèrement plus faible que le carbonate de sodium, par exemple l'hydrogénophosphate de sodium Na_2HPO_4 ,²³⁵ la fonction phénol de **211** reste sous sa forme acide, et la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ est ralentie. L'utilisation de Na_2HPO_4 permet d'obtenir le produit avec un rendement de 46% et une conversion incomplète de 50% (Entrée 5, Tableau 28). La réaction est malheureusement devenue très lente, même après 18h. Cette optimisation n'a pas été poursuivie, mais il est possible que la réaction soit incomplète, soit à cause de la protodéborylation de l'acide boronique **211**, soit à cause de l'excès d'ion bromures (TBAB), qui empêche la formation de l'hydroxyde de palladium, indispensable à la réaction.

Un autre acide boronique, l'acide ortho-nitrophénylboronique **214** s'est également avéré être un très mauvais partenaire dans cette réaction de couplage. Plusieurs conditions de couplage décrites avec succès dans la littérature sur d'autres partenaires électrophiles^{236,237,238} n'ont pu donner le produit de couplage **194** (Tableau 29). Le groupement nitro est donc fortement désactivant quand il est placé en ortho, puisque les isomères méta-nitro **204** et para-nitro **199** ont pu être obtenus avec de bons rendements, respectivement 90% et 96%.

²³⁵ $\text{pK}_A(\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}) = 10.3$, $\text{pK}_A(\text{PO}_4^{3-}/\text{HPO}_4^{2-}) = 12.4$, et $\text{pK}_A(\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-) = 7.2$

²³⁶ Li, L.; Abraham, A. D.; Zhou, Q.; Ali, H.; O'Brien, J. V.; Hamill, B. D.; Arcaroli, J. J.; Messersmith, W. A.; LaBarbera, D. V. *Mar. Drugs* **2014**, *12* (9), 4833–4850.

²³⁷ Blair, A.; Stevenson, L.; Dewar, D.; Pimlott, S. L.; Sutherland, A. *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4* (11), 1461–1466.

²³⁸ Franc, C.; Denonne, F.; Cuisinier, C.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (24), 4555–4558.

Tableau 29 : Essais de couplage avec l'acide ortho-nitrophénylboronique **214**

Entrée	Conditions	Référence	Résultat
1	5% DAPCy 1.5 éq. 214 2 éq. Cs ₂ CO ₃ dioxane, 80°C, 5h	-	aucune conversion
2	5% Pd(PPh ₃) ₄ 1.2 éq. 214 2 éq. Na ₂ CO ₃ toluène/EtOH/eau, 75°C, 18h	-	50% déhalogénéation
3	10% Pd(PPh ₃) ₄ 2 éq. 214 5 éq. Cs ₂ CO ₃ dioxane, 80°C, 72h	236	aucune conversion
4	10% Pd(PPh ₃) ₄ 2 éq. 214 2 éq. Cs ₂ CO ₃ DMF, 120°C, 5h	237	dégradation
5	10% Pd(dppf)Cl ₂ 1.5 éq. 214 1.5 éq. Ba(OH) ₂ DMF/eau, 80°C, 72h	238	dégradation

Ne parvenant pas à coupler cet acide ortho-nitrophénylboronique, le couplage de Negishi en présence d'un organozincique a été exploré comme alternative. Des rendements très satisfaisants sont obtenus, dans des conditions réactionnelles plus douces, à température ambiante (Schéma 65). La présence d'un groupement ortho méthoxy est très bien tolérée.

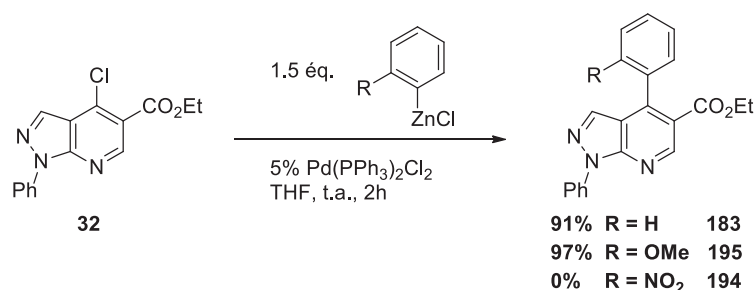


Schéma 65 : Réaction de Negishi

Cependant, le chlorure d'orthonitrophényl zinc n'a pas pu être préparé. L'échange halogène-métal avec du *n*-butyllithium ou bien du bromure de phénylmagnésium a bien lieu à

-78°C, mais l'organométallique se dégrade lors du retour à température ambiante. Généralement, cet organométallique est préparé à très basse température et l'électrophile ajouté également à basse température (-78°C ou -100°C).²³⁹ Cette faible stabilité de l'ortho-nitrophényl magnésium a déjà été relevée par certains auteurs,²⁴⁰ qui notaient que cet organométallique n'est pas stable au dessus de -40°C. A plus haute température, la formation de benzyne est peut-être une explication à cette faible stabilité, et cette voie de synthèse n'a pas été poursuivie.

4.2.3.3. Vers des structures tétracycliques : réactions tandems ou successives

Des composés présentant une sous-structure pyranopyrazolopyridine ont déjà été obtenus par fonctionnalisation des positions 4 et 5 des pyrazolopyridines (Paragraphe 4.2.2.3). Dans la continuité de cette approche synthétique, la préparation des composés tétracycliques **215** et **216** peut être conçue suivant deux approches, en deux étapes ou « *one-pot* » (Schéma 66).

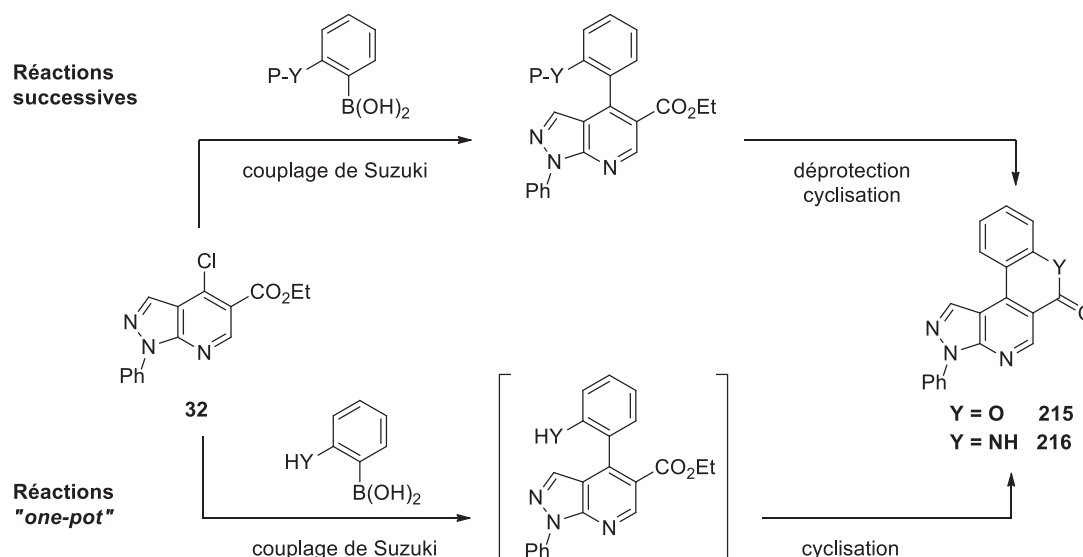


Schéma 66 : Objectifs synthétiques (*P* = groupe protecteur et *Y* = NH ou O)

Une cyclisation des produits de couplage de Suzuki portant un groupe nucléophile protégé en ortho de la fonction acide boronique constituerait une méthode intéressante de construction de structures tétracycliques complexes. Une seconde possibilité, consisterait à étudier la transformation « *one-pot* » couplage croisé / cyclisation, en utilisant un acide boronique non protégé.

Dans le cas des composés présentant le même noyau chroméno[4,3-*d*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6(3*H*)-one **215**, seuls quelques auteurs décrivent leur préparation, mais la

²³⁹ Sokeirik, Y. S.; Sato, K.; Omote, M.; Ando, A.; Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (16), 2821–2824.

²⁴⁰ Collibee, S. E.; Yu, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (26), 4453–4455.

rétrosynthèse couramment utilisée passe par la formation d'une chromènone²⁴¹ (Schéma 67). La préparation envisagée ici constituerait donc une alternative intéressante à cette rétrosynthèse.

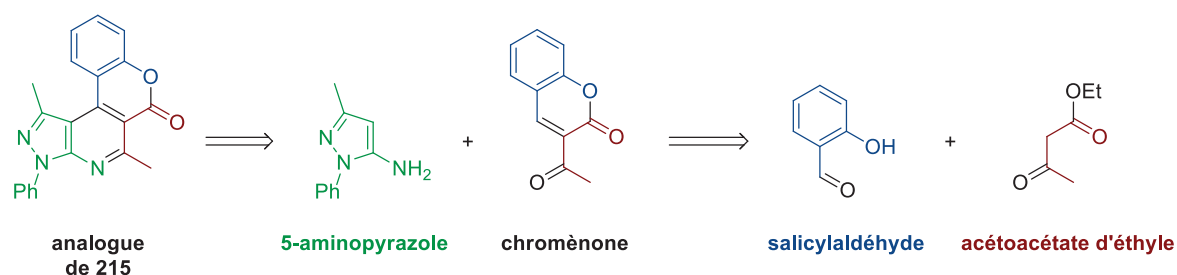


Schéma 67 : Rétrosynthèse classique des analogues de **215**

Cette préparation de **215** par réaction tandem de couplage croisé / cyclisation a donc été tentée entre **32** et l'acide ortho-hydroxyphénylboronique **217** dans les conditions développées précédemment. Le seul produit isolé du brut réactionnel est bien le composé tétracyclique **215**, obtenu avec un excellent rendement de 83% (Schéma 68).

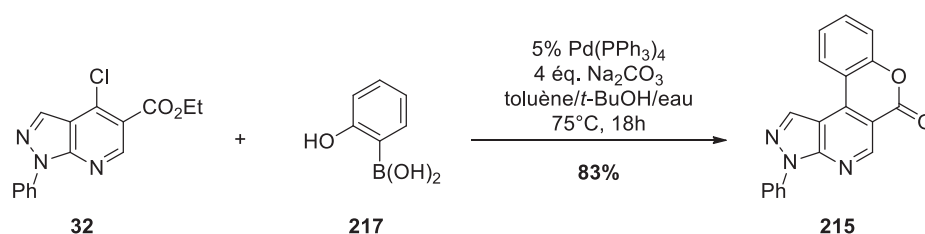


Schéma 68 : Préparation « one-pot » du composé **215**

L'isolation de **215** est particulièrement aisée, puisque sa très faible solubilité dans les solvants organiques usuels permet de le séparer par simple trituration dans le dichlorométhane. Cette réaction a pour mécanisme une réaction de couplage suivi d'une lactonisation qui conduit au produit **215**. Cette hypothèse a été vérifiée en remplaçant l'acide boronique **217** par du phénol : aucune trace de transestérification du substrat **32** n'a été observée dans les mêmes conditions. Cependant, ce résultat soulève une question fondamentale : comment se fait-il que le comportement chimique des acides ortho (**217**) et para (**211**) hydroxyphénylboroniques soit aussi différent ? Dans les mêmes conditions, l'acide **211** ne réagissait pas (cf. Tableau 28, page 116). Une analogie avec les acides 2 et 4 hydroxyphénylbenzoïques peut être faite. En effet, les pK_A tabulés pour ces deux espèces sont fortement impactés par la liaison hydrogène intramoléculaire entre la fonction phénol et l'acide carboxylique. Il en résulte que seules les bases très fortes peuvent former l'espèce dianionique (Schéma 69). On suppose que le même phénomène existe également pour les acides boroniques correspondants, ce qui expliquerait l'absence de S_NAr sur la liaison C-Cl de **32** puisque la fonction phénol du composé **217** ne peut

²⁴¹ (a) Svetlik, J.; Veizerová, L.; Mayer, T. U.; Catarinella, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (14), 4073–4076. (b) Frolova, L. V.; Malik, I.; Uglinskii, P. Y.; Rogelj, S.; Kornienko, A.; Magedov, I. V. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (49), 6643–6645. (c) Chen, J.; Liu, W.; Ma, J.; Xu, H.; Wu, J.; Tang, X.; Fan, Z.; Wang, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (7), 3475–3482. (d) Liu, X.-C.; Lin, W.; Wang, H.-Y.; Huang, Z.-B.; Shi, D.-Q. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51* (4), 1036–1044. (e) Shi, D.; Lin, W.; Zheng, Y.; Wang, Y. *Heterocycles* **2016**, *92* (12), 2235–2237.

pas être déprotonnée par le carbonate de sodium. Sur la base des données des acides carboxyliques, la même conclusion peut être également apportée sur les acides boroniques correspondants.

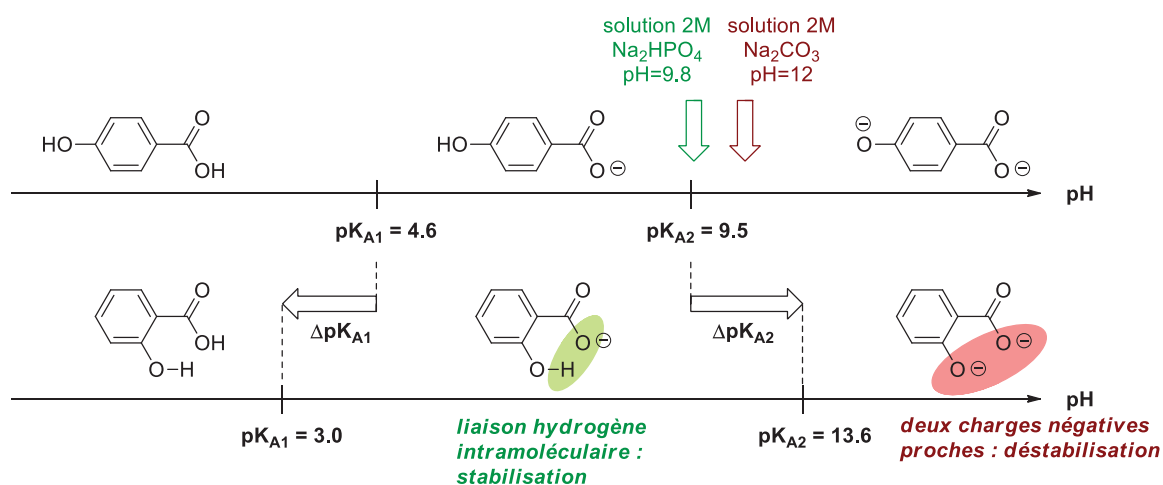


Schéma 69 : Diagrammes de prédominance des acides o/p hydroxybenzoïques

Bien que cette réaction soit extrêmement utile pour préparer le composé **215**, les analogues de l'acide boronique **217** sont peu accessibles commercialement, ce qui diminue la portée synthétique de cette application. En revanche, de très nombreux acides ortho-méthoxyphénylboroniques sont commerciaux, et ont pu être couplés avec succès sur le composé **32**. Par la suite, la déprotection d'un éther de phénol peut être envisagé dans des conditions classiques utilisant du tribromure de bore BBr_3 : les produits **207-210** pourraient donc être déméthylés puis lactonisés. En effet, des transformations similaires ont déjà été décrites dans la littérature (Schéma 70).²⁴²

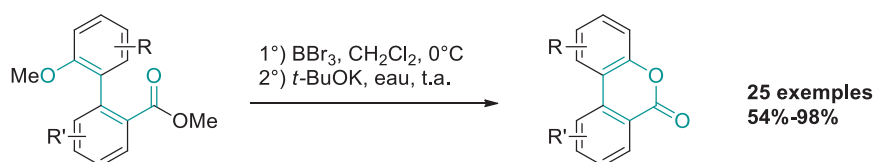


Schéma 70 : Formation du noyau pyranone par déméthylation cyclisante

D'autres exemples de cyclisations utilisant du tribromure de bore ont été décrits pour la préparation de chromèn-2-ones,²⁴³ ou d'autres benzochroménones plus complexes.^{244,245} Ainsi, en présence de 4 équivalents de BBr_3 dans le dichlorométhane à température ambiante, les produits de couplage de Suzuki **195**, **207-210** ont été convertis en produits tétracycliques **215**, **218-221** avec des rendements modestes à bons (Tableau 30).

²⁴² Hussain, I.; Nguyen, V. T. H.; Yawer, M. A.; Dang, T. T.; Fischer, C.; Reinke, H.; Langer, P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (16), 6255–6258.

²⁴³ Dubuffet, T.; Loutz, A.; Lavielle, G. *Synth. Commun.* **1999**, *29* (6), 929–936.

²⁴⁴ Carlson, E. J.; Riel, A. M. S.; Dahl, B. J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (46), 6245–6249.

²⁴⁵ Dressler, J. J.; Miller, S. A.; Meeuwssen, B. T.; Riel, A. M. S.; Dahl, B. J. *Tetrahedron* **2015**, *71* (2), 283–292.

Tableau 30 : Cyclisation au BBr_3 sur les pyrazolopyridines

Entrée	Substrat	Structure	Rendement
<p>1°) 4 éq. BBr_3, CH_2Cl_2, t.a. 2°) H_2O, t.a. éventuellement : 3°) toluène, Dean-Stark, reflux</p>			
	195, 207-210		215, 218-221
1	195		86%
2	207		94%
3	208		53% (55%)*
4	209		83%
5	210		42% (64%)*

* : avec Dean-Stark (étape 3)

Les produits **215**, **218** et **220** ont été obtenus avec des rendements très satisfaisants, la cyclisation ayant lieu spontanément au cours de la procédure de déméthylation. En revanche, les composés **208** et **210** n'ont fourni les produits **219** et **221** qu'avec de faibles rendements. La déprotection a bien lieu, menant à une conversion complète des substrats : en revanche, la cyclisation n'a lieu que partiellement. L'utilisation d'un dispositif de distillation azéotropique, pour favoriser l'estérification intramoléculaire n'a pas permis d'améliorer significativement les rendements. Dans le cas de **221**, l'encombrement rend probablement la cyclisation difficile, et

dans le cas de **219**, le fluor en position méta abaisse probablement la nucléophilie de la fonction phénol ($\sigma_m(\text{F}) = +0,34$, et $\sigma_p(\text{F}) = +0,15$ avec une constante de Hammett ρ négative).²⁴⁶

Afin d'obtenir les analogues azotés de **215**, tels que **216**, la même stratégie de synthèse a été envisagée. Il existe quelques exemples dans la littérature de composés présentant le même noyau benzo[*c*]pyrazolo[4,3-*f*][2,7]naphthyridin-6(7*H*)-one que **216** dans des brevets,²⁴⁷ qui proposent deux voies de synthèse (Schéma 71). Le cycle pyridinone est construit soit par hydrolyse partielle de la fonction nitrile suivie d'une substitution nucléophile aromatique intramoléculaire de **222** en **223**, soit par réduction de la fonction nitro de **224** suivie d'une lactamisation pour donner **225**. Dans les deux cas, les rendements n'excèdent pas 60%. De plus, les auteurs construisent leurs composés 4-aryl-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines par synthèse de Hantzsch sur un arylcarbaldéhyde, suivi d'une condensation avec de l'hydrazine pour former le cycle pyrazole, une approche synthétique complètement différente de la fonctionnalisation de **32** par couplage de Suzuki avec des acides phénylboroniques.

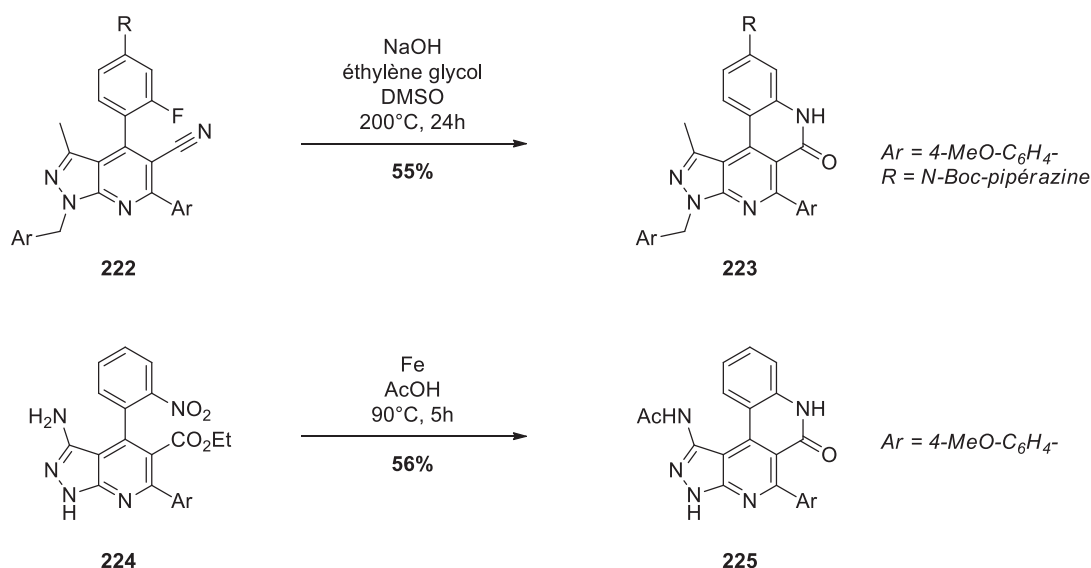


Schéma 71 : Construction de motifs analogues à **216**

Etant donné que le composé ortho-nitro **194** n'a pu être préparé, la méthode de transformation du composé **224** en **225** n'a pas pu être testée sur **194**. A sa place, l'utilisation d'acide ortho-aminophénylboronique **226** dans les conditions de couplage croisé avec **32** a conduit à la formation quantitative du produit **216** (Schéma 72). Les propriétés physiques de **216** sont très similaires à celles de son analogue oxygéné **215**, avec en particulier une très faible solubilité dans les solvants organiques usuels, permettant une séparation aisée par trituration.

²⁴⁶ Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91* (2), 165–195.

²⁴⁷ Rabot, R.; Bedjeguel, K.; Kaloun, E. B.; Schmitt, P.; Rahier, N.; Mayer, P.; Fournier, E. WO2012/140114, **2012**.

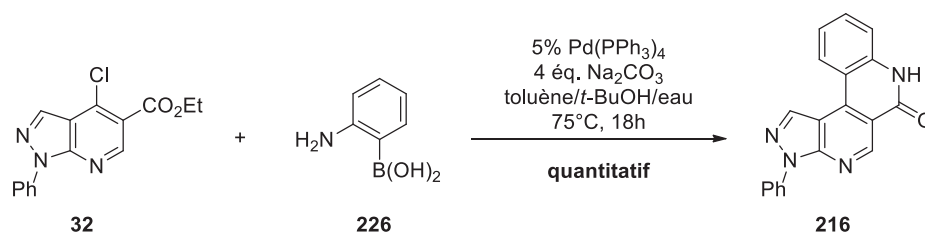


Schéma 72 : Préparation « one-pot » du composé **216**

La réaction tandem de formation de **216** suit le même mécanisme que la réaction de formation de son analogue chroménone **215** (Schéma 68). En effet, lorsque l'aniline est utilisée dans les mêmes conditions à la place de l'acide boronique **226**, aucune trace d'amide n'est observée. Un mélange constitué de 8% de produit de déhalogénéation **197** et de 81% de produit de S_NAr par l'aniline sur **32** est obtenu : la première étape de formation de **216** est donc la réaction de couplage, suivie d'une lactamisation.

Malheureusement, les mêmes limitations que pour la synthèse de **215** s'appliquent à cette méthode : **226** est le seul acide boronique commercial présentant une fonction amine en position ortho. Néanmoins, les analogues de **226** peuvent être préparés de plusieurs manières (Schéma 73) : par exemple, un échange halogène-métal avec de l'ortho-iodonitrobenzène suivi d'une borylation²⁴⁰ permet d'obtenir l'acide boronique **214**, qui est réduit²⁴⁸ en amine **226**. Des méthodes élégantes et plus directes existent pour l'ortho borylation directe d'anilines par le pinacolborane, et des dérivés de **227** peuvent être obtenus par catalyse au palladium²⁴⁹ ou bien à l'iridium.²⁵⁰ Cependant, la méthode la plus rapide et abordable est simplement l'ortho lithiation directe d'anilines protégées par un groupement Boc²⁵¹ permettant de préparer directement l'acide boronique **229** à partir de **228**.

La préparation d'analogues de **229** a donc été réalisée, très simplement à partir d'anilines (Tableau 31). Les produits protégés par un groupement Boc **228**, **230-235** sont obtenus avec des rendements satisfaisants. En revanche, la 2-chloroaniline ne réagit pas dans les conditions standards, et nécessite l'utilisation de conditions particulières.²⁵²

²⁴⁸ Groziak, M.; Ganguly, A.; Robinson, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 3124–3130.

²⁴⁹ Zhou, F.; Driver, T. G. *Org. Lett.* **2014**, 16 (11), 2916–2919.

²⁵⁰ Preshlock, S. M.; Plattner, D. L.; Malignes, P.; Krska, S.; Maleczka, R. E.; Smith, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (49), 12915–12919.

²⁵¹ Baechler, S. A.; Fehr, M.; Habermeyer, M.; Hofmann, A.; Merz, K. H.; Fiebig, H. H.; Marko, D.; Eisenbrand, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21 (3), 814–823.

²⁵² Darnbrough, S.; Mervic, M.; Condon, S. M.; Burns, C. J. *Synth. Commun.* **2001**, 31 (21), 3273–3280.

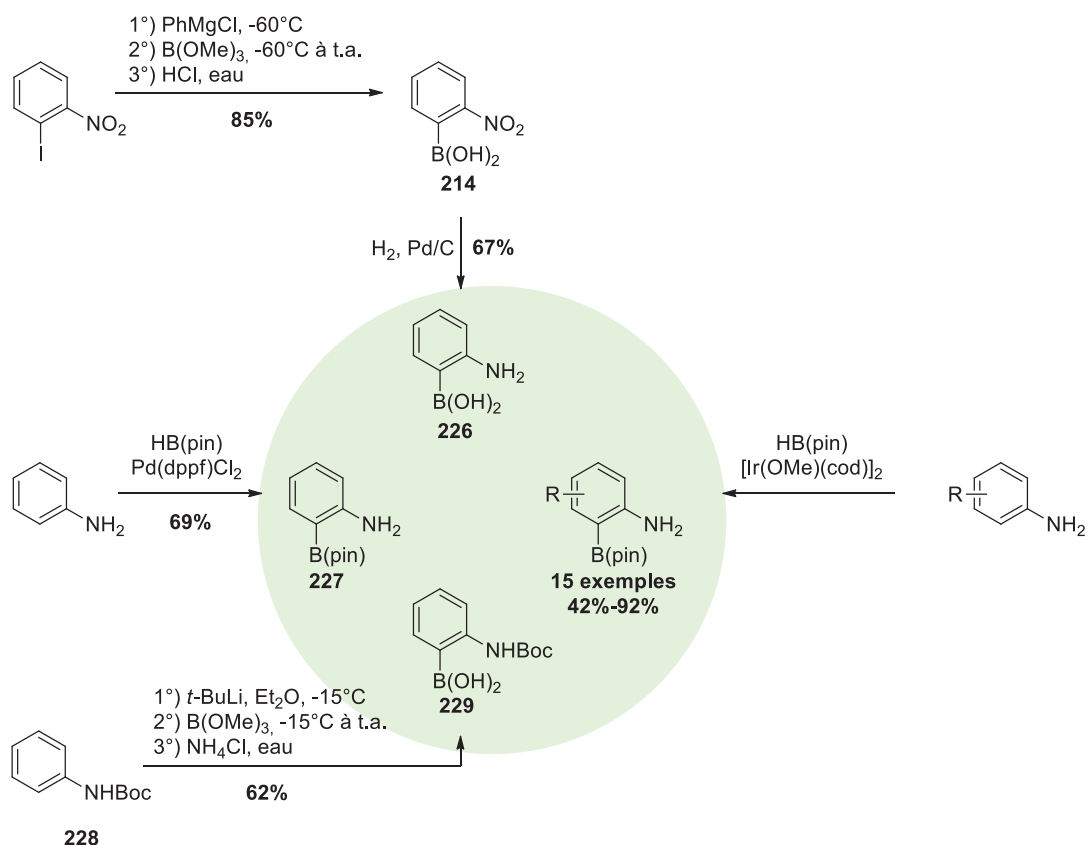


Schéma 73 : Préparation d'analogues de l'acide ortho-aminophénylboronique **226**

Tableau 31 : Préparation d'acides ortho-N-Boc-aminophénylboroniques

$\text{Boc}_2\text{O, THF, t.a.}$

$\text{1}^\circ \text{ 2.5 éq. } t\text{-BuLi, Et}_2\text{O, } -15^\circ\text{C}$
 $\text{2}^\circ \text{ B(OMe)}_3, -15^\circ\text{C à t.a.}$
 $\text{3}^\circ \text{ NH}_4\text{Cl}$

228, 230-236

229, 237-242

Entrée	R =	Boc-aniline	Rendement	Acide	Rendement
1	-	228	quantitatif	229	67%
2	4-F	230	97%	237	55%
3	4-Cl	231	98%	238	62%
4	4-Me	232	quantitatif	239	63%
5	4-OMe	233	quantitatif	240	46%
6	3-F	234	83%		-
7	3-Me	235	quantitatif*	241	32%
8	2-Cl	236	92%†	242	27%

* : solvant : tert-BuOH. † : 3 équivalents Boc₂O puis monodéprotection.

L'ortho-lithiation des *N*-Boc anilines est une procédure assez générale, mais très sensible aux paramètres réactionnels. En particulier, Stanetti *et al.*²⁵³ ont étudié l'impact des paramètres tels que le solvant, la concentration et la température sur le rendement. Des températures assez élevées pour une réaction d'ortho-lithiation (-10°C), et l'utilisation d'éther diéthylique sont cruciaux, car cette réaction est assez lente et le THF se dégraderait rapidement dans ces conditions. Après hydrolyse et chromatographie, les acides boroniques **229**, **237-242** sont isolés avec des rendements moyens de 27% à 67%, souvent sous forme de mélange d'acides boroniques et des boroxines correspondants. Cette réaction supporte les groupements ortho-directeurs faibles tels que le méthoxy, le fluor ou bien le chlore. Cette méthode de préparation a également une excellente régiosélectivité dans le cas des anilines non symétriques telle que la 3-méthyl-*N*-Boc-aniline **235**, l'encombrement stérique du méthyl entraînant la lithiation exclusive sur la position 6. En revanche, la 3-fluoro-*N*-Boc-aniline **234** n'a pas montré la même réactivité (Schéma 74).

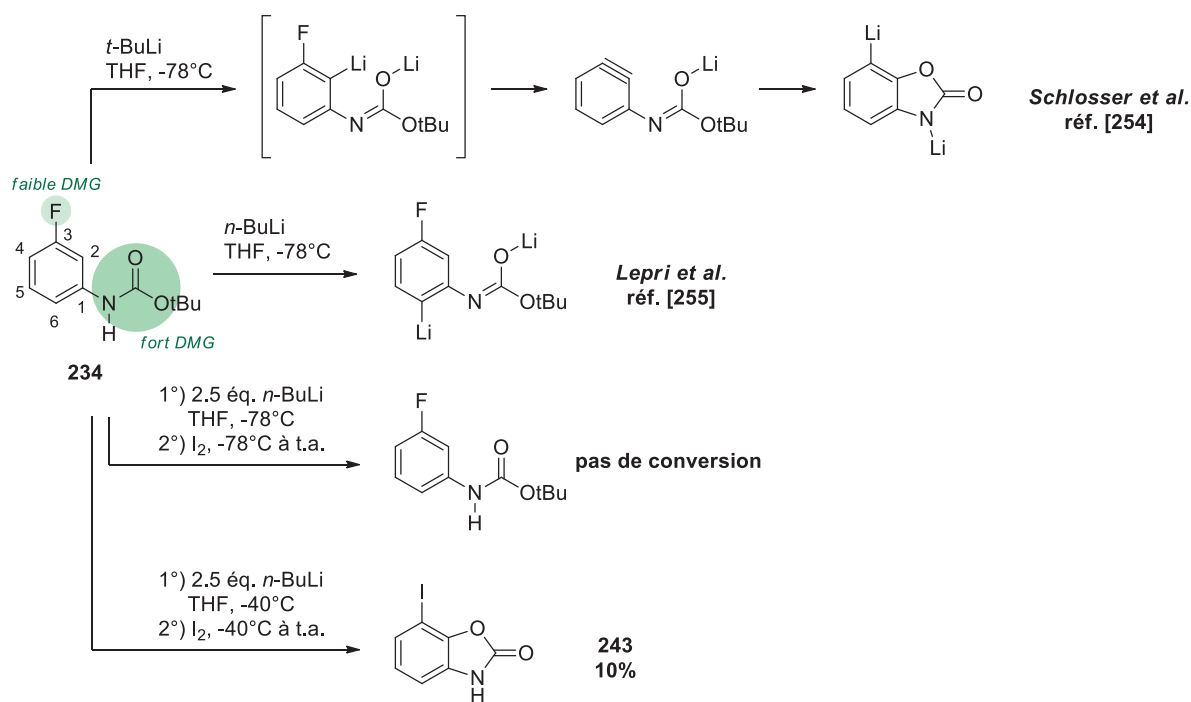


Schéma 74 : Régiosélectivité 2 ou 6 de la lithiation de la 3-fluoroaniline **234** (DMG = groupe ortho-directeur)

Deux régiosélectivités différentes pour la lithiation de **234** ont été décrites : Schlosser *et al.* ont relevé que la dilithiation de **234** avait lieu avec le *tert*-BuLi, mais que l'espèce obtenue éliminait un équivalent de LiF pour former le benzyne, puis la benzo-oxazolone.²⁵⁴ En revanche, Lepri *et al.* ont pu observer la lithiation en position 6 avec du *n*-BuLi.²⁵⁵ En reproduisant les conditions décrites dans la littérature et en utilisant le diiode pour traiter le

²⁵³ Stanetty, P.; Koller, H.; Mihovilovic, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (25), 6833–6837.

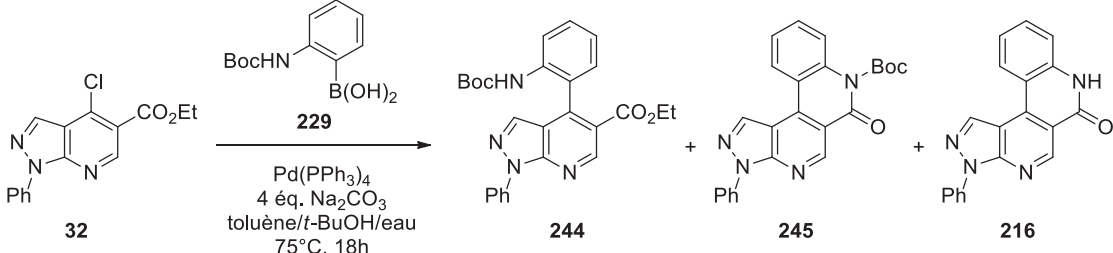
²⁵⁴ Takagishi, S.; Katsoulos, G.; Schlosser, M. *Synlett* **1992**, 1992 (4), 360–362.

²⁵⁵ Palmerini, C. A.; Tartacca, F.; Mazzoni, M.; Granieri, L.; Goracci, L.; Scrascia, A.; Lepri, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 403–412.

lithien, aucune conversion n'a été observée. Le même essai réalisé à -40°C n'a permis d'observer qu'une faible conversion en produit benzo-oxazolone de Schlosser, et les essais n'ont pas été poursuivis.

La réaction de couplage avec les 7 acides ortho *N*-Boc-aminophénylboroniques sur le substrat chloré **32** a donc été évaluée (Tableau 32). Un mélange de trois produits est obtenu : le produit de couplage **244**, le produit de couplage cyclisé protégé **245**, et enfin le produit cible déprotégé **216**. Aucune trace de produit ouvert sans Boc n'est observé puisqu'il cyclise spontanément en **216** comme lors de la réaction « one-pot » (Schéma 72).

Tableau 32 : Couplage croisé entre **32** et **229**



Entrée	229	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	32	244	245	216
1	1,2 éq.	5%	22%	33%	45%	-
2	1,2 éq.	7%	20%	60%	20%	-
3	1,2 éq.	10%	18%	53%	29%	-
4	1,5 éq.	5%	n.d.	58%	36%	6%
5	1,5 éq.	7%	n.d.	66%	28%	6%
6	1,5 éq.	10%	n.d.	80%	12%	8%

Rendements RMN

Lorsque la réaction de couplage de Suzuki est conduite avec 1,2 équivalent de **229**, la conversion de **32** est incomplète (Entrées 1, 2, et 3), même avec une charge catalytique en palladium plus élevée. L'utilisation de 1,5 équivalents d'acide **229** a donc été essayée (Entrées 4, 5, et 6). Une conversion complète de **32** est alors observée, sans qu'une augmentation de la charge de palladium soit nécessaire : les conditions 1,5 éq./5% Pd sont retenues pour le couplage des acides boroniques analogues à **229**. Dans tous les cas, un mélange de proportions variables en **244**, **245** et **216** difficile à séparer est obtenu. Comme les produits **244** et **245** n'ont pas d'intérêt à être isolés, il a été choisi de convertir directement le mélange **244** et **245** en composé cible **216** (Tableau 33). L'utilisation de l'acide trifluoroacétique a déjà été décrite pour cycliser des naphthyridinones, par exemple par Delfourne *et al.*,²⁵⁶ et ces conditions ont été testées avec succès sur le mélange de produits **244/245** obtenu au cours de la transformation

²⁵⁶ Bijeire, L.; Legentil, L.; Bastide, J.; Darro, F.; Rochart, C.; Delfourne, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2004 (9), 1891–1893.

précédente. Après la réaction de couplage, le brut est traité afin d'isoler le mélange de pyrazolopyridines, et directement réengagé dans l'étape de cyclisation au TFA.

Le produit **216**, déjà obtenu quantitativement par couplage avec l'acide ortho-aminophénylboronique, peut être préparé par cette méthode avec un rendement isolé de 71% sur deux étapes. De la même manière, les produits **246**, **247**, **248**, et **249**, substitués en position 10 sont obtenus avec des rendements analogues, compris entre 71% et 78%. En revanche, le produit 9-méthyle **250** est obtenu avec un rendement plus faible de 51%. Ce phénomène était déjà observé au cours de la cyclisation des chroménones (produits **218** et **219**, Tableau 30, page 122). Il est possible que la constante de Hammett²⁴⁶ plus élevée d'un méthyle en méta ($\sigma_m(\text{Me}) = -0,07$) que celle d'un méthyle en para ($\sigma_p(\text{Me}) = -0,17$) justifie la différence de rendement entre **250** et **248**, sans pour autant qu'une tendance générale puisse être identifiée parmi tous les résultats. L'échec de la préparation d'un acide boronique portant un fluor en position méta (cf. Schéma 74, page 126) empêche une analyse plus fine de l'influence des substituants en position 8 et 9 sur l'étape de cyclisation. Enfin le produit **254** n'a pas pu être obtenu par cette réaction.

Tableau 33 : Réactions successives de couplage et de cyclisation avec des acides boroniques substitués

Entrée	Acide boronique	Produit tétracyclique	Rendement
<p> </p> <p> 32 + 229, 237-242 → 216, 246-251 </p>			
1	229	216	71%
2	237	246	77%
3	238	247	71%
4	239	248	73%
5	240	249	78%
6	241	250	51%
7	242	251	n.d.

Une méthode efficace d'accès à des naphthyridinones a ainsi été développée, et complète un jeu de méthodes conçues pour enrichir les structures présentant un noyau pyrazolo[3,4-*b*]pyridine. Par l'intermédiaire de réactions catalysées au palladium, des structures plus complexes peuvent être préparées, en particulier en impliquant la fonction ester en position 5 : à partir du composé **32**, il a été possible de préparer 50 composés fonctionnalisés en positions 4 ou 5 (Schéma 75).

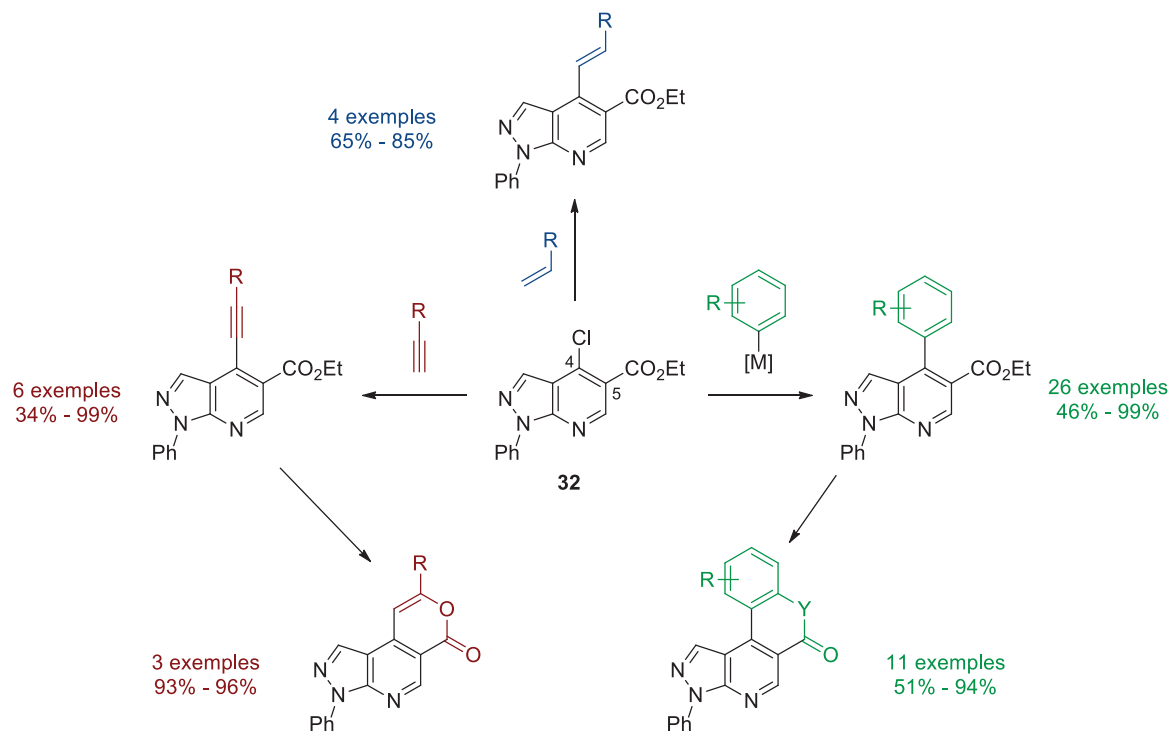


Schéma 75 : Bilan des réactions de couplage à partir de **32**

4.3. Fonctionnalisation de la position 5 par couplage croisé décarboxylant

À la différence des couplages croisés classiques décrits dans les paragraphes précédents, les couplages croisés décarboxylants n'ont pris leur essor que depuis une dizaine d'années. Les travaux initiaux de Gooßen *et al.*²⁵⁷ décrivent la réaction entre l'acide ortho-nitrobenzoïque **252** et une large gamme de bromoarènes (Schéma 76). D'excellents rendements sont obtenus avec des quantités catalytiques d'un système bimétallique cuivre/palladium ou argent/palladium. La réaction de décarboxylation au cuivre des acides carboxyliques aromatiques, connue depuis plusieurs décennies,²⁵⁸ est exploitée dans une réaction de couplage croisé : l'intermédiaire organocuvreur est utilisé comme nucléophile dans un couplage au palladium. Cette réaction présente l'avantage de créer une liaison C-C à partir de l'une des fonctions organiques les plus répandues, un acide carboxylique. De plus, les réactions de couplage croisé génèrent souvent des sous-produits (des sels de bore, d'étain, de magnésium, de zinc, de lithium, etc.) qui sont parfois difficiles à éliminer, alors que le seul sous-produit formé par cette réaction est du CO₂. Ceci explique l'engouement qui a entouré le développement de cette réaction, comme une alternative éco-compatible aux réactions de couplage classiques déjà décrites.

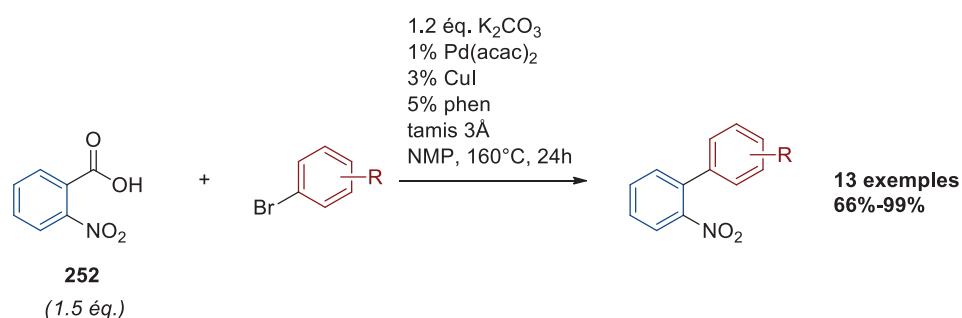


Schéma 76 : Premier couplage croisé décarboxylant

Le mécanisme de cette réaction (Schéma 77) combine deux cycles catalytiques : un cycle catalytique au cuivre (ou à l'argent), et un cycle au palladium.²⁵⁹ Généralement, le sel de cuivre (**A**) (le plus souvent du Cu^(I)) échange son anion avec le substrat carboxylate pour former un carboxylate de cuivre (**B**). Celui-ci subit une décarboxylation pour former l'arylcuivreux (**C**) en libérant du CO₂. Cette transformation irréversible est l'une des deux étapes cinétiquement déterminantes. Ce nucléophile (**C**) peut alors subir deux transformations : l'arylcuivreux peut s'hydrolyser et donner le produit de protodécarboxylation, ou bien il peut réaliser une réaction de transmétallation avec un complexe de palladium (**E**) pour libérer le sel de cuivre (**A**), qui rentre ainsi dans son cycle catalytique. Parallèlement à ce premier cycle catalytique, le complexe de palladium (**D**) subit une addition oxydante d'un partenaire électrophile pour

²⁵⁷ Gooßen, L. J.; Deng, G.; Levy, L. M. *Science* **2006**, *313* (5787), 662–664.

²⁵⁸ (a) Cohen, T.; Berninger, R. W.; Wood, J. T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (5), 837–848. (b) Gooßen, L. J.; Thiel, W. R.; Rodríguez, N.; Linder, C.; Melzer, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349* (14–15), 2241–2246. (c) Xue, L.; Su, W.; Lin, Z.; Barone, V.; Preuß, H.; Su, W.; Lee, S. *Dalt. Trans.* **2011**, *40* (44), 11926.

²⁵⁹ Fromm, A.; van Wüllen, C.; Hackenberger, D.; Gooßen, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (28), 10007–10023.

former (**E**). Après l'étape de transmétallation, qui est la seconde étape cinétiquement déterminante, le complexe (**F**) est obtenu, et après élimination réductrice des deux ligands aryle, libère le produit de couplage ainsi que le complexe de palladium (**D**) qui peut rentrer dans un cycle catalytique.

Au début de son développement, cette réaction souffrait de contraintes majeures : le substrat carboxylate devait impérativement posséder un substituant en ortho, de préférence un nitro. Cette contrainte s'expliquait par le fait que les métaux utilisés dans le premier cycle catalytique, en l'occurrence le cuivre ou l'argent présentent un fort caractère halophile. La métathèse (**A**) \leftrightarrow (**B**) n'est déplacé vers la droite qu'en présence d'un carboxylate présentant une double chélation, ou bien en l'absence de contre-ions halogénures. Lorsque cette métathèse n'est pas déplacée vers la formation de (**B**), le sel de cuivre doit être introduit en proportions stoechiométriques.

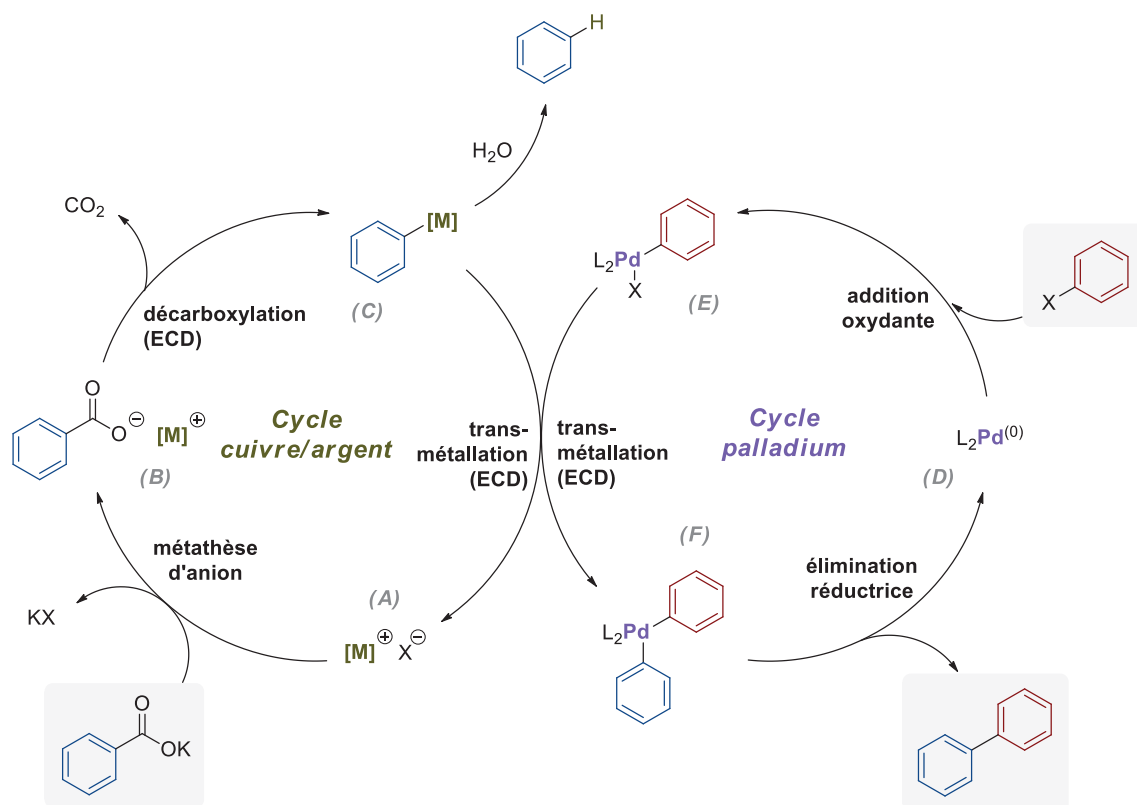


Schéma 77 : Mécanisme du couplage décarboxylant ($M = \text{Cu}$ ou Ag . $X = \text{Cl}$, Br , I , OTf ou OTs . $L = \text{phen}$, PR_3)

De nombreuses améliorations ont été réalisées pour que cette réaction satisfasse à des contraintes synthétiques plus importantes.²⁶⁰ En particulier, la gamme d'électrophiles a été étendue à des chlorures d'aryles,²⁶¹ des triflates,^{262, 263} des tosylates,²⁶⁴ ou même des

²⁶⁰ Rodríguez, N.; Gooßen, L. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40 (10), 5030–5048.

²⁶¹ Tang, J.; Biafora, A.; Gooßen, L. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54 (44), 13130–13133.

²⁶² Gooßen, L. J.; Rodríguez, N.; Linder, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (46), 15248–15249.

²⁶³ Gooßen, L. J.; Lange, P. P.; Rodríguez, N.; Linder, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16 (13), 3906–3909.

²⁶⁴ Gooßen, L. J.; Rodríguez, N.; Lange, P. P.; Linder, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49 (6), 1111–1114.

mésylates.²⁶⁵ L'utilisation de partenaires réactionnels non-halogénés a ainsi permis de s'affranchir des contraintes de substitution en ortho sur le carboxylate **252** : de nombreux autres partenaires nucléophiles ont pu être impliqués, en particulier des hétérocycles. Il a donc été envisagé de transformer la fonction ester en position 5 des pyrazolopyridines grâce à cette réaction de couplage croisé décarboxylant. L'examen de ce type de réaction décrite dans la littérature montre que les acides picolinique (**253**), nicotinique (**254**), et isonicotinique (**255**) n'ont été que peu utilisés dans de tels couplages (Schéma 78).

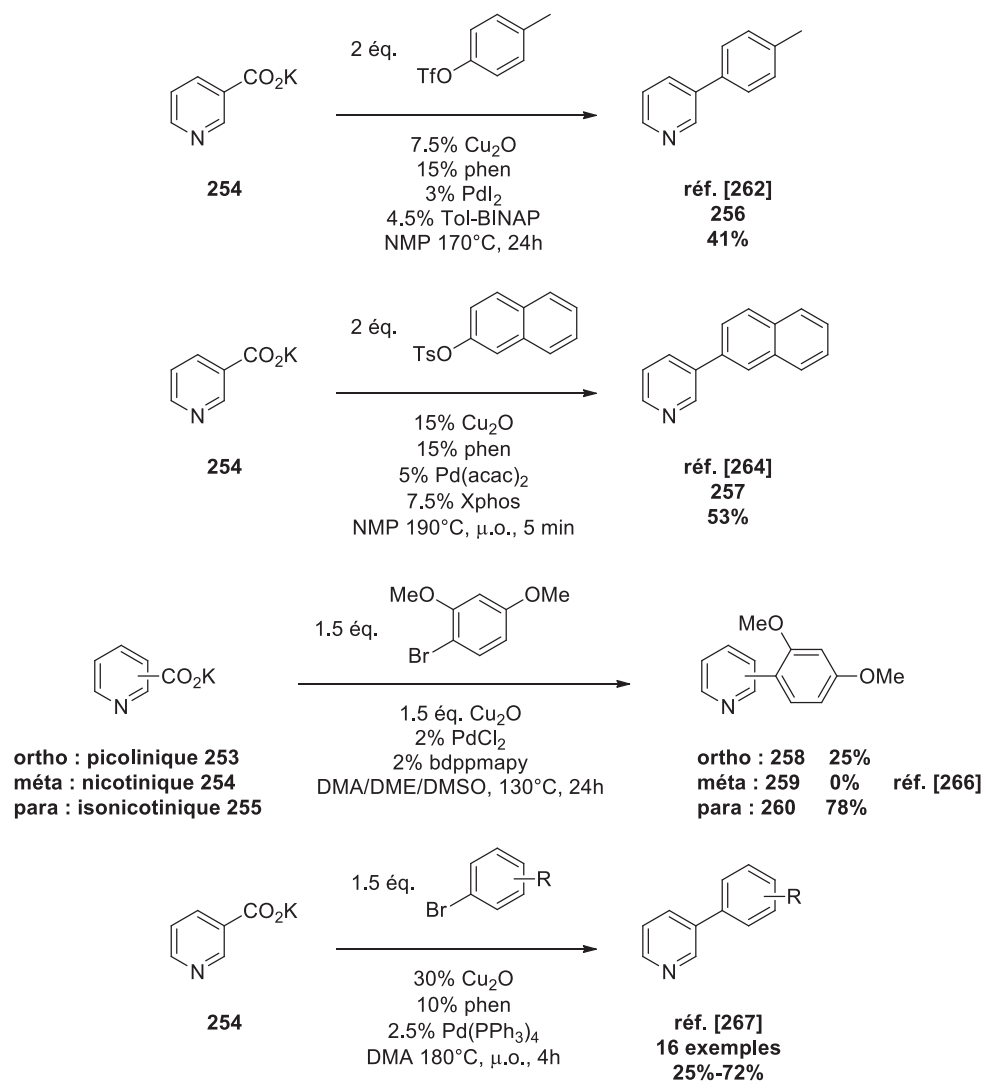


Schéma 78 : Le motif acide nicotinique dans les couplages croisés décarboxylants

L'équipe de Gooben relève en particulier que l'acide nicotinique **254** est l'un des plus mauvais partenaires de couplage lors de la préparation de **256**,²⁶² et **257**,²⁶⁴ avec des rendements modestes de 41% et 53% respectivement. Une comparaison des différents isomères picolinique **253**, nicotinique **254** et isonicotinique **255** a montré que le motif nicotinique est peu réactif dans

²⁶⁵ Song, B.; Knauber, T.; Gooben, L. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (10), 2954–2958.

cette réaction de couplage, puisque **259** ne se forme pas du tout.²⁶⁶ L'équipe de Chennamaneni *et al.*²⁶⁷ a présenté la seule méthodologie de couplage avec **254**, qui permet de former des dérivés substitués en position 3 avec 16 exemples de molécules obtenues avec des rendements moyens à bons (25%-72%).

Afin de déterminer quel jeu de conditions réactionnelles précédemment décrites conviendrait le mieux, l'acide carboxylique **261** et le carboxylate correspondant **262** ont été préparés (Schéma 79) à partir du produit de couplage de Suzuki **183**.

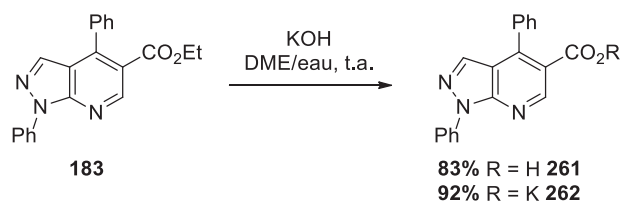


Schéma 79 : Préparation des substrats d'étude **261** et **262**

Le substrat **261** a ensuite été engagé dans différentes conditions réactionnelles décrites dans la littérature, et les résultats comparés afin de déterminer quel système catalytique constituerait un point de départ de l'optimisation des conditions réactionnelles (Tableau 34).

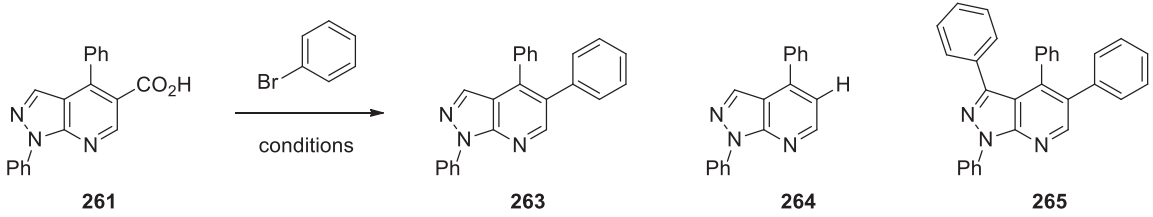
Les conditions standards (Entrées 1 et 2) n'ont pas permis de dépasser des rendements de 13% en **263**, et avec de très fortes quantités de produit protodécarboxylé **264**. L'utilisation d'un système catalytique différent, basé sur le couple argent/palladium et utilisé pour des hétérocycles pauvres²⁶⁸ n'a pas permis d'obtenir un meilleur rendement (Entrée 3). Les meilleurs résultats (19%, Entrée 4) ont été obtenus avec les conditions de Chennamaneni,²⁶⁷ et un rendement de 50% est même atteint lorsque l'oxyde cuivreux est remplacé par du carbonate d'argent. Ce jeu de paramètres a alors servi de point de départ pour l'optimisation des conditions expérimentales.

²⁶⁶ He, R.-T.; Wang, J.-F.; Wang, H.-F.; Ren, Z.-G.; Lang, J.-P.; Hirotsu, K.; Lang, J. P.; Lang, J. P.; Williams, T. J.; Fairlamb, I. J. S. *Dalt. Trans.* **2014**, 43 (25), 9786.

²⁶⁷ Chennamaneni, L. R.; William, A. D.; Johannes, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56 (11), 1293–1296.

²⁶⁸ Zhang, F.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2010**, 12 (21), 4745–4747.

Tableau 34 : Différents systèmes catalytiques pour le couplage de **261**

		263	264	265	Référence	
Entrée	Conditions					
1	1 éq. PhBr 1.2 éq. CuI 2% PdCl₂ 10% bipy	160°C, 24h	-	-	-	257
2	1.2 éq. K₂CO₃ Tamis 3Å NMP	180°C, 72h	13%	51%	-	257
3	1.5 éq. PhBr 30% CuI 10% phen 5% Pd(PPh₃)₄ 1 éq. K₂CO₃ DMAc	180°C, 72h	19%	27%	3%	267
4	1.5 éq. PhBr 1.5 éq. Ag₂CO₃ 5% PdCl₂ 10% PPh ₃ Toluène/DMAc	135°C, 72h	5%	-	-	268
5	1.5 éq. PhBr 1.5 éq. Ag₂CO₃ 5% Pd(PPh₃)₄ 1.5 éq. K₂CO₃ DMAc	180°C, 72h	50%	35%	-	267

Une optimisation plus poussée a alors été conduite afin d'obtenir des conditions de couplage croisé décarboxylant menant aux meilleurs rendements possibles. Afin de s'affranchir de l'acide et de l'utilisation de carbonate de potassium, toujours source de protons pouvant expliquer les fortes proportions de produit de protodécarboxylation, le substrat **261** a donc été remplacé par son carboxylate de potassium **262**. La réaction a été extraite au CH₂Cl₂, et le brut réactionnel a été dosé par RMN avec le 1,3,5 triméthoxybenzène. Les rendements en produits **263** et **264** figurent dans le Tableau 35. La solubilité de **262** dans l'eau ne permet pas d'évaluer sa conversion.

Au cours de l'optimisation, un maximum de paramètres différents a été étudié, en partant des conditions déjà identifiées. Le Tableau 35 synthétise les résultats obtenus, suivant deux critères : le rendement en produit **263**, mais également la chimiosélectivité de la réaction, c'est-

Tableau 35 : Optimisation du couplage croisé décarboxylant

	Cu/Ag	Ligand	Pd	Ligand	Autres	Solvant	T°C	263	264	Ratio
1			5% Pd(PPh ₃) ₄			DMAc	180	4	38	0.1
2	150% Ag ₂ O		5% Pd(PPh ₃) ₄			DMAc	180	33	31	1.08
3	150% Ag ₂ CO ₃		5% Pd(PPh ₃) ₄			DMAc	180	37	40	0.92
4	30% CuCl	30% phen	5% Pd(PPh ₃) ₄			DMAc	180	56	30	1.86
5	30% CuI	30% phen	5% Pd(PPh ₃) ₄			DMAc	180	43	45	0.95
6	30% Cu(OTf) ₂	30% phen	5% Pd(PPh ₃) ₄			DMAc	180	27	47	0.58
7	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(PPh ₃) ₄			DMAc	180	56	28	2.03
8	30% Cu ₂ O		5% Pd(PPh ₃) ₄			DMAc	180	26	19	1.37
9	30% Cu ₂ O	30% TMEDA	5% Pd(PPh ₃) ₄			DMAc	180	30	21	1.46
10	30% Cu ₂ O	30% bipy	5% Pd(PPh ₃) ₄			DMAc	180	43	41	1.06
11	30% Cu ₂ O	30% phen	10% Ni(dppp)Cl ₂			DMAc	180	0	70	0
12	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂			DMAc	180	7	18	0.4
13	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% PPh ₃		DMAc	180	53	19	2.76
14	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% P(<i>o</i> -Tol) ₃		DMAc	180	58	18	3.14
15	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% P(Mes) ₃		DMAc	180	15	17	0.88
16	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% XPhos		DMAc	180	24	36	0.66
17	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% dppb		DMAc	180	50	20	2.47
18	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% P(<i>o</i> -Tol) ₃		NMP	180	52	39	1.35
19	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% P(<i>o</i> -Tol) ₃		DMAc/Xylène	180	60	24	2.55
20	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% P(<i>o</i> -Tol) ₃		DMAc/Mésitylène	reflux	23	17	1.34
21	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% P(<i>o</i> -Tol) ₃		DMSO/Xylène	180	22	50	0.43
22	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% P(<i>o</i> -Tol) ₃		NMP/Quinoléine	180	46	30	1.52
23	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% P(<i>o</i> -Tol) ₃		DMAc	160	10	36	0.28
24	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% P(<i>o</i> -Tol) ₃		DMAc - 1.5M*	160	2	28	0.05
25	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% P(<i>o</i> -Tol) ₃		DMAc	140	4	60	0.07
26	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% P(<i>o</i> -Tol) ₃		DMAc - 1.5M*	140	2	26	0.07
27	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% P(<i>o</i> -Tol) ₃		DMAc	210	40	19	2.15
28	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% P(<i>o</i> -Tol) ₃	μ.o. 1h	DMAc	180	10	1	6.66
29	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% P(<i>o</i> -Tol) ₃	μ.o. 3h	DMAc	200	39	23	1.66
30	30% Cu ₂ O	30% phen	10% Pd(OAc) ₂	20% P(<i>o</i> -Tol) ₃		DMAc	180	21	24	0.89
31	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% P(<i>o</i> -Tol) ₃	3 éq. PhBr	DMAc	180	19	27	0.7
32	30% Cu ₂ O	30% phen	10% Pd(OAc) ₂	20% P(<i>o</i> -Tol) ₃	3 éq. PhBr	DMAc	180	20	29	0.69
33	100% Cu ₂ O	100% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% P(<i>o</i> -Tol) ₃		DMAc	180	5	5	1.02
34	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% P(<i>o</i> -Tol) ₃	1 éq. BaO	DMAc	180	4	37	0.12
35	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% P(<i>o</i> -Tol) ₃	Tamis 3Å	DMAc	180	24	24	1.02
36	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% P(<i>o</i> -Tol) ₃	1 éq. eau	DMAc	180	16	25	0.63
37	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% P(<i>o</i> -Tol) ₃	1 éq. KOH	DMAc	180	0	7	0
38	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% P(<i>o</i> -Tol) ₃	PhI [†]	DMAc	180	38	54	0.71
39	30% Cu ₂ O	30% phen	5% Pd(OAc) ₂	10% P(<i>o</i> -Tol) ₃	PhOTf [‡]	DMAc	180	31	44	0.7

263 et **264** en % par dosage RMN. Le ratio est égal au rapport des produits **263/264**. *: le milieu est 5 fois plus concentré que dans les autres réactions. † : le bromobenzène est remplacé par de l'iodobenzène. ‡ : le bromobenzène est remplacé par du triflate de phényle.

à-dire le rapport **263/264** : ces deux produits étant difficile à séparer, et **264** n'ayant aucun intérêt chimique particulier, l'objectif est d'optimiser simultanément le rendement et la sélectivité de la réaction.

Le catalyseur de décarboxylation a d'abord été évalué : sa présence est indispensable (Entrée 1), surtout que la décarboxylation a lieu en l'absence de cuivre, soit par un mécanisme purement thermique, peu probable puisque **262** est stable jusqu'à 355°C, soit par l'intermédiaire du palladium. L'argent n'est pas non plus un bon catalyseur, menant à une trop grande quantité de **264** (Entrées 2 et 3). Des rendements allant jusqu'à 56% sont obtenus avec différents sels de cuivre (Entrées 4, 5, 6, et 7), le meilleur étant l'oxyde cuivreux. Le chlorure de cuivre montre un rendement analogue, mais avec une sélectivité légèrement inférieure. Le ligand utilisé pour le cuivre est également capital, puisque ne pas en utiliser (Entrée 8), ou le remplacer par de la *N, N, N', N'*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA, Entrée 9) ou de la 2,2'-bipyridine (bipy, Entrée 10) donne des résultats bien inférieurs.

Une fois ce premier système catalytique Cu₂O/phen identifié, l'influence du palladium a également été évaluée. Le nickel donne des résultats décevants, mais constitue un excellent catalyseur de protodécarboxylation (Entrée 11). Différents ligands du palladium, dont la présence est indispensable (Entrée 12) ont été testés, soit monodentes (Entrées 13, 14, 15, et 16), soit bidentes (Entrée 17). La tri-(*o*-tolyl)phosphine s'est révélée être le meilleur ligand, fournissant ainsi l'un des meilleurs rendements RMN, 58%, et une sélectivité satisfaisante de 3,14. Le solvant a également été évalué (Entrées 18, 19, 20, 21, et 22), mais le DMAc reste le meilleur solvant en terme de sélectivité. Plusieurs autres paramètres ont également été modifiés, comme la température et la concentration (Entrées 23, 24, 25, 26, et 27), mais sans succès : l'activation par micro-ondes n'a également pas donné de meilleurs résultats (Entrées 28 et 29). L'augmentation de la charge catalytique en palladium, ou de la quantité de bromobenzène n'a pas non plus permis d'améliorer le rendement (Entrées 30, 31, 32, et 33). Des additifs variés tels qu'une base additionnelle, du tamis moléculaire, ou même de l'eau font chuter également les résultats (Entrées 34, 35, 36, et 37). Enfin, deux autres partenaires réactionnels ont été évalués, l'iodobenzène et le triflate de phényle (Entrées 38 et 39), mais sans succès.

La décarboxylation n'étant visiblement pas le facteur limitant, puisque le sous-produit **264** est généralement présent en quantités importantes, le problème majeur de cette transformation réside dans l'étape de transmétallation, qui n'est visiblement pas favorable. L'utilisation de ligands à double site non commerciaux, tel que la *N,N*-bis-(diphénylphosphanylméthyl)-2-aminopyridine (bdppmapy)²⁶⁶ sur lequel le cuivre et le palladium peuvent être simultanément complexés, favorise cette étape de transmétallation, et pourrait permettre d'améliorer significativement le rendement en produit **263**.

D'autres auteurs ont également reporté une méthode intéressante pour le couplage croisé du motif nicotinique. Les groupes de Love²⁶⁹ et de Itami²⁷⁰ ont relevé indépendamment que le phénolate de l'acide nicotinique **266** pouvait réagir avec des acides boroniques dans une réaction de couplage au nickel (Schéma 80). Cette réaction donne des résultats tout à fait remarquables avec le composé **266**, mais les conditions de Itami *et al.* appliquées à l'ester de phénol du composé **261** n'ont donné aucune conversion dans ce couplage croisé décarbonylant.

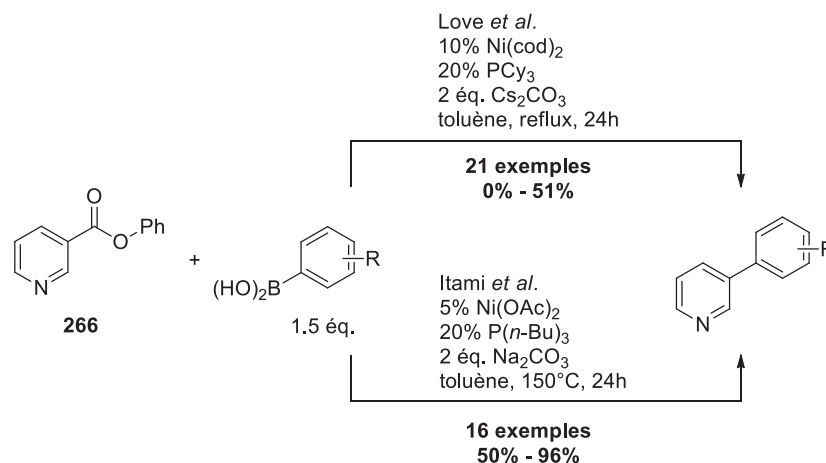


Schéma 80 : Couplages croisés décarbonylants d'esters nicotiniques

Bien qu'extrêmement prometteurs, ces couplages croisés décarboxylants ou décarbonylants n'ont finalement pas donné de résultats satisfaisants : les rendements et sélectivités demeurent trop faibles pour constituer une méthode synthétique intéressante. Malgré des rendements pouvant aller jusqu'à 60%, cette méthode ne constitue pas encore une méthode compétitive de fonctionnalisation en position 3 du noyau pyridine par rapport à d'autres séquences réactionnelles.²⁷¹

4.4. Fonctionnalisation de la position 3 par C-H activation

Les pyrazolo[3,4-*b*]pyridines possèdent des carbones ayant des densités électroniques différentes, avec en particulier des sites plutôt pauvres en électrons comme les positions 4 et 6, et à l'inverse des positions plus riches en électrons comme la position 3. Afin de concevoir de nouvelles fonctionnalisations directes des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, valoriser cette différence de densité électronique de ce noyau semble pertinent. À ces fins, les réactions de C-H activation semblent tout indiquées pour parvenir à fonctionnaliser la position 3 des pyrazolopyridines. En effet, cette réaction de couplage entre un partenaire nucléophile non fonctionnalisé, et un haloarène permet de préparer un composé biarylique en évitant le recours à des organométalliques (Li, Mg, Zn,...) ou des hétéroéléments (B, Si, Sn,...). Dans la littérature, le noyau pyrazolopyridine est fonctionnalisé en position 3 par iodation, et ce dans des conditions

²⁶⁹ LaBerge, N. A.; Love, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015 (25), 5546–5553.

²⁷⁰ Muto, K.; Yamaguchi, J.; Musaev, D. G.; Itami, K. *Nat. Commun.* **2015**, 6, 7508.

²⁷¹ Guchhait, S. K.; Hura, N.; Sinha, K.; Panda, D. *RSC Adv.* **2017**, 7 (14), 8323–8331.

très douces comme pour la transformation de **267** en **268** (Schéma 81).²⁷² Le composé iodé obtenu peut alors être utilisé comme électrophile dans une réaction de couplage croisé.²⁷³ Des exemples de réaction de borylation de la position 3 d'indazole, suivie d'un couplage de Suzuki ont également été rapportés.²⁷⁴

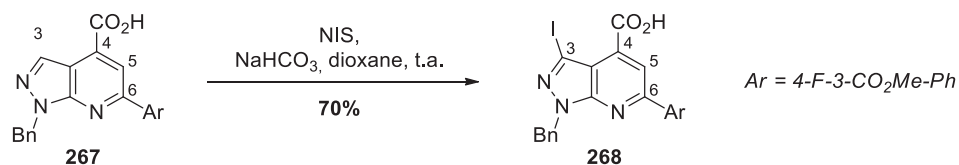


Schéma 81 : Iodation de la position 3 des pyrazolo[3,4-b]pyridines

Le noyau pyrazole a fait l'objet de plusieurs études de C-H activation, qui ont montré que les positions les plus réactives de ce noyau suivent l'ordre : C₅ > C₄ >> C₃. Peu de solutions ont été trouvées pour contourner cet ordre naturel de réactivité, qui peut être illustré par une série d'arylations sélectives réalisée par Fuse *et al.*²⁷⁵ (Schéma 82) :

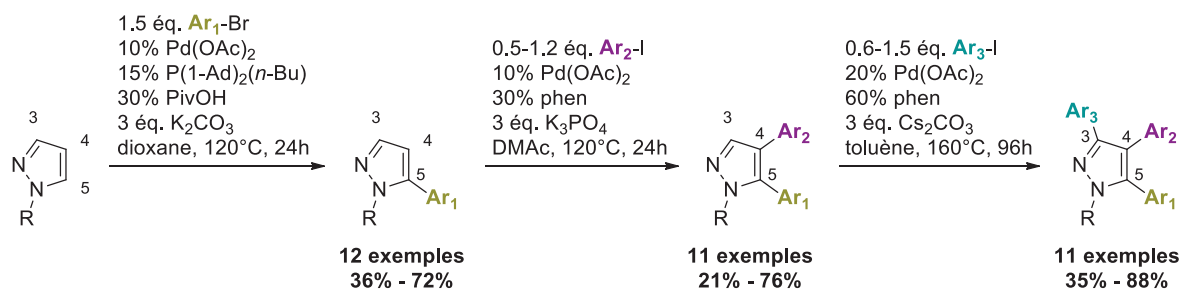


Schéma 82 : Arylations successives du noyau pyrazole

Cette réactivité plus faible de la position 3 du noyau pyrazole a été justifiée par Langer *et al.* par une répulsion entre la paire libre de l'azote 2, et le palladium.²⁷⁶ La position 3 est blindée par cette paire libre, et les auteurs ont utilisé des sels de cuivre en excès pour complexer cet azote, entraînant une augmentation de l'acidité du proton H₃ permettant ainsi la C-H activation. Ce manque de réactivité a également été contourné de manière extrêmement élégante par Sames *et al.*,²⁷⁷ en déplaçant un groupement protecteur SEM de la position 1 à la position 2 d'un pyrazole, transformant la position 3 du pyrazole en position 5, beaucoup plus réactive. Cette régiosélectivité de la C-H activation causée par la répartition des densités électroniques est très générale, puisque ce phénomène se retrouve également chez d'autres hétérocycles aromatiques

²⁷² Clary-Ceccato M.-L.; Guillo N. WO2013/098764, **2013**.

²⁷³ Collot, V.; Dallemagne, P.; Bovy, P. R.; Rault, S. *Tetrahedron* **1999**, *55* (22), 6917–6922.

²⁷⁴ Egan, B. a.; Burton, P. M. *RSC Adv.* **2014**, *4* (53), 27726–27729.

²⁷⁵ Fuse, S.; Morita, T.; Johmoto, K.; Uekusa, H.; Tanaka, H. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21* (41), 14370–14375.

²⁷⁶ Iaroshenko, V. O.; Gevorgyan, A.; Davydova, O.; Villinger, A.; Langer, P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (7), 2906–2915.

²⁷⁷ Goikhman, R.; Jacques, T. L.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (8), 3042–3048.

azotés à 5 centres isoélectroniques de pyrazoles, tels que les noyaux pyrroles ($C_2 > C_3$),^{278,279} ou bien imidazole (C_2 et $C_5 > C_4$).²⁸⁰

Cependant, dans le cas des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, la seule position susceptible de participer à une réaction de C-H activation est la position 3. À priori, les conditions de C-H activation devraient aryles exclusivement la position 3 du noyau. En revanche, un risque existe de C-H activation sur d'autres positions aromatiques, en particulier sur le substituant phényle des composés étudiés jusqu'alors. Pour étudier la C-H activation sur ces noyaux, le substrat modèle **197** (Schéma 83) est utilisé, ce qui permet de vérifier à la fois la sélectivité $C_3/C_4/C_6$ des réactions, ainsi que limiter le risque de réaction de C-H activation sur d'autres sites ne faisant pas partie du noyau, comme les substituants aryles introduits par couplage de Suzuki.

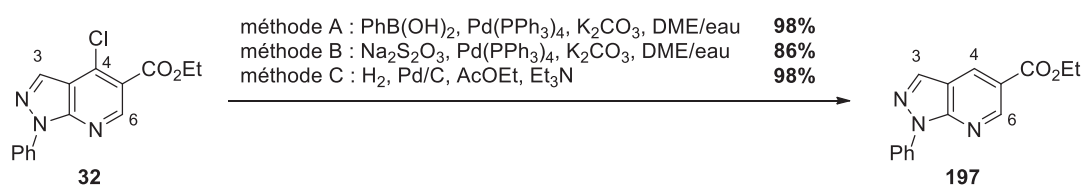


Schéma 83 : Trois méthodes d'accès à **197**

Les exemples de C-H activation sur le noyau pyrazolo[3,4-*b*]pyridine sont extrêmement rares. En revanche, le noyau 1*H*-indazole a fait l'objet de plusieurs études par les groupes de Guillaumet,²⁸¹ de Yamaguchi²⁸² et de Yu²⁸³ (Schéma 84), utilisant plusieurs systèmes catalytiques à base de palladium et de phénanthroline. Guillaumet *et al.* ont obtenu de bons rendements (58%-70%) avec des charges catalytiques en palladium élevées. Parallèlement à ces résultats en 2012, Yamaguchi *et al.* ont décrit des conditions très proches, avec un sel d'argent comme additif permettant de convertir **269** avec des rendements légèrement plus élevés. Enfin, Yu *et al.* ont utilisé un troisième jeu de conditions réactionnelles, dans le toluène chauffé à 160°C en tube scellé comme solvant réactionnel, ce qui permet d'aryler **270** avec des rendements très élevés (78%-95%).

²⁷⁸ Zalatan, D. N.; Du Bois, J.; Yu, J. Q.; Shi, Z. *C-H Activation*; Springer, **2010**, 85–121.

²⁷⁹ Ueda, K.; Amaike, K.; Maceiczky, R. M.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (38), 13226–13232.

²⁸⁰ (a) Shibahara, F.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (14), 2471–2473. (b) Shibahara, F.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (8), 2680–2693.

²⁸¹ (a) Ben-Yahia, A.; Naas, M.; El Kazzouli, S.; Essassi, E. M.; Guillaumet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012* (36), 7075–7081. (b) Naas, M.; El Kazzouli, S.; Essassi, E. M.; Bousmina, M.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (16), 7286–7293. (c) El Kazzouli, S.; Guillaumet, G. *Tetrahedron* **2016**, *72* (43), 6711–6727.

²⁸² Hattori, K.; Yamaguchi, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Tetrahedron* **2012**, *68* (37), 7605–7612.

²⁸³ Ye, M.; Edmunds, A. J. F.; Morris, J. A.; Sale, D.; Zhang, Y.; Yu, J.-Q. *Chem. Sci.* **2013**, *4* (6), 2374–2379.

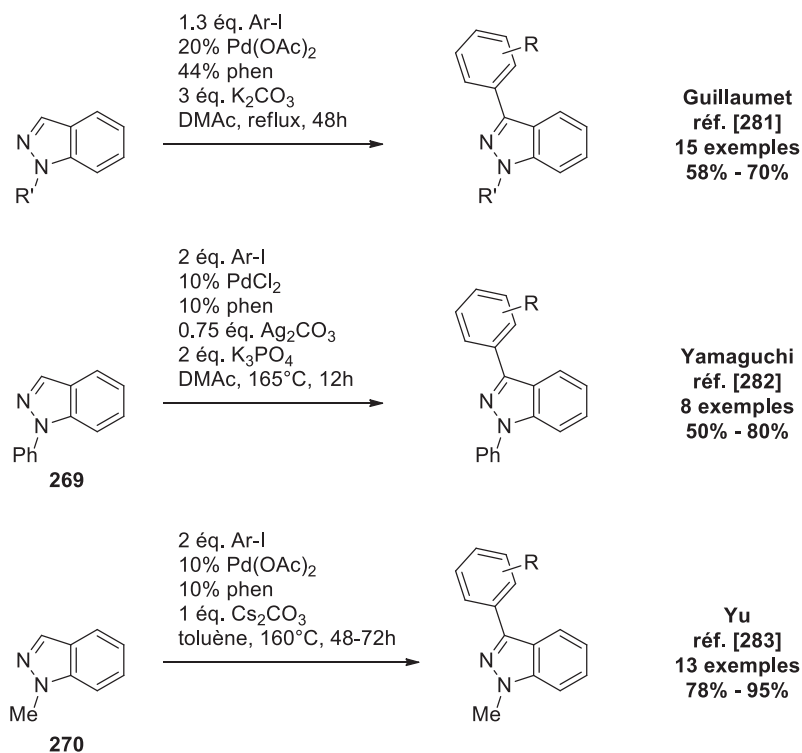


Schéma 84 : C-H activation des indazoles dans la littérature

Le plus efficace de ces protocoles a donc été évalué sur le composé **197** avec du para-iodoanisole (Tableau 36). La réaction reproduite dans les mêmes conditions que Yu n'a donné qu'une conversion modeste de 22% (Entrée 1). L'augmentation de la concentration du milieu réactionnel n'améliore que très peu la conversion (Entrée 2). Le mésitylène ou le dioxane n'ont pas donné de résultats significativement plus élevés (Entrées 3 et 5), mais le diméthylacétamide inhibe totalement la réaction (Entrée 4). D'autres bases ont également été évaluées, et le carbonate de césium (1 éq.) s'avère le plus efficace (Entrée 6, 7, 8, et 9).

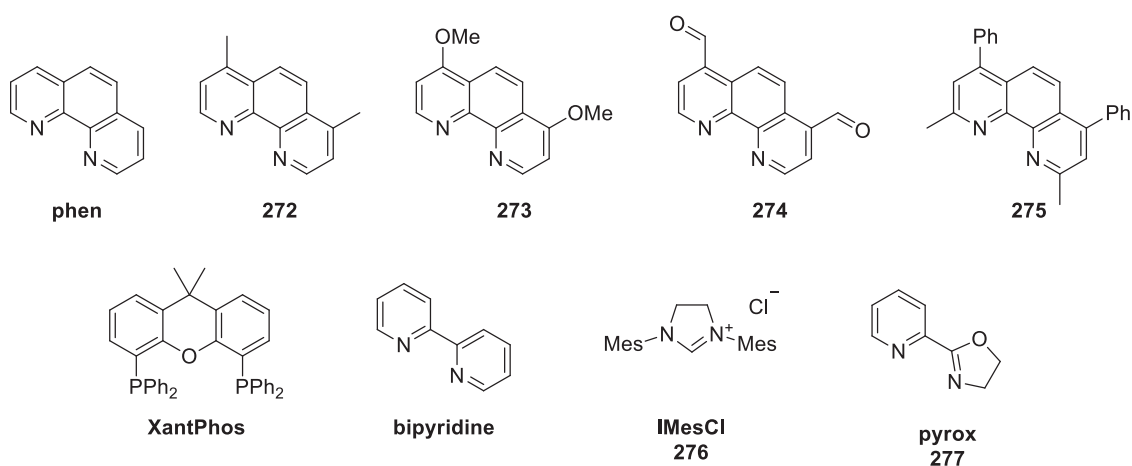
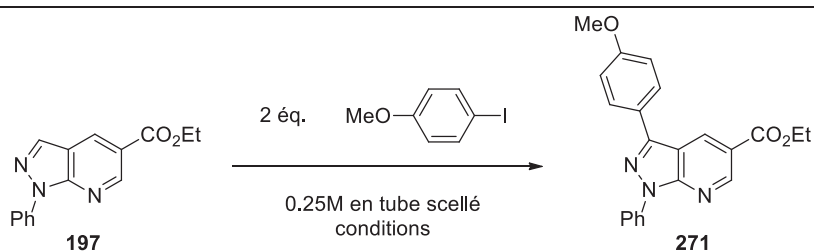


Figure 19 : Ligands utilisés en C-H activation

Tableau 36 : C-H activation de **197**

	Palladium	Ligand	Base	Autres	Solvant	T°C	temps	Conv. 271	
1	10% Pd(OAc) ₂	10% phen	1 éq. Cs ₂ CO ₃		toluène	160°C	24h	22%	
2	10% Pd(OAc) ₂	10% phen	1 éq. Cs ₂ CO ₃	0.75M*	toluène	160°C	24h	33%	
3	10% Pd(OAc) ₂	10% phen	1 éq. Cs ₂ CO ₃		mésitylène	reflux	24h	47%	
4	10% Pd(OAc) ₂	10% phen	1 éq. Cs ₂ CO ₃		DMAc	160°C	24h	0%	
5	10% Pd(OAc) ₂	10% phen	1 éq. Cs ₂ CO ₃		dioxane	160°C	24h	41%	
6	10% Pd(OAc) ₂	10% phen	1 éq. <i>t</i> -BuOK		toluène	160°C	24h	0%	
7	10% Pd(OAc) ₂	20% phen	2 éq. Et ₃ N		toluène	160°C	24h	0%	
8	10% Pd(OAc) ₂	10% phen	5 éq. Cs ₂ CO ₃		toluène	160°C	24h	49%	
9	10% Pd(OAc) ₂	20% phen	1 éq. K ₃ PO ₄		toluène	160°C	24h	34%	
10	10% Pd(OAc) ₂	10% phen	1 éq. Cs ₂ CO ₃		toluène	160°C	72h	48%	
11	10% Pd(OAc) ₂	20% phen	1 éq. Cs ₂ CO ₃	micro-onde	toluène	160°C	1h	0%	
12	10% Pd(OAc) ₂	10% phen	1 éq. Cs ₂ CO ₃	1 éq. Ag ₂ CO ₃	toluène	160°C	24h	8%	
13	10% PdCl ₂	10% phen	1 éq. Cs ₂ CO ₃	1 éq. Ag ₂ CO ₃	toluène	160°C	24h	28%	
14	10% Pd(OAc) ₂	20% phen	1 éq. Ag ₂ CO ₃		toluène	160°C	24h	15%	
15	10% Pd(OAc) ₂	20% phen	1 éq. Cs ₂ CO ₃		toluène	160°C	24h	68%	
16	10% Pd(OAc) ₂	30% phen	1 éq. Cs ₂ CO ₃		toluène	160°C	24h	45%	
17	20% Pd(OAc) ₂	40% phen	1 éq. Cs ₂ CO ₃		toluène	160°C	24h	76%	
18	10% Pd(OAc) ₂	20% phen	1 éq. Cs ₂ CO ₃	Cs ₂ CO ₃ sec	toluène	160°C	24h	59%	
19	10% Pd(OAc) ₂	10% phen	1 éq. Cs ₂ CO ₃	40% S ₈	toluène	160°C	24h	0%	
20	10% Pd(OAc) ₂	10% phen	1 éq. Cs ₂ CO ₃	10% PPh ₃	toluène	160°C	24h	12%	
21	10% Pd(OAc) ₂	20% PPh ₃	2 éq. K ₂ CO ₃	30% PivOH	toluène	110°C	60h	0%	
22	2.5% [RuCl ₂ (<i>p</i> -cym)] ₂		3 éq. K ₂ CO ₃	30% PivOH	toluène	120°C	24h	0%	
23	10% Pd(OAc) ₂	20% PPh ₃	1 éq. Cs ₂ CO ₃		toluène	160°C	24h	0%	
24	10% Pd(OAc) ₂	20% XantPhos	1 éq. Cs ₂ CO ₃		toluène	160°C	24h	0%	
25	10% Pd(OAc) ₂	20% bipyridine	1 éq. Cs ₂ CO ₃		toluène	160°C	24h	0%	
26	10% Pd(OAc) ₂	20% 272	1 éq. Cs ₂ CO ₃		toluène	160°C	24h	0%	
27	10% Pd(OAc) ₂	20% 273	1 éq. Cs ₂ CO ₃		toluène	160°C	24h	0%	
28	10% Pd(OAc) ₂	20% 274	1 éq. Cs ₂ CO ₃		toluène	160°C	24h	0%	
29	10% Pd(OAc) ₂	20% 275	1 éq. Cs ₂ CO ₃		toluène	160°C	24h	0%	
30	10% Pd(OAc) ₂	20% IMesCl 276	2 éq. Cs ₂ CO ₃		toluène	160°C	24h	0%	
31	10% Pd(OAc) ₂	20% pyrox 277	1 éq. Cs ₂ CO ₃		toluène	160°C	24h	0%	
32	10% Pd ₂ (dba) ₃	20% phen	1 éq. Cs ₂ CO ₃		toluène	160°C	24h	26%	
33	10+10% Pd(OAc) ₂ [†]	20+20% phen [†]	1 éq. Cs ₂ CO ₃		toluène	160°C	24+24h	86%	63%
34	10% Pd(phen) ₂ (PF ₆) ₂		1 éq. Cs ₂ CO ₃		toluène	160°C	72h	92%	63%
35	10% Pd(phen) ₂ (PF ₆) ₂		1 éq. Cs ₂ CO ₃	Cs ₂ CO ₃ sec	toluène	160°C	72h	20%	14%
36	10% Pd(phen) ₂ (PF ₆) ₂		1 éq. Cs ₂ CO ₃	toluène « humide »	toluène	160°C	72h	83%	63%

Conv. : conversion RMN, **271** : rendement isolé

* : 3 fois plus concentré. † : ajout de Pd/phen après 24h de réaction.

Augmenter les temps de réaction ne permet pas d'améliorer significativement les résultats (Entrée 10), pas plus qu'une activation micro-onde (Entrée 11). L'utilisation de sels d'argent comme additif, ou bien comme base, éventuellement avec du chlorure de palladium pour générer un palladium plus électrophile et favoriser la réaction de métallation-déprotonation électrophile (EMD) n'est pas non plus efficace (Entrées 12, 13, et 14). En revanche, une quantité plus importante de palladium et de ligand phénanthroline permet d'obtenir des conversions beaucoup plus élevées (Entrées 15, 16, et 17). Des conditions extrêmement anhydres (base séchée à 150°C sous vide) ne donne pas de meilleurs résultats (Entrée 18). Des additifs, en particulier l'acide pivalique, un carboxylate qui participe aux réactions de métallation-déprotonation concertées (réactions CMD) inhibe complètement la réaction, même avec le ruthénium avec lequel il est souvent utilisé (Entrées 21 et 22). D'autres ligands ont été testés, en particulier des phénanthrolines (Figure 19) : la phénanthroline s'avère indispensable dans cette réaction, puisqu'aucun autre ligand n'a d'efficacité (Entrées 23 à 31). De bons résultats sont obtenus en ajoutant le catalyseur en deux fois, afin de compenser sa rapide dégradation en palladium colloïdal, observée généralement au cours de la première heure de réaction (Entrée 33), mais nécessite de grandes quantités de palladium (20%). Finalement, les meilleurs résultats sont obtenus avec un catalyseur Pd(phen)₂(PF₆)₂ (Entrées 34, 35, et 36) : dans ces conditions, l'utilisation de conditions anhydres est hautement défavorable à la réaction : pour assurer une bonne conversion, le solvant toluène est saturé en eau préalablement à son utilisation. Dans ces conditions optimales, un rendement de 63% en produit **271** est obtenu (Schéma 85).

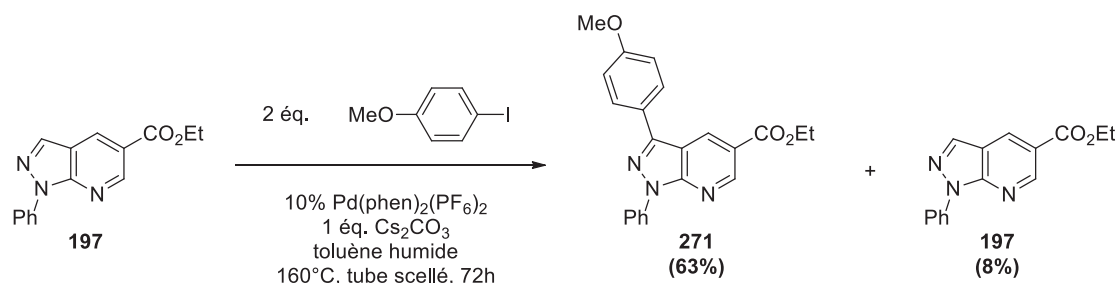


Schéma 85 : Meilleurs résultats obtenus pour la réaction de C-H activation

Les conditions expérimentales obtenues permettent d'obtenir le produit **271** avec un rendement isolé de 63%, qui reste cependant dans les valeurs moyennes observées par les auteurs travaillant en C-H activation des hétérocycles. L'extension de cette méthode à une variété de composés iodoarènes est en cours d'étude.

4.5. Conclusion

Plusieurs méthodes de préparation de fonctionnalisation ont été étudiées, afin de construire des structures plus complexes, et permettant d'incorporer le noyau pyrazolo[3,4-*b*]pyridine dans des molécules présentant une valeur ajoutée supérieure. En particulier, les positions 3, 4, et 5 ont fait l'objet d'étude de réactions telles que les réactions de couplage de Heck, de

Sonogashira, de Suzuki, de Negishi, de couplage croisé décarboxylant, et de C-H activation (Schéma 86).

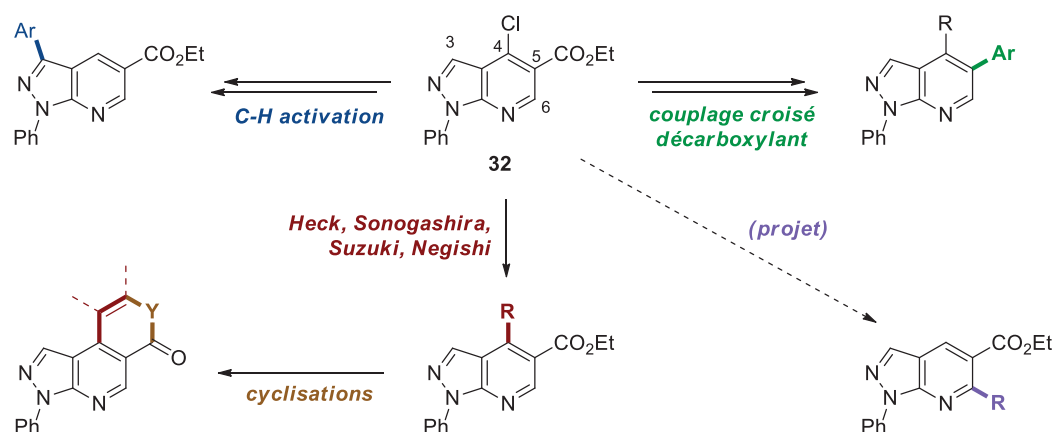


Schéma 86 : Bilan des réactions réalisées à partir de **32**

Cependant, certaines d'entre elles sont d'efficacité inégale, et nécessiteraient une étude plus approfondie avant d'être réellement exploitables. D'autre part, la position 6 du composé **32** pourrait également être fonctionnalisée : ce n'était cependant pas une priorité du projet initial, puisque cette fonction peut très facilement être substituée en cours de synthèse par l'utilisation d'un malonate de méthylène substitué.

Une large gamme de pyrazolo[3,4-*b*]pyridines peuvent ainsi être synthétisées grâce à la chimie du palladium, en exploitant les réactivités très diverses des différentes positions de ce noyau : des structures polyaromatiques ou polycycliques ont ainsi été préparées, avec des rendements parfois remarquables.

Conclusion générale

Une étude de certains composés possédant un motif pyridine-*[b]*-bicyclique a été conduite, se concentrant sur trois grandes familles : les imidazo[4,5-*b*]pyridines, les quinoléines, et les pyrazolo[3,4-*b*]pyridines. Leurs méthodes de préparation, ou les réactions permettant d'accéder à des structures plus complexes ont été abordées.

Pour les imidazo[4,5-*b*]pyridines, différentes méthodes de préparation ont été envisagées, mais le manque de réactivité des substrats imidazoles n'a pas permis d'accéder à de nouvelles structures moléculaires.

Pour les quinoléines, une nouvelle méthode d'accès à ces noyaux en deux étapes a été mise au point : elle permet d'accéder à des 4-amino-3-carbéthoxyquinoléines à partir d'antranilonitriles. Cette méthode repose pour le moment sur l'effet inductif attracteur d'un groupement trichlorométhyle. Elle donne des résultats satisfaisants sur des quinoléines, avec 11 exemples et des rendements allant de 62% à 90%. En revanche, celle-ci n'est pas utilisable avec des composés autres que les antranilonitriles. En particulier, aucune imidazo[4,5-*b*]pyridine n'a pu être préparée, y compris avec cette nouvelle méthode.

Enfin, les pyrazolo[3,4-*b*]pyridines ont été étudiées, ainsi que les possibilités de fonctionnalisation de leur noyau. L'arylation des positions clés pour leur activité biologique, les positions 3, 4, et 5 a été étudiée par catalyse au palladium, et plusieurs méthodes de fonctionnalisation ont été développées. Plusieurs de ces composés ont été intégrés dans la chimiothèque de l'ICBMS.

Chapitre V

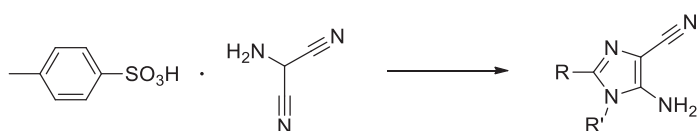
Partie expérimentale

General

Reagents and solvents were supplied by Aldrich, Acros, Lancaster, Alfa Aesar, Fluka or TCI and purchased at the highest commercial quality to be used without further purification. NMR spectra were recorded on a Brüker 300 (^1H : 300 MHz; ^{13}C : 75 MHz; ^{19}F : 282 MHz), or Brüker 400 (^1H : 400 MHz; ^{13}C : 100 MHz) spectrometers at 293 K (unless otherwise noted), using CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$, and $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ as solvents. The chemical shifts (δ ppm) of ^1H and ^{13}C spectra are referenced to the solvent residual peak (for $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, $\delta(^1\text{H}) = 11,50$ ppm, and $\delta(^{13}\text{C}) = 116.60$ (q, CF_3)), and for ^{19}F spectra to the CFCl_3 signal. Coupling constants (Hz) are reported in the standard fashion. The following abbreviations are used to explain the multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint. = quintuplet, sext. = sextuplet, hept. = heptuplet, m = multiplet, br = broad, app. = apparent. Electrospray ionization (ESI) mass spectrometry (MS) experiments were performed on a Thermo Finnigan LCQ Advantage mass spectrometer using electrospray or atmospheric pressure chemical ionization. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Finnigan Mat 95xL mass spectrometer using electrospray or atmospheric pressure chemical ionization. Analytical thin-layer chromatography was carried out on silica gel Merck 60 D254 (0.25 mm). Flash chromatography was performed on Merck Si 60 silica gel (40–63 μm). Infra-red (IR) spectra were recorded with an IRAffinity-1 Shimadzu spectrometer using Attenuated Total Reflectance (ATR Miracle), and the wavenumbers are expressed in cm^{-1} . Melting points are measured using Büchi apparatus B-540.

In the case of known compounds, the CAS number and a recent publication with full characterisation (^1H , ^{13}C , m.p., IR, M.S.) is given for comparison.

General procedure A



To a suspension of aminomalononitrile *p*-toluenesulfonate (200 mg, 0.790 mmol, 1 eq.) in MeCN (3.2 mL) under an argon atmosphere, were added orthoester (2.37 mmol, 3 eq.), and anhydrous pyridine (64 μ L, 0.79 mmol, 1 eq.). The mixture was heated at 65°C for 1 hour, and amine was added (0.79 mmol, 1 eq.), and heated for another 1 hour, cooled down to room temperature and left stirring for 1 hour. After concentration under reduced pressure, the residue was taken into an aqueous saturated solution of sodium bicarbonate (25 mL), and extracted with 5% MeOH in CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with brine (25 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography to afford the pure products.

General Procedure B: Condensation on trichlorobutenone in EtOH

A solution of 1,1,1-trichloro-4-ethoxybut-3-en-2-one **91** (2.18 g, 10 mmol, 1 eq.) and substituted 2-aminobenzonitrile (10 mmol, 1 eq.) in absolute ethanol (20 mL) was stirred under reflux for 3h. The crude mixture was cooled to room temperature, evaporated under reduced pressure, and the products were recrystallized in EtOH, or purified on flash column chromatography.

General procedure C: Neat condensation on trichlorobutenone

A solution of 1,1,1-trichloro-4-ethoxybut-3-en-2-one **91** (2.18 g, 10 mmol, 1 eq.) and substituted 2-aminobenzonitrile (10 mmol, 1 eq.) were heated for 48h at 100°C in an open flask. After cooling, the crude mixture was purified on flash column chromatography.

Products prepared through this procedure exhibit a *E/Z* interconversion of the enamine at room temperature. The ratio *E/Z* depends on the NMR solvent, with a global tendency to have 100% *Z* in CDCl₃, and roughly 3:2 *E/Z* in DMSO-*d*₆ or acetone-*d*₆. The value observed experimentally is reported for all compounds.

General procedure D: pyridine ring closure with triflic acid

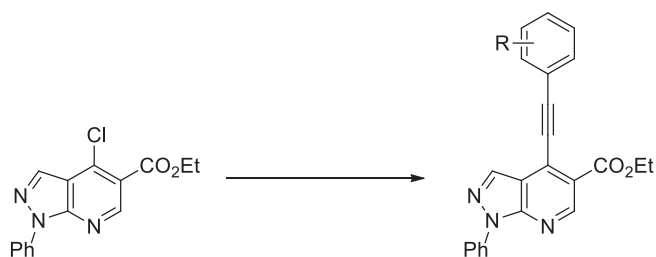
In a 10 mL round-bottom flask, under an argon atmosphere, triflic acid (0.5 mL) was added to enaminone (0.5 mmol) until complete dissolution at room temperature. The yellow solution was heated at 150°C in a pre-heated bath for 3 minutes, and left cooling at room temperature. When cold, the flask was immersed in a water/ice bath, and a solution of EtONa/EtOH (5 mL, 2M,

freshly prepared from sodium/EtOH) was added in one portion under vigorous stirring. After 10 minutes, the mixture was extracted with water/CH₂Cl₂ (3 x 25 mL), the organic phases were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated under reduced pressure. Trituration in Et₂O or flash column chromatography afforded the pure products.

General Procedure E: Heck cross-coupling

In a dry sealed tube, **32** (150 mg, 0.497 mmol, 1 eq.) and Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 5 mol%) were dissolved in xylenes (1.7 ml). After addition of Et₃N (138 μL, 0.994 mmol, 2 eq.), and the alkene (2.486 mmol, 5 eq.), the mixture was heated at 130°C for 24h. After cooling, the mixture was extracted with NaHCO₃/CH₂Cl₂ (3 x 25 mL), the organic phases were washed with brine (25 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography afforded the pure products.

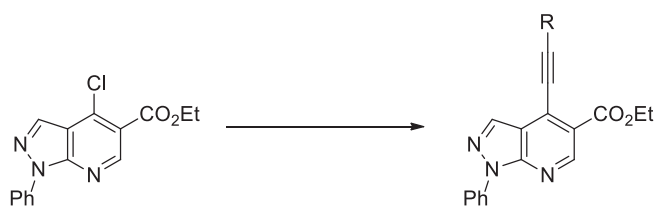
General Procedure F: Sonogashira



32

To a solution of **32** (1g, 3.31 mmol, 1 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (116 mg, 5 mol%), CuI (32 mg, 5 mol%) in anhydrous DMF (6 mL) under an argon atmosphere, was added Et₃N (1.94 mL, 13.9 mmol, 4.2 eq.), and the alkyne (3.98 mmol, 1.2 eq., or 16.55 mmol, 5 eq. for sensitive alkynes). The dark solution was heated at 40°C for 12h. After cooling to room temperature, the crude mixture was poured into Et₂O (50 mL), washed with water (3 x 50 mL), then with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, and the solvent was evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography afforded the desired products.

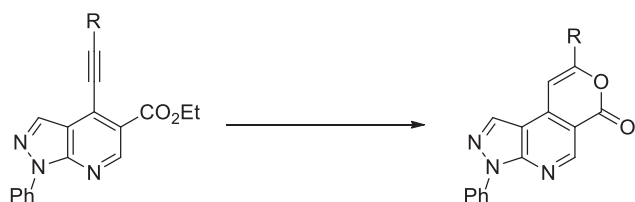
General Procedure G: Sonogashira



HL901

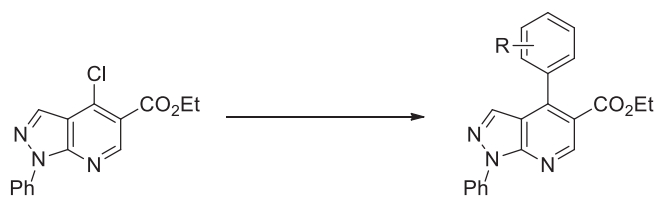
To a solution of **32** (200 mg, 0.662 mmol, 1 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (23 mg, 5 mol%), CuI (6 mg, 5 mol%) in anhydrous toluene (1.2 mL) under an argon atmosphere, was added Et₃N (185 μL, 1.33 mmol, 2 eq.), and the alkyne (1.99 mmol, 3 eq.). The dark solution was heated at 80°C for 12h. After cooling to room temperature, the crude mixture was extracted with Na₂CO₃/CH₂Cl₂ (3 x 25 mL), the organic layers were combined, washed with brine (25 mL), dried over Na₂SO₄, and the solvent was evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography afforded the desired products.

General Procedure H: Triflic acid-mediated cyclization towards pyrans



In an oven-dried round-bottom flask, under an argon atmosphere, triflic acid (180 μL, 2.04 mmol, 15 eq.) was added to a solution of substrate (0.136 mmol, 1 eq.) in CH₂Cl₂ (35 mL). After a few minutes, an intense green fluorescence was observed. After 24 h at room temperature, NaHCO₃ (10 mL) was added. The organic and aqueous layers were separated, and the latter was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 50 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), and concentrated under reduced pressure. Trituration of the compound in CH₂Cl₂ afforded the pure products. *Since the solubility of these compounds in organic solvents is low (estimated 1 mg/mL for the phenyl derivative in CH₂Cl₂), extraction should be conducted with large amounts of organic phase.*

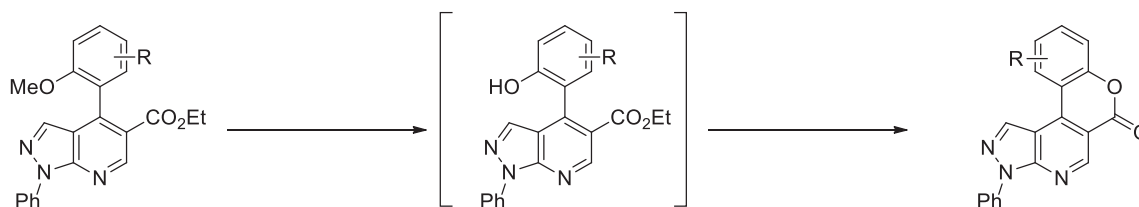
General Procedure I: *tert*-BuOH Suzuki coupling



32

Compound **32** (150 mg, 0.497 mmol, 1 eq.), Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 5 mol%), boronic acid (0.596 mmol, 1.2 eq.), and Na₂CO₃ (105 mg, 0.998 mmol, 2 eq.) were added to a round-bottomed flask, which was then carefully purged with Ar. Degassed toluene (3 mL), *tert*-BuOH (1.5 mL), and water (0.5 mL) were added, and the resulting solution was heated at 75 °C for 5–18 h. The crude mixture was cooled down to room temperature, diluted with a saturated aqueous solution of Na₂CO₃ (10 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). The organic layers were combined, washed with brine (10 mL), and dried with Na₂SO₄, and the solvent was evaporated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (pentane/EtOAc, 95:5 to 80:20) gave the pure products.

General Procedure J: preparation of chromenone derivatives by cyclization with BBr₃



BBr₃ (1M solution in CH₂Cl₂; 560 μL, 4 eq.) was added to a solution of the substrate (0.14 mmol) in CH₂Cl₂ (0.8 mL). The mixture was stirred at room temperature for 18 hours, then a KOH solution (2 M aq.; 20 eq.) was added, and the mixture was stirred for 15 minutes. The organic and aqueous layers were separated, and the latter was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), and filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The product was purified by flash column chromatography (SiO₂, pure EtOAc or CH₂Cl₂/MeOH, 90:10).

For compounds **219** and **221**, the same procedure was followed at the beginning. After the mixture had been stirred at room temperature for 18 hours, water (2 mL) and toluene (10 mL) were added, and then the mixture was heated under reflux with a Dean–Stark apparatus for 18 hours. Concentration of the crude mixture, followed by purification by flash column chromatography (SiO₂, pure EtOAc or CH₂Cl₂/MeOH, 90:10) gave the expected products.

General Procedure K: protection of electron-rich anilines

Tert-butyl phenylcarbamate **228** (CAS: 3422-01-3)

Tert-butyl (4-fluorophenyl)carbamate **230** (CAS: 60144-53-8)

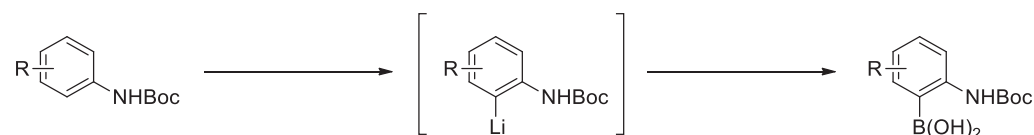
Tert-butyl (4-chlorophenyl)carbamate **231** (CAS: 18437-66-6)

Tert-butyl *p*-tolylcarbamate **232** (CAS: 14618-59-8)

Tert-butyl (4-methoxyphenyl)carbamate **233** (CAS: 18437-68-8)

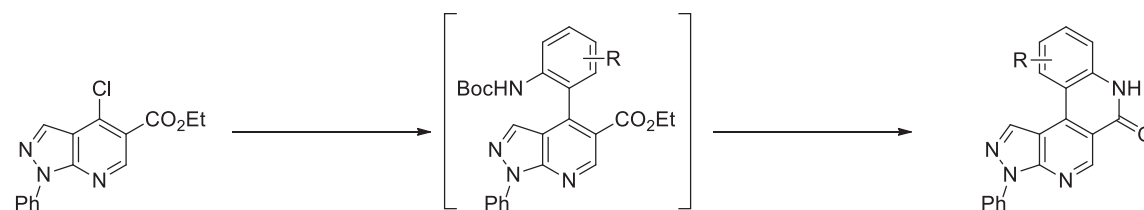
Compounds were prepared in a standard fashion from the corresponding anilines, with one equivalent of di-*tert*-butyl dicarbonate in anhydrous THF (0.5 mL/mmol of substrate) at room temperature. Extraction with Et₂O, followed by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 90:10) afforded the *N*-Boc protected products.

General Procedure L: *ortho*-lithiation of *N*-boc anilines



Under an argon atmosphere, a solution of *tert*-butyllithium in *n*-pentane (10 mL, 1.7 M, 17 mmol) was added to *N*-Boc-aniline (6.8 mmol) in dry Et₂O (25 mL) at -10°C. After stirring the mixture for 3 h at -10°C, trimethyl borate (2.3 mL, 20.4 mmol) was added in a single portion. The viscous mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for another 12 h. The mixture was quenched with half-saturated ammonium chloride (25 mL), and the aqueous phases were extracted with CH₂Cl₂ (2 × 25 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and evaporated. Purification by flash chromatography on silica gel (pure CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/MeOH 90:10) afforded the compounds as off-white solids, which were stored at -18°C. ¹H-NMR displayed variable ratios of boronic acid / boroxine, therefore no characterisation of the products was attempted.

General Procedure M



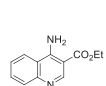
32

Compound **32** (150 mg, 0.497 mmol, 1 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 5 mol%), boronic acid (0.746 mmol, 1.5 equiv.), and Na₂CO₃ (210 mg, 1.97 mmol, 4 equiv.) were added to a round-bottomed flask, which was then carefully purged with Ar. After addition of degassed toluene (3 mL), *tert*-BuOH (1.5 mL), and water (0.5 mL), the resulting solution was heated at 75 °C for 18 hours. The crude mixture was cooled down to room temperature, diluted with a saturated aqueous solution of Na₂CO₃ (10 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). The organic layers were combined, washed with brine (10 mL), and dried over Na₂SO₄. After concentration, the crude mixture was filtered through silica gel (pentane/EtOAc, 80:20), and the solvent was evaporated. The crude mixture was stirred with TFA (0.2 mL) in CH₂Cl₂ (0.8 mL) at room temperature for 18 h. Evaporation of the solvents under reduced pressure, followed by trituration with acetone gave the product with satisfactory purity.

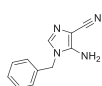
General Procedure N: C-H activation

In a dry sealed tube, **197** (50 mg, 0.187 mmol, 1 eq.), Pd(phen)₂(PF₆)₂ (14 mg, 10 mol%), Cs₂CO₃ (66 mg, 1 eq.) were dissolved in moist toluene (0.75 mL, prepared from toluene shaken with water). After addition of aryl iodide (2 eq.), the mixture was heated at 160°C for 72h. After cooling, the mixture was extracted with NaHCO₃/CH₂Cl₂ (3 x 25 mL) the organic phases were washed with brine (25 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography afforded the pure products.

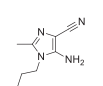
Contents



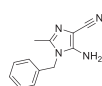
3 (p. 172)



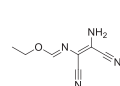
46 (p. 156)



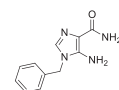
65 (p. 157)



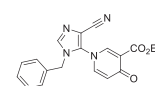
66 (p. 157)



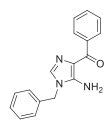
72 (p. 156)



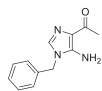
76 (p. 160)



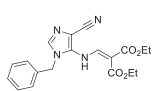
78 (p. 158)



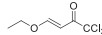
84 (p. 161)



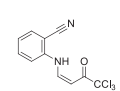
85 (p. 161)



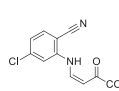
86 (p. 159)



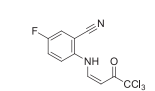
91 (p. 162)



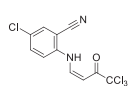
97 (p. 163)



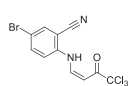
104 (p. 164)



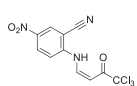
105 (p. 164)



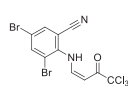
106 (p. 165)



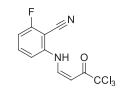
107 (p. 166)



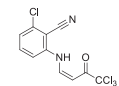
108 (p. 166)



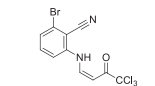
109 (p. 167)



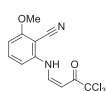
110 (p. 167)



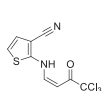
111 (p. 168)



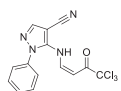
112 (p. 168)



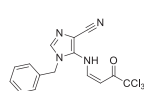
113 (p. 169)



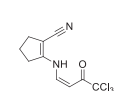
114 (p. 169)



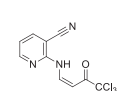
115 (p. 170)



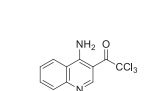
116 (p. 171)



117 (p. 171)



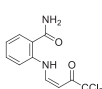
119 (p. 172)



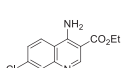
120 (p. 180)



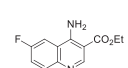
122 (p. 180)



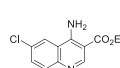
124 (p. 179)



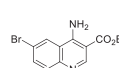
125 (p. 173)



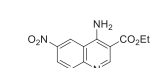
126 (p. 173)



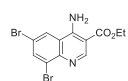
127 (p. 174)



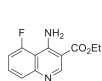
128 (p. 174)



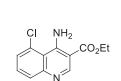
129 (p. 175)



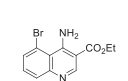
130 (p. 175)



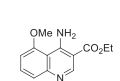
131 (p. 176)



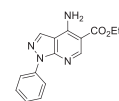
132 (p. 176)



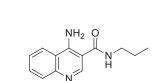
133 (p. 177)



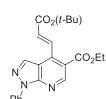
134 (p. 177)



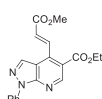
135 (p. 178)



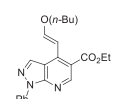
137 (p. 181)



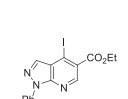
152 (p. 182)



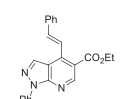
153 (p. 182)



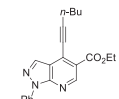
154 (p. 183)



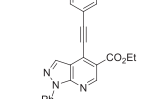
155 (p. 228)



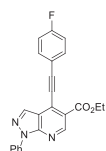
156 (p. 184)



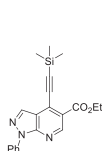
158 (p. 185)



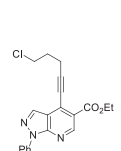
159 (p. 186)



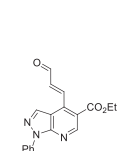
160 (p. 186)



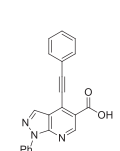
161 (p. 187)



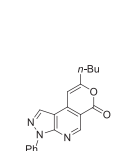
162 (p. 188)



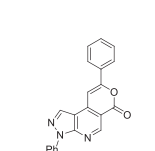
163 (p. 189)



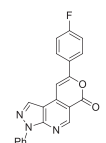
168 (p. 223)



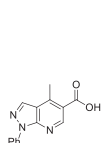
170 (p. 189)



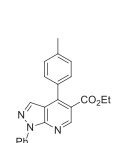
171 (p. 190)



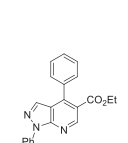
172 (p. 191)



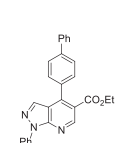
173 (p. 224)



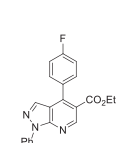
182 (p. 192)



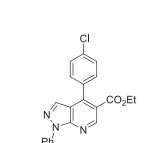
183 (p. 191)



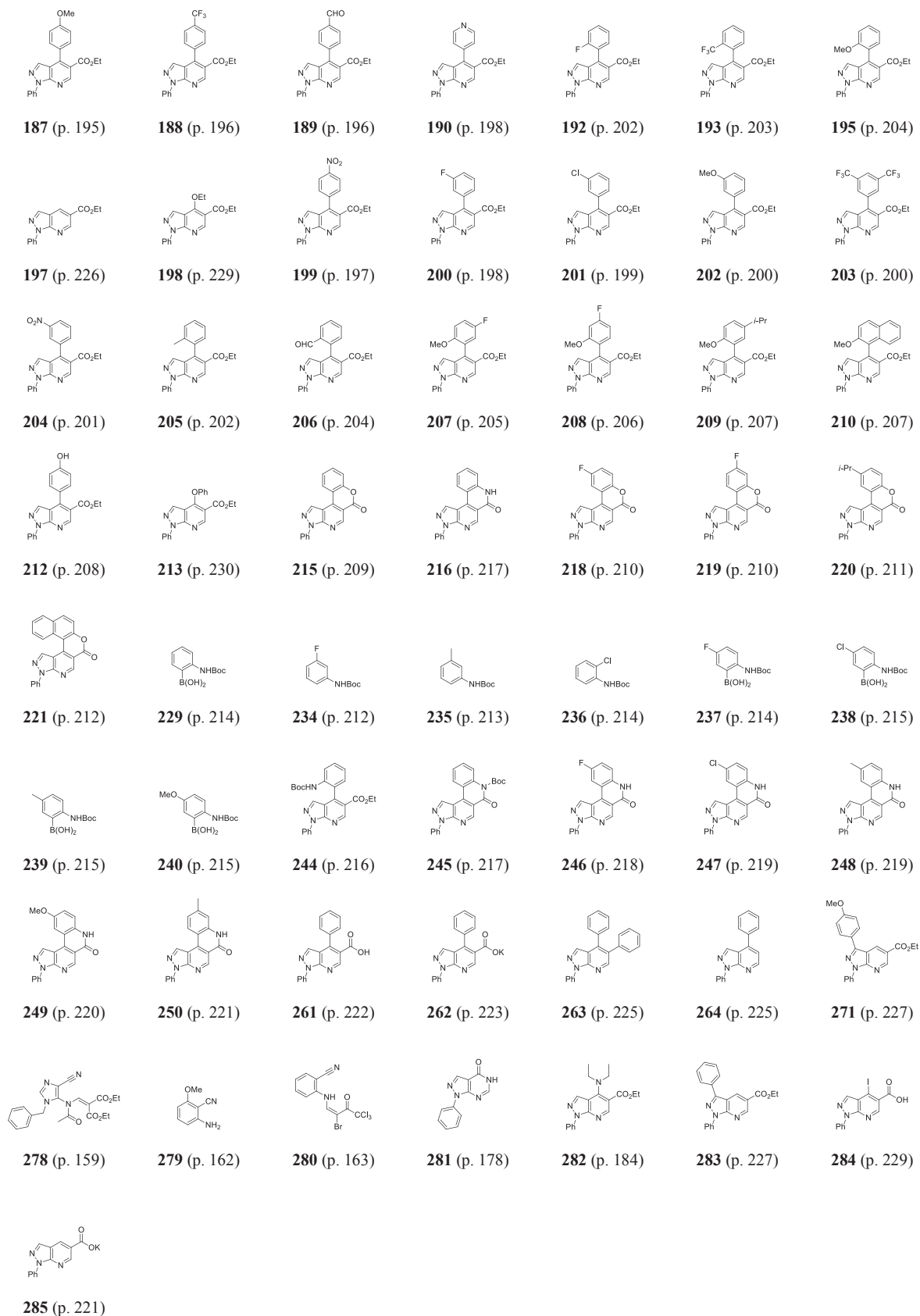
184 (p. 193)



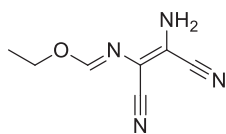
185 (p. 193)



186 (p. 194)



72 Ethyl N-(2-amino-1,2-dicyanovinyl)formimidate

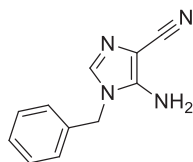


Procedure was adjusted from Proença *et al.*²⁸⁴ Some very important parameters were added thereunder.

A mixture of diaminomaleonitrile (7.911 g, 73.2 mmol, 1 eq.), and triethyl orthoformate (12.3 mL, 73.9 mmol, 1.01 eq.) in dioxane (125 mL) was heated in a 250 mL flask fitted with a short Vigreux column (2-3 plates maximum), distillation head, condenser, and receiver. Ethanol mixed with dioxane (87 mL) was removed continuously, at a reduced rate (*dropwise, do not overheat*) until the temperature in the distillation head reached 99°C. The dark²⁸⁵ brown solution in the distillation pot was allowed to cool overnight, then hexane (125 mL) was added producing dark brown solid. The solid was filtered off (*on a Büchner funnel*). It was dissolved in 400 mL Et₂O²⁸⁶, filtered to remove black impurities (*on a Büchner funnel*), and the filtrate was evaporated under reduced pressure to give the product as an off-white powder, which was used without further purification (7.474 g, 62%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.95 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 4.29 (qd, *J* = 7.1, 0.6 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

46 5-Amino-1-benzyl-1H-imidazole-4-carbonitrile (CAS: 60598-48-3)



Procedure was adapted from Hosmane *et al.*²⁸⁷

A mixture of ethyl *N*-(2-amino-1,2-dicyanovinyl)formimidate **72** (7.474 g, 45.5 mmol, 1 eq.) and anilinium chloride (88 mg, 1.5 mol%) was dissolved in absolute ethanol (145 mL). Benzylamine (5.2 mL, 47.8 mmol, 1.05 eq.) was added dropwise at room temperature, and the reaction mixture was stirred for 5 h. A solution of NaOH (2.9 g, 72.8 mmol, 1.6 eq. in 91 mL water) was added, and mixture was stirred for 12 hours. The precipitate was filtered, washed with water (2 × 50 mL), and dried. Purification by flash column chromatography (SiO₂,

²⁸⁴ Alves, M. J.; Booth, B. L.; Proença, M. F. J. R. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 6, 1705–1712.

²⁸⁵ The crude mixture is generally deep black.

²⁸⁶ Recrystallization was described in Et₂O. Unfortunately, I observed that the solubility ratio between refluxing temperature and room (~15°C) temperature was only 1.5, which makes Et₂O a very poor recrystallization solvent.

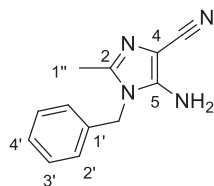
²⁸⁷ Sun, Z.; Hosmane, R. S. *Synth. Commun.* **2001**, 31 (4), 549–554.

CH₂Cl₂/MeOH 98:2) followed by recrystallization from MeCN afforded the product as purple crystals (4.191 g, 46%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.40-7.26 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.07 (s, 1H)

Spectral data were in accordance with previous reports.²⁸⁷

66 5-Amino-1-benzyl-2-methyl-1*H*-imidazole-4-carbonitrile



The general procedure **A** with trimethyl orthoacetate (302 μL, 2.37 mmol, 3 eq.), and benzylamine (86 μL, 0.790 mmol, 1 eq.) followed by purification by flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 98:2) afforded the product as a beige powder (136 mg, 81%).

m.p.: 172°C (dec.)

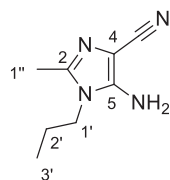
IR: ν = 3299, 3138, 2215, 1652, 1595, 1451, 1221, 1008

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.36 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, H_{3'}), 7.28 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H_{4'}), 7.07 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, H_{2'}), 6.20 (s, 2H, NH₂), 5.08 (s, 2H, CH₂), 2.05 (s, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 148.4 (C₅), 139.3 (C₂), 136.3 (C_{1'}), 128.7 (C_{4'}), 127.5 (C_{3'}), 126.4 (C_{2'}), 117.8 (C≡N), 88.1 (C₄), 45.0 (CH₂), 13.2 (CH₃)

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₂H₁₃N₄: 213.1135; found: 213.1130

65 5-Amino-2-methyl-1-propyl-1*H*-imidazole-4-carbonitrile



The general procedure **A** with trimethyl orthoacetate (302 μL, 2.37 mmol, 3 eq.), and 1-propylamine (65 μL, 0.790 mmol, 1 eq.) followed by purification by flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 95:5) afforded the product as a beige powder (114 mg, 88%).

m.p.: 132°C

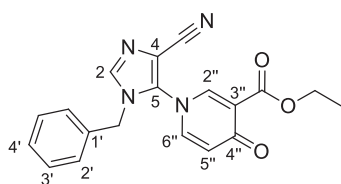
IR: $\nu = 3361, 3113, 2197, 1659, 1594, 1247, 1219, 1003$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 6.05$ (s, 2H, NH_2), 3.68 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{1'}$), 2.15 (s, 3H, $\text{H}_{1''}$), 1.55 (hex., 2H, $J = 7.5$ Hz, H_2'), 0.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H_3')

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 148.0$ (C_5), 139.0 (C_2), 117.9 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 87.9 (C_4), 43.4 ($\text{C}_{1'}$), 21.9 (C_2'), 13.1 ($\text{C}_{1''}$), 10.7 (C_3')

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3$: 165.1135; found: 165.1132

78 Ethyl 1-(1-benzyl-4-cyano-1*H*-imidazol-5-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate



A mixture of **46** (200 mg, 1.01 mmol, 1 eq.), ethyl 3,3-diethoxypropanoate (0.7 mL, 90% purity) and TFA (1 drop) was stirred at 200°C for 2 hours. After cooling, purification by flash column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1), followed by recrystallization from EtOH afforded the product as bright yellow crystals (47 mg, 13%).

m.p.: 199°C

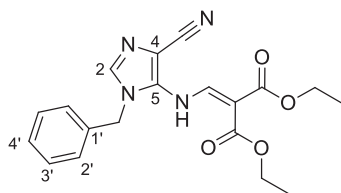
IR: $\nu = 3062, 2983, 2237$ ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1714 ($\text{C}=\text{O}$), 1678 ($\text{C}=\text{O}$), 1433, 1274, 1105, 1004, 837, 771, 734

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8.23$ (s, 1H, H_2), 8.15 (dd, 1H, $J = 2.5$ Hz, $J = 0.7$ Hz, H_2''), 7.87 (dd, 1H, $J = 9.8$ Hz, $J = 2.5$ Hz, H_6''), 7.26-7.24 (m, 3H, H_3' , H_4'), 7.11-7.09 (m, 2H, H_2'), 6.59 (dd, 1H, $J = 9.8$ Hz, $J = 0.7$ Hz, H_5''), 5.14 (dd, 2H, $J = 133$ Hz, $J = 15$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.25-4.18 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.25 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 162.9$ (CO_2Et), 160.4 (C_4''), 143.5 (C_2''), 140.4 (C_6''), 139.6 (C_2), 135.1 (C_5), 134.3 ($\text{C}_{1'}$), 128.7 (C_3'), 128.2 (C_4'), 127.7 (C_2'), 119.9 (C_5''), 113.3 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 110.7 (C_3''), 110.2 (C_4), 60.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 49.1 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 14.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3$: 349.1295; found: 349.1293

86 Diethyl 2-(((1-benzyl-4-cyano-1*H*-imidazol-5-yl)amino)methylene)malonate



In a sealed tube, a mixture of **46** (200 mg, 1.01 mmol, 1 eq.) and diethyl ethoxymethylenemalonate (424 μ L, 2.11 mmol, 2.1 eq.) was heated at 100°C for 96h. After cooling, purification by flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/MeOH 99.5:0.5) afforded the product as white crystals (339 mg, 91%).

m.p.: 104°C

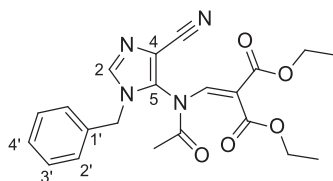
IR: ν = 3244, 3109, 2237 (C \equiv N), 1703 (C=O), 1668 (C=O), 1614 (C=C), 1242, 1211, 1085, 794, 734

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.96 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz, NH), 8.37 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz, CH=C), 7.40-7.38 (m, 4H, H₂, H₃', H₄'), 7.22-7.19 (m, 2H, H₂'), 5.07 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.28 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂^{cis}-CH₃), 4.19 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂^{trans}-CH₃), 1.34 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₂-CH₃^{cis}), 1.28 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₂-CH₃^{trans})

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.8 (C^{cis}=O), 163.8 (C^{trans}=O), 152.3 (CH=C), 137.9 (C₅), 135.5 (C₂), 132.8 (C₁'), 129.7 (C₃'), 129.4 (C₄'), 127.7 (C₂'), 114.3 (C \equiv N), 102.1 (C₄), 98.2 (CH=C), 61.2 (CH₂^{cis}-CH₃), 60.7 (CH₂^{trans}-CH₃), 49.1 (CH₂-Ph), 14.30, 14.26 (CH₂-CH₃)

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₉H₁₇N₄O₃: 369.1557; found: 369.1551

278 Diethyl 2-((N-(1-benzyl-4-cyano-1*H*-imidazol-5-yl)acetamido)methylene)malonate



A solution of **86** (100 mg, 0.271 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF(1 mL) was added to a suspension of NaH (60% w/w, 12 mg, 0.298 mmol, 1.1 eq.) in anhydrous THF (1 mL). After 5 minutes, Ac₂O (28 μ L, 0.298 mmol, 1.1 eq.) was added to the mixture, and stirring was continued for 10 minutes at room temperature. The crude mixture was extracted with CH₂Cl₂/Na₂CO₃ (3 x 25 mL), the organic layers were combined, washed with brine (25 mL), dried over Na₂SO₄, and the solvent was evaporated under reduced pressure. Flash column

chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 99:1) afforded the product as a white powder (115 mg, quantitative yield).

m.p.: 123°C

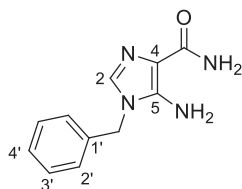
IR: ν = 3109, 2239 (C≡N), 1737 (C=O), 1708 (C=O), 1639 (C=C), 1373, 1242, 1192, 1116, 1085, 1020, 727

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.43 (s, 1H, CH=C), 7.60 (s, 1H, H₂), 7.41-7.39 (m, 3H, H₃, H₄), 7.27-7.24 (m, 2H, H₂), 5.11 (d, 1H, J = 15 Hz, CH₂-Ph), 4.74 (d, 1H, J = 15 Hz, CH₂-Ph), 4.27 (qq, 2H, J = 10.8 Hz, J = 7.1 Hz, CH₂-CH₃), 3.99 (dq, 1H, J = 10.8 Hz, J = 7.2 Hz, CH₂-CH₃), 3.75 (dq, 1H, J = 10.8 Hz, J = 7.2 Hz, CH₂-CH₃), 1.57 (bs, 3H, CO-CH₃), 1.31 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₂-CH₃), 1.26 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₂-CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.5 (CO-CH₃), 164.1 (CO₂Et), 164.0 (CO₂Et), 138.7 (C₂), 134.5 (CH=C), 133.0 (C₅), 132.3 (C₁'), 129.7 (C₃', C₄'), 128.9 (C₂'), 114.0 (C₄), 112.2, 111.3 (C≡N, CH=C), 62.3 (CH₂-CH₃), 61.9 (CH₂-CH₃), 50.3 (CH₂-Ph), 21.1 (CO-CH₃), 14.2 (CH₂-CH₃), 13.7 (CH₂-CH₃)

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₂N₄NaO₅: 433.1474; found: 433.1482

76 5-Amino-1-benzyl-1H-imidazole-4-carboxamide (CAS: 3815-69-8)



A solution of **46** (200 mg, 1.01 mmol, 1 eq.) was dissolved in 98% H₂SO₄ (2.4 mL), and stirred at room temperature for 24 h. Neutralisation with NaOH 5M afforded a precipitate, which was filtered, rinsed with water, and dried. The product is a pale pink powder (214 mg, 98%).

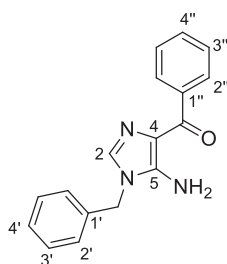
m.p.: 257°C

IR: ν = 3373, 3275, 3205, 1660, 1610, 1554, 1417, 1352, 1267, 1197, 1074, 796, 731

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.35 (t, 2H, J = 7.3 Hz, H₃'), 7.28 (t, 1H, J = 7.3 Hz, H₄'), 7.21 (d, 2H, J = 7.3 Hz, H₂'), 7.19 (s, 1H, H₂), 6.72 (d, 2H, J = 57.5 Hz, CONH₂), 5.85 (s, 2H, NH₂), 5.08 (s, 2H, CH₂)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 166.8 (CONH₂), 143.1 (C₅), 137.0 (C₁'), 129.9 (C₂), 128.6 (C₃'), 127.6 (C₄'), 127.3 (C₂'), 112.5 (C₄), 45.7 (CH₂)

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₁H₁₂N₄NaO: 239.0903; found: 239.0901

84 (5-Amino-1-benzyl-1*H*-imidazol-4-yl)(phenyl)methanone

To a suspension of **46** (198 mg, 1 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (10 mL), was added a solution of phenylmagnesium bromide (1M in THF, 2 mL, 2 mmol, 2 eq.) at room temperature. After 18 hours, a solution of HCl 5M (5 mL) was added, and stirring was continued *for 48 hours until disparition of the imine on TLC*. The crude mixture was extracted with CH₂Cl₂/Na₂CO₃ (3 x 25 mL), the organic layers were combined, washed with brine (25 mL), dried over Na₂SO₄, and the solvent was evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 99:1) afforded the product as a yellow solid (229 mg, 81%).

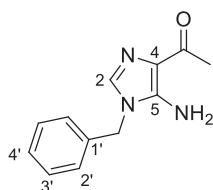
m.p.: 108°C

IR: ν = 3406, 3273, 1737 (C=O), 1620, 1537, 1462, 1238, 902, 889, 788, 742

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.28 (dd, 2H, J = 8.0 Hz, J = 1.7 Hz, H_{2''}), 7.47-7.43 (m, 3H, H_{3''}, H_{4''}), 7.33-7.31 (m, 3H, H_{3'}, H_{4'}), 7.11 (dd, 2H, J = 7.8 Hz, J = 1.7 Hz, H_{2'}), 7.03 (s, 1H, H₂), 5.89 (s, 2H, NH₂), 4.90 (s, 2H, CH₂)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 187.1 (C=O), 148.1 (C₅), 138.7 (C_{1''}), 134.0 (C_{1'}), 131.3 (C₂, C_{4''}), 129.7 (C_{2''}), 129.3 (C_{3'}), 128.6 (C_{4'}), 128.0 (C_{3''}), 126.9 (C_{2'}), 121.6 (C₄), 47.2 (CH₂)

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₇H₁₆N₃O: 278.1288; found: 278.1293

85 1-(5-Amino-1-benzyl-1*H*-imidazol-4-yl)ethanone

To a suspension of **46** (100 mg, 0.504 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (5 mL), was added a solution of methylmagnesium bromide (2.5 M in THF, 0.4 mL, 1 mmol, 2 eq.) at room temperature. After 1 hour, a solution of HCl 5M (3 mL) was added, and stirring was continued for 24 hours until disparition of the imine on TLC. The crude mixture was extracted with CH₂Cl₂/Na₂CO₃ (3 x 25 mL), the organic layers were combined, washed with brine (25 mL), dried over Na₂SO₄, and the solvent was evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography (SiO₂, EtOAc) afforded the product as a white powder (56 mg, 51%).

m.p.: 179°C

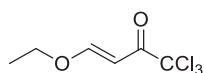
IR: $\nu = 3404, 3099, 1737$ (C=O), 1624, 1543, 1465, 1228, 970, 927, 786, 729

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.36$ (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, H $_3$), 7.29 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, H $_4$), 7.22 (s, 1H, H $_2$), 7.21 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz, H $_2$), 6.68 (s, 2H, NH $_2$), 5.10 (s, 2H, CH $_2$), 2.25 (s, 3H, CH $_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 191.3$ (C=O), 145.7 (C $_5$), 136.6 (C $_1$), 131.1 (C $_2$), 128.7 (C $_3$), 127.6 (C $_4$), 127.2 (C $_2$), 120.2 (C $_4$), 45.5 (CH $_2$), 25.2 (CH $_3$)

HRMS-ESI: m/z [M+H] $^+$ calculated for C $_{12}$ H $_{13}$ N $_3$ O: 216.1131; found: 216.1126

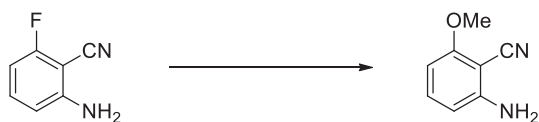
91 1,1-Trichloro-4-ethoxybut-3-en-2-one



The following procedure was described by Fischer *et al.*²⁸⁸ and successfully reproduced with slight modifications: ethyl vinyl ether (12.6 mL, 132 mmol) was distilled from LiAlH $_4$ (250 mg, ~ 5 mol%) directly into an addition funnel containing absolute pyridine (9.7 mL, 120 mmol) under argon. A round-bottom flask (100 mL) containing trichloroacetyl chloride (13.4 mL, 120 mmol) under argon was precooled in an ice bath. The addition funnel was adapted, and the pyridine/enol mixture was added dropwise under vigorous stirring. After 1 hour, the mixture was allowed to warm up to room temperature, and stirred for 16 hours. Filtration of the mixture, washing with Et $_2$ O and evaporation of the filtrate under reduced pressure afforded the product **91** as a yellow oil of satisfying purity (25.98 g, 99%). It can be stored at -18°C, where it freezes, and no trace of decomposition was observed even after one year.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl $_3$): $\delta = 7.87$ (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 6.16 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz), 4.11 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 1.40 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz)

279 2-Amino-6-methoxybenzonitrile (CAS: 1591-37-3)²⁸⁹



In a dry sealed tube, NaH (60% w/w mineral oil, 120 mg, 3 mmol, 1 eq.) was dissolved in absolute methanol (3 mL) under argon. After the solution became clear, 2-amino-6-fluorobenzonitrile (408 mg, 3 mmol, 1 eq.) was added, the sealed vessel was heated at 100°C

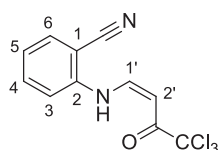
²⁸⁸ Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 1991 (6), 483–486.

²⁸⁹ Sutherland, C.; Ley, S. *Synthesis* **2016**, 49 (1), 135–144.

for 24h. After cooling, EtOAc (50 mL) and water (50 mL) were added, and the organic phase was washed with 1M aqueous NaOH (3 x 50 mL), brine (50 mL), and dried over Na₂SO₄. Evaporation of the solvent, and recrystallization in 1:1 cyclohexane/EtOH afforded the product as colorless needles (329 mg, 74%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.20 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H).

97 (Z)-2-((4,4,4-Trichloro-3-oxobut-1-en-1-yl)amino)benzonitrile



The general procedure **B** with anthranilonitrile (1.22 g, 10.2 mmol, 1 eq.) and recrystallization from EtOH afforded the product as yellow square prisms (2.76 g, 93%).

E/Z ratio CDCl₃ = 0/100

m.p.: 155°C

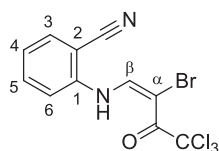
IR: ν = 2223 (C≡N), 1656, 1616, 1575, 1460, 1294, 1128, 723

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 11.48 (bd, 1H, *J* = 12.1 Hz, NH), 7.70 (dd, 1H, *J* = 12.1 Hz, *J* = 8.1 Hz, H_{1'}), 7.65-7.61 (m, 2H, H₆, H₄), 7.32 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, H₃), 7.20 (td, 1H, *J* = 7.7 Hz, *J* = 0.8 Hz, H₅), 6.08 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H_{2'}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 183.2 (C=O), 146.9 (C_{1'}), 142.2 (C₂), 134.6 (C₆ or C₄), 133.6 (C₆ or C₄), 124.5 (C₅), 115.9 (C≡N), 115.4 (C₃), 102.1 (C₁), 96.1 (CCl₃), 91.4 (C_{2'}).

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₁H₈Cl₃N₂O: 288.9697; found: 288.9700

280 (E)-2-((2-Bromo-4,4,4-trichloro-3-oxobut-1-en-1-yl)amino)benzonitrile



A solution of **97** (145 mg, 0.5 mmol, 1 eq.) and NBS (137 mg, 0.75 mmol, 1.5 eq.) in anhydrous CH₂Cl₂ (2.5 mL) was stirred at room temperature for 5h. The mixture was extracted with Na₂S₂O₃/CH₂Cl₂ (3 x 25 mL), the organic phases were washed with brine (25 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 80:20) afforded the product as a yellow powder (168 mg, 91%).

E/Z ratio CDCl₃ = 100/0

m.p.: 141°C

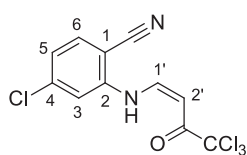
IR: $\nu = 2216$ (C \equiv N), 1683, 1622, 1593, 1504, 1328, 1190, 1165, 893, 833, 761, 655

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.78$ (d, 1H, $J = 12.8$ Hz, H $_{\beta}$), 7.92 (bd, 1H, $J = 12.8$ Hz, NH), 7.69-7.65 (m, 2H, H₃, H₅), 7.27-7.23 (m, 2H, H₄, H₆)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 174.6$ (C=O), 142.4 (C $_{\beta}$), 141.4 (C₁), 135.1 (C₃ ou C₅), 133.6 (C₃ ou C₅), 124.7 (C₄), 115.61 (C \equiv N), 115.57 (C₆), 102.1 (C₂), 94.9 (C $_{\alpha}$), 94.7 (CCl₃)

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₁H₇⁷⁹BrCl₃N₂O: 366.8802; found: 366.8802

104 (Z)-4-Chloro-2-((4,4,4-trichloro-3-oxobut-1-en-1-yl)amino)benzonitrile



The general procedure **B** with 2-amino-4-chlorobenzonitrile (650 mg, 4.26 mmol, 1 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 95:5) afforded the product as a yellow powder (985 mg, 71%).

E/Z ratio CDCl₃ = 0/100

m.p.: 140°C

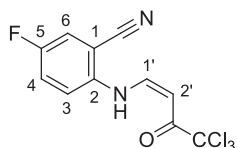
IR: $\nu = 2221$, 1582, 1453, 1417, 1271, 1134, 1111, 958, 814, 743

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.44$ (d, 1H, $J = 12.1$ Hz, NH), 7.62 (dd, 1H, $J = 12.1$ Hz, $J = 8.3$ Hz, H_{1'}), 7.57 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H₆), 7.29 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H₃), 7.16 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H₅), 6.12 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H_{2'})

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 183.5$ (C=O), 145.9 (C_{1'}), 143.3 (C₂), 141.2 (C₄), 134.6 (C₆), 124.6 (C₅), 115.5 (C₃), 115.2 (C \equiv N), 100.4 (C₁), 95.9 (CCl₃), 92.7 (C_{2'})

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₁H₇Cl₄N₂O: 322.9307; found: 322.9308

105 5-Fluoro-2-((4,4,4-trichloro-3-oxobut-1-en-1-yl)amino)benzonitrile



The general procedure **B** with 2-amino-5-fluorobenzonitrile (140 mg, 1.03 mmol, 1 eq.) and recrystallization from EtOH afforded the product as yellow powder (264 mg, 84%).

E/Z ratio DMSO-*d*₆ = 60/40

m.p.: 201°C

IR: $\nu = 3366, 2216, 1768, 1632, 1577, 1481, 1271, 1253, 1144, 778$

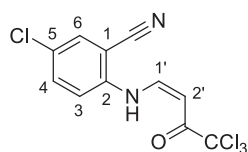
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 80°C, DMSO- d_6): $\delta = 11.45$ (d, 1H, $J = 12.7$ Hz, NH $_Z$), 10.77 (bd, 1H, $J = 9.5$ Hz, NH $_E$), 8.23 (dd, 1H, $J = 12.7$ Hz, $J = 8.0$ Hz, H $_{1'Z}$), 8.18 (t, 1H, $J = 12.2$ Hz, H $_{1'E}$), 7.90 (dd, 1H, $J = 8.3$ Hz, $J = 2.9$ Hz, H $_{6Z}$), 7.84 (dd, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H $_{6E}$), 7.79 (dd, 1H, $J = 9.3$ Hz, $J = 4.6$ Hz, H $_{3Z}$), 7.69 (td, 1H, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, H $_{4Z}$), 7.65-7.56 (m, 1H, H $_{4E}$ et H $_{3E}$), 6.45 (bs, 1H, H $_{2'E}$), 6.00 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H $_{2'Z}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, 80°C, DMSO- d_6): $\delta = 181.6$ (C $_Z$ =O), 179.5 (C $_E$ =O), 157.7 (d, $J = 245$ Hz, C $_{5Z}$, C $_{5E}$), 150.6 (C $_{1'Z}$), 150.4 (C $_{1'E}$), 139.1 (C $_{2Z}$ or C $_{2E}$), 138.6 (C $_{2Z}$ or C $_{2E}$), 122.5 (d, $J = 9$ Hz, C $_{3E}$), 121.90 (d, $J = 23$ Hz, C $_{4Z}$ or C $_{4E}$), 121.86 (d, $J = 23$ Hz, C $_{4Z}$ or C $_{4E}$), 119.8 (d, $J = 26$ Hz, C $_{6E}$), 119.3 (d, $J = 9$ Hz, C $_{3Z}$), 119.2 (d, $J = 26$ Hz, C $_{6Z}$), 114.9 (C $_E$ ≡N), 114.4 (C $_Z$ ≡N), 103.6 (d, $J = 8$ Hz, C $_{1Z}$), 102.7 (d, $J = 10$ Hz, C $_{1E}$), 97.2 (C $_E$ Cl $_3$), 95.8 (C $_Z$ Cl $_3$), 92.1 (C $_{2'E}$), 88.9 (C $_{2'Z}$)

$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl $_3$): $\delta = -116.26$ (s, C $_{ArZ}$ -F), -116.96 (bs, C $_{ArE}$ -F)

HRMS-ESI: m/z [M+Na] $^+$ calculated for C $_{11}$ H $_6$ Cl $_3$ FN $_2$ NaO: 328.9422; found: 328.9423

106 5-Chloro-2-((4,4,4-trichloro-3-oxobut-1-en-1-yl)amino)benzonitrile



The general procedure **B** with 2-amino-5-chlorobenzonitrile (300 mg, 1.97 mmol, 1 eq.) and recrystallization from EtOH afforded the product as a yellow powder (617 mg, 97%).

E/Z ratio DMSO- $d_6 = 62/38$

m.p.: 211°C

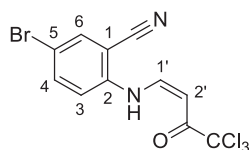
IR: $\nu = 2229, 1655, 1610, 1591, 1566, 1453, 1285, 1129, 834, 731$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.44$ (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, NH $_Z$), 10.80 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, NH $_E$), 8.27 (dd, 1H, $J = 12.0$ Hz, $J = 7.5$ Hz, H $_{1'Z}$), 8.22 (t, 1H, $J = 11.7$ Hz, H $_{1'E}$), 8.03 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H $_{6Z}$), 7.96 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H $_{6E}$), 7.81 (dd, 1H, $J = 9.1$ Hz, $J = 2.3$ Hz, H $_{4Z}$), 7.76 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H $_{3Z}$), 7.71 (dd, 1H, $J = 9.1$ Hz, $J = 2.4$ Hz, H $_{4E}$), 7.60 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H $_{3E}$), 6.53 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, H $_{2'E}$), 6.03 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H $_{2'Z}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 182.2$ (C $_Z$ =O), 179.9 (C $_E$ =O), 150.4 (C $_{1'Z}$), 149.9 (C $_{1'E}$), 141.8 (C $_{2E}$), 141.0 (C $_{2Z}$), 134.8 (C $_{4Z}$, C $_{4E}$), 133.1 (C $_{6E}$), 132.5 (C $_{6Z}$), 128.4 (C $_{5Z}$), 127.9 (C $_{5E}$), 120.8 (C $_{3E}$), 118.4 (C $_{3Z}$), 115.5 (C $_E$ ≡N), 114.9 (C $_Z$ ≡N), 103.0 (C $_{1Z}$), 102.8 (C $_{1E}$), 97.4 (C $_E$ Cl $_3$), 95.9 (C $_Z$ Cl $_3$), 93.8 (C $_{2'E}$), 89.8 (C $_{2'Z}$)

HRMS-ESI: m/z $[M+Na]^+$ calculated for $C_{11}H_6Cl_4N_2NaO$: 344.9126; found: 344.9120

107 5-Bromo-2-((4,4,4-trichloro-3-oxobut-1-en-1-yl)amino)benzonitrile



The general procedure **B** with 2-amino-5-bromobenzonitrile (350 mg, 1.78 mmol, 1 eq.) and recrystallization from EtOH afforded the product as a yellow powder (639 mg, 97%).

E/Z ratio DMSO- d_6 = 62/38

m.p.: 205°C

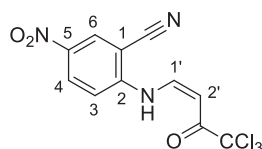
IR: ν = 2226, 1656, 1611, 1587, 1564, 1453, 1286, 1129, 831, 744

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.43 (d, 1H, J = 12.1 Hz, NH_Z), 10.80 (d, 1H, J = 11.8 Hz, NH_E), 8.28 (dd, 1H, J = 12.1 Hz, J = 7.6 Hz, $H_{1'Z}$), 8.22 (t, 1H, J = 11.8 Hz, $H_{1'E}$), 8.14 (d, 1H, J = 2.3 Hz, H_{6Z}), 8.06 (d, 1H, J = 2.3 Hz, H_{6E}), 7.92 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, J = 2.3 Hz, H_{4Z}), 7.82 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, J = 2.3 Hz, H_{4E}), 7.70 (d, 1H, J = 9.0 Hz, H_{3Z}), 7.53 (d, 1H, J = 9.0 Hz, H_{3E}), 6.54 (d, 1H, J = 11.8 Hz, $H_{2'E}$), 6.03 (d, 1H, J = 7.6 Hz, $H_{2'Z}$)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 182.2 ($C_Z=O$), 179.9 ($C_E=O$), 150.3 ($C_{1'Z}$), 149.8 ($C_{1'E}$), 142.1 (C_{2E}), 141.4 (C_{2Z}), 137.6 (C_{4Z} , C_{4E}), 135.9 (C_{6E}), 135.2 (C_{6Z}), 120.9 (C_{3E}), 118.5 (C_{3Z}), 115.9 ($C_E\equiv N$), 115.4 (C_{5Z} , C_{5E}), 114.8 ($C_Z\equiv N$), 103.3 (C_{1Z}), 103.2 (C_{1E}), 97.4 (C_ECl_3), 95.9 (C_ZCl_3), 93.9 ($C_{2'E}$), 89.9 ($C_{2'Z}$)

HRMS-ESI: m/z $[M+H]^+$ calculated for $C_{11}H_7BrCl_3N_2O$: 366.8802; found: 366.8796

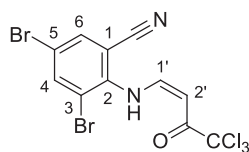
108 5-Nitro-2-((4,4,4-trichloro-3-oxobut-1-en-1-yl)amino)benzonitrile



The general procedure **C** with 2-amino-5-nitrobenzonitrile (446 mg, 2.74 mmol, 1 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO_2 , CH_2Cl_2 /pentane 70:30) afforded the product as a yellow powder (643 mg, 70%).

Compound **108** was directly reengaged in the preparation of **129**. ^{13}C -NMR analysis were unsatisfying for characterization of this product.

HRMS-ESI: m/z $[M+H]^+$ calculated for $C_{11}H_7Cl_3N_3O_3$: 355.9367; found: 355.9376

109 3,5-Dibromo-2-((4,4,4-trichloro-3-oxobut-1-en-1-yl)amino)benzonitrile

The general procedure **C** with 2-amino-3,5-dibromobenzonitrile (267 mg, 0.968 mmol, 1 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/CH₂Cl₂ 80:20) afforded the product as a yellow powder (211 mg, 46%).

E/Z ratio DMSO-*d*₆ = 64/36

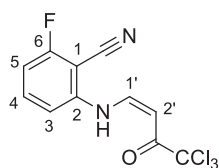
m.p.: 163°C

IR: ν = 3247, 3066, 2240, 1651, 1574, 1444, 1128, 880, 814, 737

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.98 (d, 1H, *J* = 13.0 Hz, NH_Z), 10.48 (bs, 1H, NH_E), 8.40 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H_{4Z}), 8.38 (bs, 1H, H_{4E}), 8.30 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H_{6Z}), 8.29 (bs, 1H, H_{6E}), 8.09 (dd, 1H, *J* = 12.5 Hz, *J* = 10.9 Hz, H_{1'E}), 7.89 (dd, 1H, *J* = 13.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, H_{1'Z}), 6.28 (bs, 1H, H_{2'E}), 6.02 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{2'Z})

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 181.8 (C_Z=O), 179.9 (C_E=O), 154.2 (C_{1'Z}), 153.5 (C_{1'E}), 140.6 (C_{2Z}), 140.4 (C_{2E}), 139.9 (C_{4E}), 139.1 (C_{4Z}), 135.9 (C_{6E}), 135.7 (C_{6Z}), 123.2 (C_{3Z}), 120.8 (C_{5Z}), 120.2 (C_{3E}), 118.9 (C_{5E}), 115.0 (C_Z≡N), 114.9 (C_E≡N), 109.5 (C_{1Z}), 109.3 (C_{1E}), 97.3 (C_ECl₃), 96.5 (C_ZCl₃), 96.1 (C_{2'E}), 88.5 (C_{2'Z})

HRMS-ESI: *m/z* [M-H]⁻ calculated for C₁₁H₄Br₂Cl₃N₂O: 442.7761; found: 442.7757

110 (Z)-2-Fluoro-6-((4,4,4-trichloro-3-oxobut-1-en-1-yl)amino)benzonitrile

The general procedure **B** with 2-amino-6-fluorobenzonitrile (300 mg, 2.203 mmol, 1 eq.) and recrystallization from EtOH afforded the product as a yellow powder (597 mg, 88%).

E/Z ratio CDCl₃ = 0/100

m.p.: 142°C

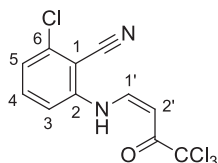
IR: ν = 2229, 1661, 1589, 1577, 1476, 1451, 1284, 1264, 1127, 1003, 819, 815, 785

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 11.42 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz, NH), 7.67 (dd, 1H, *J* = 11.9 Hz, *J* = 8.3 Hz, H_{1'}), 7.60 (ddd, 1H, *J* = 8.6 Hz, *J* = 8.4 Hz, *J* = 6.2 Hz, H₄), 7.09 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H₃), 6.94 (td, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 0.6 Hz, H₅), 6.12 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H_{2'})

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 183.5$ ($\text{C}=\text{O}$), 164.0 (d, $J = 260$ Hz, C_6), 146.3 ($\text{C}_{1'}$), 143.7 (d, $J = 3$ Hz, C_2), 135.8 (d, $J = 10$ Hz, C_4), 111.3 (d, $J = 1$ Hz, $\text{C}\equiv\text{N}$), 111.0 (d, $J = 19$ Hz, C_5), 110.6 (d, $J = 4$ Hz, C_3), 95.9 (CCl_3), 92.5 ($\text{C}_{2'}$), 92.2 (d, $J = 20$ Hz, C_1). ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -103.75$ ($\text{C}_{\text{Ar-F}}$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Cl}_3\text{FN}_2\text{O}$: 306.9603; found: 306.9612

111 (Z)-2-Chloro-6-((4,4,4-trichloro-3-oxobut-1-en-1-yl)amino)benzonitrile



The general procedure **B** with 2-amino-6-chlorobenzonitrile (300 mg, 1.966 mmol, 1 eq.) and recrystallization from EtOH afforded the product as a yellow powder (563 mg, 88%).

E/Z ratio $\text{CDCl}_3 = 0/100$

m.p.: 149°C

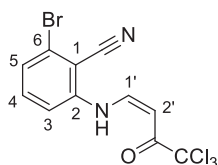
IR: $\nu = 2224, 1645, 1565, 1455, 1268, 1123, 814, 740$

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.45$ (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, NH), 7.63 (dd, 1H, $J = 11.9$ Hz, $J = 8.2$ Hz, $\text{H}_{1'}$), 7.53 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz, H_4), 7.24 (dd, 1H, $J = 8.3$ Hz, $J = 0.7$ Hz, H_5), 7.18 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H_3), 6.12 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, $\text{H}_{2'}$)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 183.4$ ($\text{C}=\text{O}$), 146.2 ($\text{C}_{1'}$), 144.1 (C_2), 138.4 (C_6), 134.7 (C_4), 124.8 (C_5), 113.3 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 112.9 (C_3), 103.3 (C_1), 96.0 (CCl_3), 92.5 ($\text{C}_{2'}$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}$: 322.9307; found: 322.9316

112 (Z)-2-Bromo-6-((4,4,4-trichloro-3-oxobut-1-en-1-yl)amino)benzonitrile



The general procedure **B** with 2-amino-6-bromobenzonitrile (225 mg, 1.14 mmol, 1 eq.) and recrystallization from EtOH afforded the product as a yellow powder (383 mg, 91%).

E/Z ratio $\text{CDCl}_3 = 0/100$

m.p.: 157°C

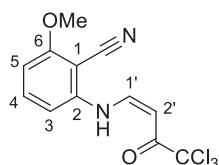
IR: $\nu = 2222, 1661, 1610, 1578, 1564, 1447, 1270, 1134, 1113, 822, 784, 723$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 11.44 (d, 1H, J = 12.1 Hz, NH), 7.63 (dd, 1H, J = 12.1 Hz, J = 8.3 Hz, $\text{H}_{1'}$), 7.46 (t, 1H, J = 8.0 Hz, H_4), 7.40 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, J = 1.0 Hz, H_5), 7.25 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H_3), 6.12 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H_2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 183.4 ($\text{C}=\text{O}$), 146.1 ($\text{C}_{1'}$), 144.3 (C_2), 134.8 (C_4), 128.0 (C_5), 126.7 (C_6), 114.5 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 113.4 (C_3), 105.6 (C_1), 96.0 (CCl_3), 92.5 ($\text{C}_{2'}$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{BrCl}_3\text{N}_2\text{NaO}$: 388.8621; found: 388.8618

113 2-Methoxy-6-((4,4,4-trichloro-3-oxobut-1-en-1-yl)amino)benzonitrile



The general procedure **B** with 2-amino-6-methoxybenzonitrile (300 mg, 2.02 mmol, 1 eq.) and recrystallization from EtOH afforded the product as a yellow powder (624 mg, 96%).

E/Z ratio $\text{DMSO-}d_6$ = 57/43

m.p.: 187°C

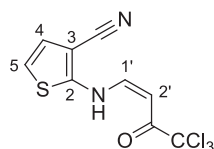
IR: ν = 3278, 2230, 1694, 1613, 1586, 1479, 1259, 1107, 1076, 984, 829, 798, 791

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 11.38 (d, 1H, J = 12.7 Hz, NH_Z), 10.70 (d, 1H, J = 12.2 Hz, NH_E), 8.31 (dd, 1H, J = 12.7 Hz, J = 8.1 Hz, $\text{H}_{1'Z}$), 8.21 (t, 1H, J = 12.2 Hz, $\text{H}_{1'E}$), 7.68 (t, 1H, J = 8.4 Hz, H_{4Z}), 7.61 (t, 1H, J = 8.4 Hz, H_{4E}), 7.30 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H_{3Z}), 7.11 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H_{3E}), 6.98 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H_{5Z}), 6.95 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H_{5E}), 6.52 (d, 1H, J = 12.2 Hz, $\text{H}_{2'E}$), 6.02 (d, 1H, J = 8.1 Hz, $\text{H}_{2'Z}$), 3.93 (s, 3H, OMe_Z), 3.91 (s, 3H, OMe_E)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 182.2 ($\text{C}_Z=\text{O}$), 180.0 ($\text{C}_E=\text{O}$), 162.2 (C_{6E}), 161.7 (C_{6Z}), 150.5 ($\text{C}_{1'Z}$), 150.1 ($\text{C}_{1'E}$), 143.9 (C_{2E}), 143.0 (C_{2Z}), 135.9 (C_{4Z}), 135.8 (C_{4E}), 114.1 ($\text{C}_E\equiv\text{N}$), 113.7 ($\text{C}_Z\equiv\text{N}$), 110.7 (C_{3E}), 108.0 (C_{3Z}), 107.4 (C_{5Z}), 107.0 (C_{5E}), 97.4 (C_ECl_3), 95.9 (C_ZCl_3), 93.3 ($\text{C}_{2'E}$), 91.1 (C_{1E}), 90.7 (C_{1Z}), 89.6 ($\text{C}_{2'Z}$), 56.7 (OMe_Z), 56.6 (OMe_E)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{NaO}_2$: 340.9622; found: 340.9625

114 (Z)-2-((4,4,4-Trichloro-3-oxobut-1-en-1-yl)amino)thiophene-3-carbonitrile



The general procedure **B** with 2-aminothiophene-3-carbonitrile (300 mg, 2.416 mmol, 1 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂) afforded the product as a yellow powder (559 mg, 97%).

E/Z ratio DMSO-*d*₆ = 0/100

m.p.: 141°C

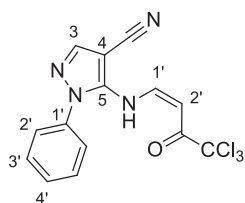
IR: ν = 2223, 1688, 1596, 1422, 1309, 1256, 1111, 971, 838, 786

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.65 (bs, 1H, NH), 7.93 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, H_{1'}), 7.25-7.21 (m, 2H, H₄, H₅), 6.42 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, H_{2'})

¹³C-NMR (100 MHz, 60°C, DMSO-*d*₆): δ = 179.7 (C=O), 153.6 (C₂), 149.0 (C_{1'}), 127.0 (C₅), 118.5 (C₄), 113.8 (C≡N), 96.8 (CCl₃), 94.7 (C₃), 93.4 (C_{2'})

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₉H₆Cl₃N₂OS: 294.9261; found: 294.9264.

115 (Z)-1-Phenyl-5-((4,4,4-trichloro-3-oxobut-1-en-1-yl)amino)-1H-pyrazole-4-carbonitrile



The general procedure **C** with 5-amino-1-benzyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile (250 mg, 1.36 mmol, 1 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 95:5 to 90:10) afforded the product as a yellow powder (370 mg, 77%).

E/Z ratio CDCl₃ = 0/100

m.p.: 140°C

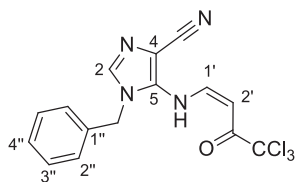
IR: ν = 2225, 1591, 1562, 1517, 1273, 1259, 1132, 964, 819, 761, 688

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 11.28 (bd, 1H, *J* = 12.0 Hz, NH), 7.91 (dd, 1H, *J* = 12.0 Hz, *J* = 8.2 Hz, H_{1'}), 7.84 (s, 1H, H₃), 7.62 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H_{3''}), 7.55 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, H_{4''}), 7.52-7.50 (m, 2H, H_{2''}), 6.12 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H_{2'})

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 183.7 (C=O), 146.4 (C_{1'}), 142.8 (C₃), 142.7 (C₅), 135.8 (C_{1''}), 130.5 (C_{3''}), 130.3 (C_{4''}), 124.7 (C_{2''}), 113.3 (C≡N), 95.5 (CCl₃), 93.5 (C_{2'}), 79.8 (C₄)

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₄H₉Cl₃N₄NaO: 376.9734; found: 376.9725

116 (Z)-1-Benzyl-5-((4,4,4-trichloro-3-oxobut-1-en-1-yl)amino)-1H-imidazole-4-carbonitrile



The general procedure **C** with 5-amino-1-benzyl-1H-imidazole-4-carbonitrile (611 mg, 3.09 mmol, 1 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 99:1) afforded the product as a yellow powder (732 mg, 64%).

E/Z ratio CDCl₃ = 0/100

m.p.: 62°C

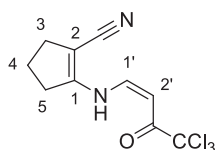
IR: ν = 2223, 1658, 1573, 1267, 1134, 825, 692

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.88 (bd, 1H, *J* = 11.9 Hz, NH), 7.57 (dd, 1H, *J* = 11.9 Hz, *J* = 8.1 Hz, H_{1'}), 7.45-7.37 (m, 4H, H₂, H_{3''}, H_{4''}), 7.24 (dd, 2H, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, H_{2''}), 6.07 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H_{2'}), 5.11 (s, 2H, CH₂)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 184.1 (C=O), 149.3 (C_{1'}), 138.0 (C₅), 135.6 (C₂), 132.6 (C_{1''}), 129.8 (C_{3''}), 129.5 (C_{4''}), 127.8 (C_{2''}), 114.5 (C≡N), 101.9 (C₄), 95.6 (CCl₃), 92.6 (C_{2'}), 49.1 (CH₂)

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₅H₁₂Cl₃N₄O: 369.0071; found: 369.0083.

117 (E)-2-((4,4,4-Trichloro-3-oxobut-1-en-1-yl)amino)cyclopent-1-enecarbonitrile



The general procedure **B** with 2-amino-cyclopent-1-enecarbonitrile (prepared from adiponitrile, 247 mg, 2.28 mmol, 1 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 90:10 to 70:30) afforded the product as a yellow powder (246 mg, 39%).

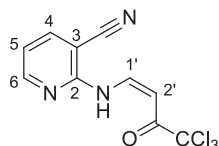
E/Z ratio DMSO-*d*₆ = 87/13

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.36 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, NH_Z), 11.12 (d, 1H, *J* = 12.5 Hz, NH_E), 7.77 (vt, 1H, *J* = 12.5 Hz, H_{βE}), 7.71 (dd, 1H, *J* = 12.6 Hz, *J* = 8.0 Hz, H_{βZ}), 6.47 (d, 1H, *J* = 12.5 Hz, H_{αE}), 5.97 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{αZ}), 2.78 (vt, 2H+2H, *J* = 7.5 Hz, H_{5Z}, H_{5E}), 2.64-2.56 (m, 4H, H_{3Z}, H_{3E}), 2.04-1.90 (m, 4H, H_{4Z}, H_{4E}),

^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 182.3$ ($\text{C}_Z=\text{O}$), 180.0 ($\text{C}_E=\text{O}$), 156.5 (C_{1Z}), 156.2 (C_{1E}), 151.1 ($\text{C}_{\beta Z}$), 149.2 ($\text{C}_{\beta E}$), 116.7 ($\text{C}_E\equiv\text{N}$), 115.8 ($\text{C}_Z\equiv\text{N}$), 97.2 (C_ECl_3), 95.8 (C_ZCl_3), 93.8 ($\text{C}_{\alpha E}$), 89.7 ($\text{C}_{\alpha Z}$), 88.3 (C_{2Z}), 84.7 (C_{2E}), 31.8 (C_{3E}), 30.99 (C_{3Z}), 30.95 (C_{5E}), 30.0 (C_{5Z}), 20.73 (C_{4Z}), 20.69 (C_{4E})

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}$: 278.9853; found: 278.9847

119 (Z)-2-((4,4,4-Trichloro-3-oxobut-1-en-1-yl)amino)nicotinonitrile



The general procedure **C** with 2-amino-nicotinonitrile (197 mg, 1.65 mmol, 1 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO_2 , pentane/EtOAc 80:20 to 70:30) afforded the product as a yellow powder (400 mg, 83%).

E/Z ratio $\text{CDCl}_3 = 0/100$

m.p.: 137°C (dec.)

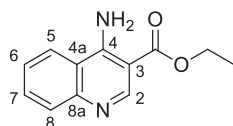
IR: $\nu = 2224, 1660, 1609, 1569, 1429, 1260, 1242, 1132, 841, 801, 725$

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.66$ (d, 1H, $J = 11.1$ Hz, NH), 8.51 (dd, 1H, $J = 4.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H_6), 8.43 (dd, 1H, $J = 11.1$ Hz, $J = 8.5$ Hz, $\text{H}_{1'}$), 7.94 (dd, 1H, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H_4), 7.12 (dd, 1H, $J = 7.7$ Hz, $J = 4.9$ Hz, H_5), 6.17 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, $\text{H}_{2'}$)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 183.7$ ($\text{C}=\text{O}$), 152.6 (C_6), 152.3 (C_2), 145.0 ($\text{C}_{1'}$), 142.1 (C_4), 118.7 (C_5), 114.5 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 96.5 (C_3), 96.0 (CCl_3), 93.2 ($\text{C}_{2'}$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$: 289.9649; found: 289.9657

3 Ethyl 4-aminoquinoline-3-carboxylate (CAS: 93074-72-7)



The general procedure **D** with **97** (0.5 mmol scale) and trituration in Et_2O afforded the product as an off-white powder (96 mg, 89%).

Triturated in Et_2O

m.p.: 194°C (dec.)

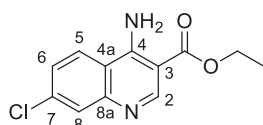
IR: $\nu = 1685, 1645, 1587, 1506, 1315, 1257, 1091, 761, 534$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.91 (s, 1H, H₂), 8.39 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 1.0 Hz, H₅), 8.35 (bs, 2H, NH₂), 7.82 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 1.2 Hz, H₈), 7.73 (ddd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 6.8 Hz, J = 1.0 Hz, H₇), 7.51 (ddd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 6.8 Hz, J = 1.2 Hz, H₆), 4.33 (q, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂), 1.34 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 167.5 (C=O), 154.1 (C₄), 151.2 (C₂), 148.9 (C_{8a}), 131.4 (C₇), 129.1 (C₈), 125.1 (C₆), 123.2 (C₅), 118.2 (C_{4a}), 99.5 (C₃), 60.2 (CH₂), 14.2 (CH₃)

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₂H₁₃N₂O₂: 217.0972; found: 217.0979.

125 Ethyl 4-amino-7-chloroquinoline-3-carboxylate



The general procedure **D** with **104** (0.5 mmol scale) and trituration in *tert*-BuOMe afforded the product as an off-white powder (93 mg, 74%).

m.p.: 260°C (dec.)

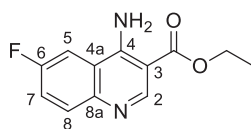
IR: ν = 3362, 3138, 1689, 1639, 1610, 1588, 1276, 1253, 1079, 1025, 914, 834, 789

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 80°C, DMSO-*d*₆): δ = 8.92 (s, 1H, H₂), 8.45 (d, 1H, J = 8.9 Hz, H₅), 8.28 (bs, 2H, NH₂), 7.82 (s, 1H, H₈), 7.50 (d, 1H, J = 8.9 Hz, H₆), 4.36 (q, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂), 1.37 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, 80°C, DMSO-*d*₆): δ = 166.8 (C=O), 153.6 (C₄), 152.1 (C₂), 149.5 (C_{8a}), 135.6 (C₇), 127.4 (C₈), 125.1 (C₅), 124.8 (C₆), 116.6 (C_{4a}), 100.0 (C₃), 59.8 (CH₂), 13.7 (CH₃)

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₂H₁₂ClN₂O₂: 251.0582; found: 251.0582

126 Ethyl 4-amino-6-fluoroquinoline-3-carboxylate



The general procedure **D** with **105** (0.5 mmol scale) and trituration in *tert*-BuOMe afforded the product as an off-white powder (88 mg, 75%).

m.p.: 235°C

IR: ν = 3352, 3100, 1687, 1638, 1512, 1275, 1248, 1197, 1106, 873, 829, 741

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 80°C, DMSO-*d*₆): δ = 8.90 (s, 1H, H₂), 8.19 (dd, 1H, J = 10.7 Hz, J = 2.8 Hz, H₅), 8.11 (bs, 2H, NH₂), 7.87 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, J = 5.7 Hz, H₈), 7.59 (ddd, 1H, J

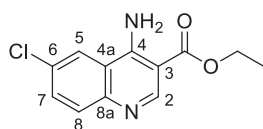
= 9.2 Hz, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.8$ Hz, H₇), 4.37 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH₂), 1.37 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, 80°C, DMSO-*d*₆): $\delta = 167.0$ (C=O), 158.9 (d, $J = 243$ Hz, C₆), 153.2 (d, $J = 4$ Hz, C_{8a}), 150.2 (d, $J = 2$ Hz, C₂), 145.8 (d, $J = 1$ Hz, C₄), 131.4 (d, $J = 9$ Hz, C₈), 120.1 (d, $J = 25$ Hz, C₇), 118.6 (d, $J = 9$ Hz, C_{4a}), 107.1 (d, $J = 24$ Hz, C₅), 99.8 (C_{3a}), 59.8 (CH₂), 13.7 (CH₃)

¹⁹F-NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = -114.65$ (C_{Ar}-F)

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₂H₁₂FN₂O₂: 235.0877; found: 235.0879

127 Ethyl 4-amino-6-chloroquinoline-3-carboxylate



The general procedure **D** with **106** (0.5 mmol scale) and trituration in *tert*-BuOMe afforded the product as an off-white powder (90 mg, 72%).

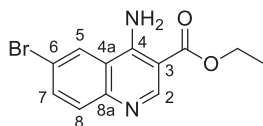
m.p.: 252°C

IR: $\nu = 3373, 3093, 1693, 1632, 1587, 1500, 1245, 1200, 1105, 893, 828$. ¹H-NMR (400 MHz, 80°C, DMSO-*d*₆): $\delta = 8.92$ (s, 1H, H₂), 8.51 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H₅), 8.21 (bs, 2H, NH₂), 7.82 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, H₈), 7.71 (dd, 1H, $J = 8.9$ Hz, $J = 2.3$ Hz, H₇), 4.37 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH₂), 1.37 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, 80°C, DMSO-*d*₆): $\delta = 166.9$ (C=O), 152.9 (C₄), 151.2 (C₂), 147.3 (C_{8a}), 131.1 (C₇), 130.7 (C₈), 129.4 (C₆), 122.1 (C₅), 118.9 (C_{4a}), 100.1 (C₃), 59.8 (CH₂), 13.7 (CH₃)

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₂H₁₂ClN₂O₂: 251.0582; found: 251.0583

128 Ethyl 4-amino-6-bromoquinoline-3-carboxylate



The general procedure **D** with **107** (0.5 mmol scale) and trituration in Et₂O afforded the product as an off-white powder (103 mg, 70%).

m.p.: 259°C

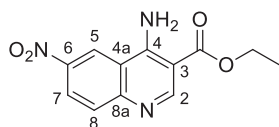
IR: $\nu = 3365, 3088, 1694, 1633, 1585, 1385, 1246, 1200, 1101, 827$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8.91$ (s, 1H, H_2), 8.70 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H_5), 8.41 (bs, 2H, NH_2), 7.86 (dd, 1H, $J = 8.9$ Hz, $J = 2.1$ Hz, H_7), 7.75 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, H_8), 4.34 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 1.35 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, 80°C , $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 166.8$ (C=O), 152.8 (C_4), 151.2 (C_2), 147.5 (C_{8a}), 133.6 (C_7), 130.8 (C_8), 125.2 (C_5), 119.4 (C_{4a}), 117.5 (C_6), 100.1 (C_3), 59.8 (CH_2), 13.7 (CH_3)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}_2$: 295.0077; found: 295.0068

129 Ethyl 4-amino-6-nitroquinoline-3-carboxylate



The general procedure **D** with **108** (0.5 mmol scale) and trituration in MeOH afforded the product as a beige powder (97 mg, 74%).

m.p.: 269°C

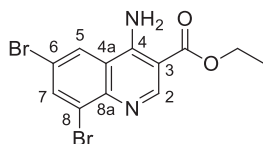
IR: $\nu = 3336, 3118, 1693, 1641, 1521, 1336, 1241, 1209, 1078, 851, 745$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 80°C , $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 9.38$ (s, 1H, H_5), 8.98 (s, 1H, H_2), 8.58 (bs, 2H, NH_2), 8.37 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H_7), 7.91 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H_8), 4.37 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 1.38 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, 80°C , $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 166.5$ (C=O), 154.6 (C_4), 154.0 (C_2), 151.6 (C_{8a}), 143.7 (C_6), 130.3 (C_8), 124.1 (C_7), 120.5 (C_5), 117.2 (C_{4a}), 100.8 (C_3), 60.1 (CH_2), 13.6 (CH_3)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4$: 262.0822; found: 262.0827

130 Ethyl 4-amino-6,8-dibromoquinoline-3-carboxylate



The general procedure **D** with **109** (212 mg, 0.47 mmol) and trituration in Et_2O /pentane afforded the product as a beige powder (150 mg, 85%).

m.p.: 251°C

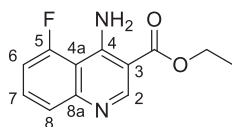
IR: $\nu = 3284, 1686, 1620, 1574, 1486, 1254, 1076, 862, 801$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 8.91 (s, 1H, H_2), 8.68 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_5), 8.46 (bs, 2H, NH_2), 8.23 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_7), 4.35 (q, 2H, J = 7.1 Hz, CH_2), 1.34 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 167.0 (C=O), 153.4 (C_4), 152.3 (C_2), 144.8 (C_{8a}), 136.8 (C_7), 125.8 (C_5 , C_8), 120.5 (C_{4a}), 117.4 (C_6), 100.7 (C_3), 60.5 (CH_2), 14.2 (CH_3)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$: 372.9182; found: 372.9186

131 Ethyl 4-amino-5-fluoroquinoline-3-carboxylate



The general procedure **D** with **110** (0.5 mmol scale) and trituration in Et_2O /pentane afforded the product as a light brown powder (92 mg, 78%).

m.p.: 127°C

IR: ν = 3380, 1685, 1619, 1582, 1275, 1206, 1093, 1027, 817, 752

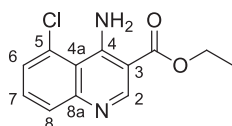
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 8.88 (s, 1H, H_2), 8.72 (bs, 2H, NH_2), 7.70 (td, 1H, J = 8.1 Hz, J = 5.9 Hz, H_7), 7.63 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, J = 1.2 Hz, H_8), 7.28 (ddd, 1H, J = 13.8 Hz, J = 8.1 Hz, J = 1.3 Hz, H_6), 4.32 (q, 2H, J = 7.1 Hz, CH_2), 1.34 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 167.3 (C=O), 160.0 (d, J = 254 Hz, C_5), 153.0 (d, J = 2 Hz, C_4), 152.1 (C_2), 150.1 (C_{8a}), 131.7 (d, J = 12 Hz, C_7), 125.4 (d, J = 4 Hz, C_8), 110.7 (d, J = 23 Hz, C_6), 108.1 (d, J = 8 Hz, C_{4a}), 100.0 (C_3), 60.4 (CH_2), 14.2 (CH_3)

$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = -111.93 ($\text{C}_{Ar}\text{-F}$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FN}_2\text{O}_2$: 235.0877; found: 235.0880

132 Ethyl 4-amino-5-chloroquinoline-3-carboxylate



The general procedure **D** with **111** (0.5 mmol scale) and purification by flash column chromatography (SiO_2 , DCM/MeOH 98:2) afforded the product as a brown powder (58 mg, 46%).

m.p.: 90°C (dec.)

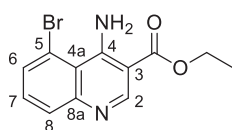
IR: ν = 3503, 3329, 1682, 1583, 1274, 1207, 1187, 1077, 935, 815, 757

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 80°C , $\text{DMSO-}d_6$): δ = 8.92 (s, 1H, H_2), 8.54 (bs, 2H, NH_2), 7.78 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H_8), 7.64 (t, 1H, J = 8.0 Hz, H_7), 7.52 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H_6), 4.37 (q, 2H, J = 7.1 Hz, CH_2), 1.37 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, 80°C , $\text{DMSO-}d_6$): δ = 166.9 (C=O), 153.8 (C_4), 151.1 (C_2), 151.0 (C_{8a}), 130.6 (C_7), 129.0 (C_5), 128.9 (C_8), 127.8 (C_6), 114.7 (C_{4a}), 100.5 (C_3), 60.0 (CH_2), 13.6 (CH_3)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_2$: 251.0582; found: 251.0582

133 Ethyl 4-amino-5-bromoquinoline-3-carboxylate



The general procedure **D** with **112** (0.5 mmol scale) and purification by flash column chromatography (SiO_2 , DCM/MeOH 98:2) afforded the product as a yellow powder (88 mg, 60%).

m.p.: 94°C (dec.)

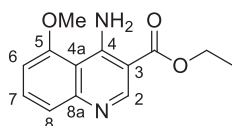
IR: ν = 3477, 3320, 1682, 1583, 1272, 1187, 1079, 814, 757

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 8.90 (s, 1H, H_2), 7.80 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, J = 1.2 Hz, H_6), 7.76 (dd, 1H, J = 7.7 Hz, J = 1.2 Hz, H_8), 7.54 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, J = 7.7 Hz, H_7), 4.32 (q, 2H, J = 7.1 Hz, CH_2), 1.34 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 167.4 (C=O), 154.0 (C_4), 151.3 (C_2), 151.2 (C_{8a}), 132.5 (C_8), 131.7 (C_7), 130.0 (C_6), 117.1 (C_5), 115.7 (C_{4a}), 100.3 (C_3), 60.6 (CH_2), 14.1 (CH_3)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}_2$: 295.0077; found: 295.0070

134 Ethyl 4-amino-5-methoxyquinoline-3-carboxylate



The general procedure **D** with **113** (0.5 mmol scale) and purification by flash column chromatography (SiO_2 , DCM/MeOH 99:1) afforded the product as an off-white powder (77 mg, 63%).

m.p.: 136°C

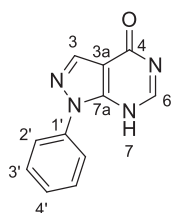
IR: ν = 3411, 3277, 1678, 1584, 1550, 1275, 1190, 1067, 822, 759

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 8.82 (s, 1H, H₂), 8.53 (bs, 2H, NH₂), 7.61 (t, 1H, J = 8.2 Hz, H₇), 7.35 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, J = 0.7 Hz, H₈), 6.97 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, J = 0.7 Hz, H₆), 4.30 (q, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 1.33 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 167.5 (C=O), 158.7 (C₅), 155.4 (C₄), 151.4 (C₂), 151.0 (C_{8a}), 131.8 (C₇), 121.3 (C₈), 108.9 (C_{4a}), 105.7 (C₆), 99.1 (C₃), 60.1 (CH₂), 56.3 (OCH₃), 14.2 (CH₃)

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₃H₁₅N₂O₃: 247.1077; found: 247.1080

281 1-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(7*H*)-one



The general procedure **D** with **115** (0.5 mmol scale) was followed. Trituration in EtOAc afforded **281** as an off-white powder (53 mg, 20%). The mother liquor was purified by flash column chromatography (SiO₂, DCM/MeOH 99:1) to afford **135** as a beige powder (60 mg, 43%).

m.p.: 305°C (dec.)

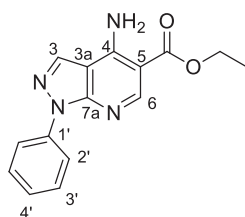
IR: ν = 2853, 1673, 1592, 1514, 1497, 1404, 1215, 969, 889, 785, 757

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 12.47 (bs, 1H, H₇), 8.32 (s, 1H, H₃), 8.19 (d, 1H, J = 3.5 Hz, H₆), 8.03 (d, 2H, J = 7.6 Hz, H₂), 7.54 (t, 2H, J = 7.6 Hz, H₃), 7.38 (t, 1H, J = 7.6 Hz, H₄)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 157.3 (C₄), 151.9 (C_{7a}), 148.8 (C₆), 138.3 (C_{1'}), 136.0 (C₃), 129.2 (C_{3'}), 127.1 (C_{4'}), 121.7 (C_{2'}), 107.7 (C_{3a})

HRMS-ESI: m/z [M-H]⁻ calculated for C₁₁H₇N₄O: 211.0625; found: 211.0628

135 Ethyl 4-amino-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



m.p.: 178°C

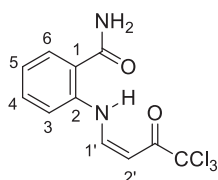
IR: ν = 1688, 1623, 1594, 1501, 1370, 1249, 1197, 1080, 757

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 8.74 (s, 1H, H_6), 8.60 (s, 1H, H_3), 8.40 (bs, 2H, NH_2), 8.19 (dd, 2H, J = 8.6 Hz, J = 1.1 Hz, H_2), 7.53 (dd, 2H, J = 8.6 Hz, J = 7.5 Hz, H_3), 7.33 (tt, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.1 Hz, H_4), 4.30 (q, 2H, J = 7.1 Hz, CH_2), 1.33 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 167.0 (C=O), 152.9 (C_6), 151.7 (C_{7a}), 151.3 (C_4), 139.1 ($\text{C}_{1'}$), 134.7 (C_3), 129.1 ($\text{C}_{3'}$), 126.1 ($\text{C}_{4'}$), 121.0 ($\text{C}_{2'}$), 105.9 (C_{3a}), 99.9 (C_5), 60.1 (CH_2), 14.2 (CH_3)

HRMS-ESI: m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$: 283.1190; found: 283.1195

124 2-((4,4,4-Trichloro-3-oxobut-1-en-1-yl)amino)benzamide



A solution of 2-aminobenzamide (320 mg, 2.35 mmol) and **91** (511 mg, 2.35 mmol) in EtOH (4.7 mL) was heated under reflux for 4h. After cooling, the crude mixture was purified by flash column chromatography (SiO_2 , pentane/EtOAc 40:60) to afford the product as a yellow powder. (651 mg, 90%)

E/Z ratio CDCl_3 = 21/79

E/Z ratio $\text{DMSO-}d_6$ = 17/83

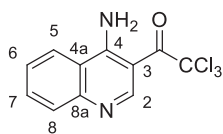
m.p.: 178°C

IR: ν = 3157, 1617, 1533, 1397, 1260, 1120, 997, 793

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 12.98 (d, 1H, J = 13.6 Hz, NH), 8.21 (bs, 2H, NH_2), 8.15 (dd, 1H, J = 13.6 Hz, J = 8.2 Hz, $\text{H}_{1'}$), 7.78 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, J = 1.4 Hz, H_6), 7.64 (d, 1H, J = 7.9 Hz, H_3), 7.55 (td, 1H, J = 7.9 Hz, J = 1.4 Hz, H_4), 7.20 (td, 1H, J = 7.9 Hz, J = 1.0 Hz, H_5), 5.84 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H_2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 179.8 (COCCl_3), 169.5 (CONH_2), 149.1 ($\text{C}_{1'}$), 139.7 (C_2), 132.5 (C_4), 129.0 (C_6), 123.5 (C_5), 121.4 (C_1), 116.0 (C_3), 96.8 (COCCl_3), 87.9 (C_2)

HRMS-ESI: m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_2\text{NaO}_2$: 328.9622; found: 328.9614

120 1-(4-Aminoquinolin-3-yl)-2,2,2-trichloroethanone

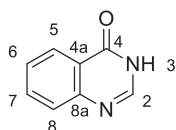
In a 10 mL round-bottom flask, under an argon atmosphere, triflic acid (0.5 mL) was added to compound **97** (145 mg, 0.5 mmol) until complete dissolution at room temperature. The yellow solution was heated at 100°C in a pre-heated bath for 2 hours, and left cooling at room temperature. When cold, the flask was immersed in a water/ice bath, and saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL) was added in one portion under vigorous stirring. After 10 minutes, the mixture was extracted with water/CH₂Cl₂ (3 x 25 mL), the organic phases were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 65:35) afforded the product as an off-white powder (30 mg, 21%).

m.p.: 180°C (dec.)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.34 (s, 1H, H₂), 9.19 (bs, 2H, NH₂), 8.53 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H₅), 7.86-7.80 (m, 2H, H₇, H₈), 7.60-7.55 (m, 1H, H₆)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 180.4, 157.3 (C_{8a}), 151.8 (C₂), 147.6 (C₄), 133.0 (C₇), 129.2 (C₈), 126.1 (C₆), 123.7 (C₅), 118.4 (C_{4a}), 99.1 (C₃), 96.2 (CCl₃)

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₁H₈Cl₃N₂O: 288.9697; found: 288.9690

122 Quinazolin-4(3*H*)-one (CAS: 491-36-1)²⁹⁰

In a 10 mL round-bottom flask, under an argon atmosphere, triflic acid (0.5 mL) was added to compound **124** (154 mg, 0.5 mmol) until complete dissolution at room temperature. The yellow solution was heated at 100°C in a pre-heated bath for 2 hours, and left cooling at room temperature. When cold, the flask was immersed in a water/ice bath, and a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (5 mL) was quickly added. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 25 mL), the organic phases were washed with brine (25 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography (SiO₂, EtOAc) afforded the product as an off-white powder (47 mg, 64%).

²⁹⁰ Mohammed, S.; Vishwakarma, R. A.; Bharate, S. B. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (13), 6915–6921.

m.p.: 214°C

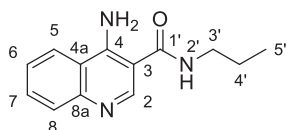
IR: $\nu = 1698, 1665, 1611, 1467, 1171, 921, 763$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 12.26$ (bs, 1H, H₃), 8.12 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.2$ Hz, H₅), 8.09 (s, 1H, H₂), 7.80 (ddd, 1H, $J = 8.6$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.6$ Hz, H₇), 7.66 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, H₈), 7.51 (td, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H₆)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 160.8$ (C₄), 148.7 (C_{8a}), 145.4 (C₂), 134.3 (C₇), 127.2 (C₈), 126.7 (C₆), 125.8 (C₅), 122.6 (C_{4a})

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₈H₇N₂O: 147.0553; found: 147.0547

137 4-Amino-*N*-propylquinoline-3-carboxamide



In a 10 mL round-bottom flask, under an argon atmosphere, triflic acid (0.5 mL) was added to compound **97** (145 mg, 0.5 mmol) until complete dissolution at room temperature. The yellow solution was heated at 150°C in a pre-heated bath for 4 minutes, and left cooling at room temperature. When cold, the flask was immersed in a water/ice bath, and 1-propylamine (0.411 mL, 5.0 mmol) was added in one portion with vigorous stirring (*EXOTHERMIC*). After 10 minutes, the mixture was extracted with NaHCO₃/CH₂Cl₂ (3 x 25 mL), the organic phases were washed with brine (25 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 90:10) afforded the product as an off-white powder (48 mg, 42%).

m.p.: 220°C (dec.)

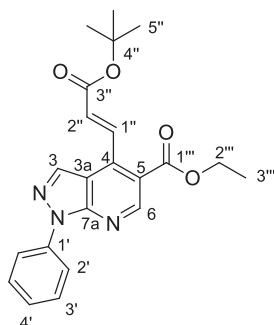
IR: $\nu = 3254, 1605, 1586, 1302, 1260, 1210, 1142, 761$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 80°C, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8.83$ (s, 1H, H₂), 8.28 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H₅), 8.29-8.17 (bs, 3H, NH, NH₂), 7.80 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H₈), 7.67 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, H₇), 7.46 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, H₆), 3.28 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz, H_{3'}), 1.60 (hex, 2H, $J = 7.2$ Hz, H_{4'}), 0.94 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, H_{5'})

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, 80°C, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 167.9$ (C_{1'}), 152.3 (C₄), 148.6 (C₂), 147.9 (C_{8a}), 129.8 (C₇), 128.3 (C₈), 124.1 (C₆), 122.4 (C₅), 118.2 (C_{4a}), 103.9 (C₃), 40.4 (C_{3'}), 21.9 (C_{4'}), 10.9 (C_{5'})

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₃H₁₆N₃O: 230.1288; found: 230.1281

152 (*E*)-Ethyl 4-(3-(tert-butoxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **E** with **32** (150 mg, 0.497 mmol, 1 eq.), and *tert*-butyl acrylate (365 μ L, 2.49 mmol, 5 eq.) followed by purification by flash column chromatography (SiO_2 , CH_2Cl_2) afforded the product as a white powder (164 mg, 84%).

m.p.: 150°C

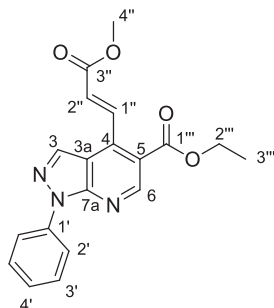
IR: ν = 2985, 1707 (C=O), 1585, 1502, 1246, 1149, 802, 754, 731

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.21 (s, 1H, H_6), 8.41 (d, 1H, J = 16.2 Hz, $\text{H}_{1''}$), 8.38 (s, 1H, H_3), 8.22 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 1.1 Hz, $\text{H}_{2'}$), 7.54 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 7.5 Hz, $\text{H}_{3'}$), 7.36 (tt, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.1 Hz, $\text{H}_{4'}$), 6.50 (d, 1H, J = 16.2 Hz, $\text{H}_{2''}$), 4.45 (q, 2H, J = 7.1 Hz, $\text{H}_{2'''}$), 1.59 (s, 9H, $\text{H}_{5''}$), 1.44 (t, 3H, J = 7.1 Hz, $\text{H}_{3'''}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 165.7 ($\text{C}_{1'''}$), 164.9 ($\text{C}_{3''}$), 151.9 (C_6), 151.2 (C_{7a}), 141.3 (C_4), 139.2 ($\text{C}_{1''}$), 138.9 ($\text{C}_{1'}$), 134.7 (C_3), 129.3 ($\text{C}_{3'}$), 128.8 ($\text{C}_{2''}$), 127.0 (C_4), 121.9 ($\text{C}_{2'}$), 118.7 (C_5), 115.3 (C_{3a}), 81.7 ($\text{C}_{4''}$), 61.8 ($\text{C}_{2'''}$), 28.3 ($\text{C}_{5''}$), 14.4 ($\text{C}_{3'''}$)

HRMS-ESI: m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$: 394.1761; found: 394.1747

153 (*E*)-Ethyl 4-(3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **E** with **32** (100 mg, 0.331 mmol, 1 eq.), and methyl acrylate (149 μ L, 1.66 mmol, 5 eq.) followed by purification by flash column chromatography (SiO_2 , pentane/ Et_2O 90:10) afforded the product as white crystals (123 mg, 67%).

m.p.: 130°C

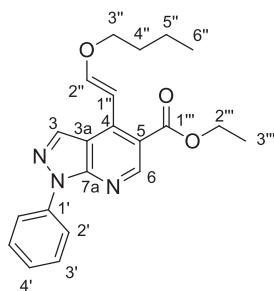
IR: $\nu = 1726$ (C=O), 1699 (C=C), 1581, 1502, 1315, 1165, 977, 800, 744

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.22$ (s, 1H, H₆), 8.53 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz, H_{1''}), 8.35 (s, 1H, H₃), 8.21 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_{2'}), 7.54 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, H_{3'}), 7.36 (tt, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_{4'}), 6.57 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz, H_{2''}), 4.45 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H_{2'''}), 3.89 (s, 3H, H_{4''}), 1.44 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H_{3'''})

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.1$ (C_{3''}), 165.5 (C_{1'''}), 151.8 (C₆), 151.2 (C_{7a}), 141.1 (C₄), 140.6 (C_{1'}), 138.8 (C₁), 134.5 (C₃), 129.3 (C_{3'}), 127.0 (C_{2''}), 126.3 (C_{4'}), 121.8 (C_{2'}), 118.6 (C₅), 115.3 (C_{3a}), 61.9 (C_{2'''}), 52.3 (C_{4''}), 14.4 (C_{3'''})

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₉H₁₈N₃O₄: 352.1292; found: 352.1287

154 (*E*)-Ethyl 4-(2-butoxyvinyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **E** with **32** (150 mg, 0.497 mmol, 1 eq.), and vinylbutylether (322 μL , 2.49 mmol, 5 eq.) followed by purification by flash column chromatography (SiO_2 , pentane/Et₂O 90:10) afforded the product as white crystals (123 mg, 67%).

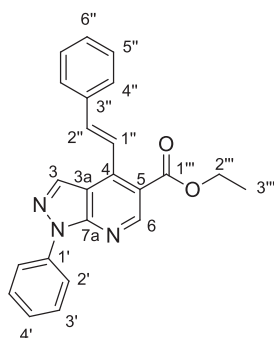
m.p.: 93°C

IR: $\nu = 2960$, 1693 (C=O), 1620 (C=C), 1566, 1317, 1255, 1188, 1143, 954, 763

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.11$ (s, 1H, H₆), 8.33 (s, 1H, H₃), 8.21 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_{2'}), 7.53 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, H_{3'}), 7.51 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz, H_{2''}), 7.34 (tt, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_{4'}), 7.05 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz, H_{1''}), 4.41 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H_{2'''}), 4.03 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, H_{3'''}), 1.81-1.74 (m, 2H, H_{4''}), 1.55-1.47 (m, 2H, H_{5''}), 1.42 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H_{3'''}), 1.00 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, H_{6''})

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.6$ (C_{1'''}), 156.2 (C_{2''}), 152.3 (C₆), 151.2 (C_{7a}), 143.9 (C₄), 139.2 (C_{1'}), 135.3 (C₃), 129.2 (C_{3'}), 126.7 (C_{4'}), 121.9 (C_{2'}), 116.7 (C₅), 114.4 (C_{3a}), 101.9 (C_{1''}), 70.2 (C_{3''}), 61.2 (C_{2'''}), 31.2 (C_{4''}), 19.3 (C_{5''}), 14.5 (C_{6''}), 13.9 (C_{3'''})

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₃N₃O₃: 366.1812; found: 366.1823

156 (*E*)-Ethyl 1-phenyl-4-styryl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate

In a dry sealed tube, **32** (150 mg, 0.497 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (6 mg, 5 mol%), and tri-*o*-tolylphosphine (15 mg, 10 mol%) were dissolved in xylenes (0.3 mL). Et₃N (138 μL, 0.994 mmol, 2 eq.), and styrene (285 μL, 2.49 mmol, 5 eq.) were added. The mixture was heated at 130°C for 72h. After cooling, the mixture was extracted with NaHCO₃/CH₂Cl₂ (3 x 25 mL), the organic phases were washed with brine (25 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/Et₂O 90:10) afforded the product as white crystals (157 mg, 85%).

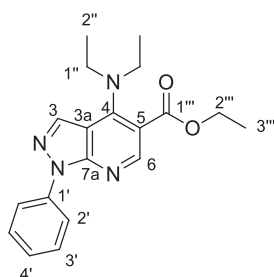
m.p.: 107°C

IR: ν = 1708 (C=O), 1575, 1548, 1500, 1413, 1244, 1170, 1155, 972, 792

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.20 (s, 1H, H₆), 8.49 (s, 1H, H₃), 8.25 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₂), 8.18 (d, 1H, J = 16.5 Hz, H_{2''}), 7.66 (d, 2H, J = 7.1 Hz, H_{4''}), 7.56 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 7.5 Hz, H_{3'}), 7.46-7.35 (m, 5H, H_{4'}, H_{1''}, H_{5''}, H_{6''}), 4.45 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H_{2'''}), 1.44 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H_{3'''})

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.3 (C_{1'''}), 152.1 (C₆), 151.4 (C_{7a}), 144.4 (C₄), 139.1 (C_{1'}), 138.6 (C_{1''}), 136.4 (C_{3''}), 135.3 (C₃), 129.4 (C_{6''}), 129.3 (C_{3'}), 129.1 (C_{5''}), 127.5 (C_{4''}), 126.8 (C_{4'}), 124.5 (C_{2''}), 121.9 (C_{2'}), 117.9 (C₅), 115.3 (C_{3a}), 61.5 (C_{2'''}), 14.5 (C_{3'''})

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₂₀N₃O₂: 370.1550; found: 370.1546

282 Ethyl 4-(diethylamino)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate

Isolated as a by-product in Heck reactions, following general procedure E.

Yellow oil

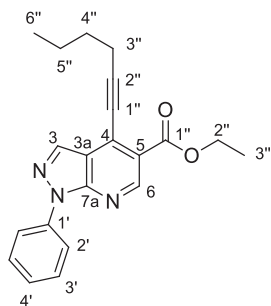
IR: $\nu = 2974, 1705$ (C=O), 1568, 1502, 1238, 1145, 951, 756

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.69$ (s, 1H, H_6), 8.19 (s, 1H, H_3), 8.13 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_2), 7.51 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, H_3), 7.32 (tt, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_4), 4.36 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H_2''), 3.64 (q, 4H, $J = 7.1$ Hz, H_1''), 1.38 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H_3''), 1.28 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz, H_2'')

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.7$ (C_1''), 153.3 (C_6), 152.7 (C_{7a}), 152.1 (C_4), 139.3 (C_1'), 135.2 (C_3), 129.2 ($\text{C}_{3'}$), 126.6 (C_4'), 122.3 (C_2'), 109.7 (C_{3a}), 109.3 (C_5), 61.0 (C_2''), 46.8 (C_1''), 14.4 (C_3''), 13.0 (C_2'')

HRMS-ESI: m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$: 339.1816; found: 339.1823

158 Ethyl 4-(hex-1-yn-1-yl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **G** with **32** (200 mg, 0.662 mmol, 1 eq.), and hex-1-yne (228 μL , 1.99 mmol, 3 eq.) followed by purification by flash column chromatography (SiO_2 , pentane/EtOAc 95:5) afforded the product as a yellow powder (228 mg, 98%).

m.p.: 41°C (trituated in pentane)

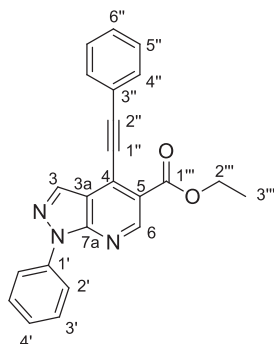
IR: $\nu = 2954, 2931, 2218$ (C \equiv C), 1695 (C=O), 1577, 1502, 1315, 1259, 1166, 979, 796, 746

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8.96$ (s, 1H, H_6), 8.37 (s, 1H, H_3), 8.16 (dd, 2H, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_2), 7.55 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_3), 7.37 (tt, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_4), 4.31 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H_2''), 2.60 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, H_3''), 1.66-1.56 (m, 2H, H_4''), 1.54-1.42 (m, 2H, H_5''), 1.33 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H_3''), 0.93 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H_6'')

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 164.2$ (C_1''), 151.1 (C_6), 149.9 (C_{7a}), 138.5 (C_1'), 134.9 (C_3), 129.1 ($\text{C}_{3'}$), 127.0 (C_4), 126.6 (C_4'), 120.8 (C_2'), 120.6 (C_5), 118.4 (C_{3a}), 107.6 (C_2''), 75.1 (C_1''), 61.0 (C_2''), 29.7 (C_4''), 21.5 (C_5''), 19.2 (C_3''), 14.0 (C_3''), 13.4 (C_6'')

HRMS-ESI: m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_2$: 370.1526; found: 370.1514

159 Ethyl 1-phenyl-4-(phenylethynyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **F** with **32** (1 g, 3.31 mmol, 1 eq.), and phenylacetylene (438 μ L, 3.98 mmol, 1.2 eq.) followed by purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 95:5 to 85:15 *or* pentane/CH₂Cl₂ 20:80) afforded the product as a light yellow powder (1.15 g, 94%).

m.p.: 126°C (decomposition)

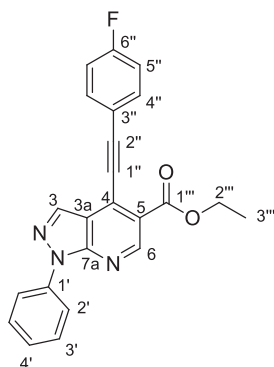
IR: ν = 2983, 2210 (C \equiv C), 1720 (C=O), 1575, 1502, 1307, 1232, 1170, 794, 754, 729

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.25 (s, 1H, H₆), 8.44 (s, 1H, H₃), 8.24 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₂), 7.72-7.69 (m, 2H, H₄), 7.55 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 7.5 Hz, H₃), 7.47-7.42 (m, 3H, H₅, H₆), 7.36 (tt, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₄), 4.49 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H₂), 1.46 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H₃)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 165.1 (C₁), 151.9 (C₆), 150.7 (C_{7a}), 139.0 (C₁'), 135.0 (C₃), 132.4 (C₄'), 130.1 (C₆'), 129.3 (C₃'), 128.8 (C₅'), 127.3 (C₄), 126.9 (C₄'), 122.2 (C₃'), 121.7 (C₂'), 120.7 (C₅), 118.6 (C_{3a}), 104.3 (C₂'), 84.2 (C₁'), 61.6 (C₂'), 14.5 (C₃)

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₁₈N₃O₂: 368.1394; found: 368.1386

160 Ethyl 4-((4-fluorophenyl)ethynyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **F** with **32** (150 mg, 0.497 mmol, 1 eq.), and 4-fluorophenylacetylene (69 μ L, 0.597 mmol, 1.2 eq.) followed by purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/CH₂Cl₂ 20:80) afforded the product as a white powder (183 g, 96%).

m.p.: 130°C

IR: ν = 2204 (C \equiv C), 1699 (C=O), 1571, 1512, 1500, 1321, 1234, 1163, 923, 835, 792, 744

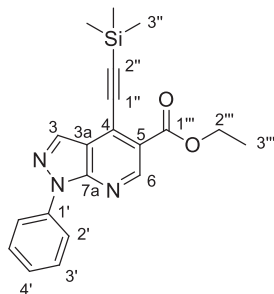
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.23 (s, 1H, H₆), 8.40 (s, 1H, H₃), 8.23 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₂), 7.69 (dd, 2H, J = 8.7 Hz, J = 5.4 Hz, H₄'), 7.54 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 7.5 Hz, H₃'), 7.35 (tt, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₄'), 7.13 (t, 2H, J = 8.7 Hz, H₅''), 4.48 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H₂'''), 1.45 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H₃''')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.9 (C₁''), 163.6 (d, J = 252 Hz, C₆''), 151.8 (C₆), 150.7 (C_{7a}), 139.0 (C₁'), 134.9 (C₃), 134.6 (d, J = 9 Hz, C₄''), 129.3 (C₃'), 127.1 (C₄), 126.9 (C₄'), 121.6 (C₂'), 120.6 (C₅), 118.5 (C_{3a}), 118.3 (d, J = 4 Hz, C₃''), 116.2 (d, J = 22 Hz, C₅''), 103.1 (C₂''), 84.0 (C₁'), 61.6 (C₂'''), 14.5 (C₃''')

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -108.29 (C_{Ar}-F)

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₁₇FN₃O₂: 386.1299; found: 386.1283

161 Ethyl 1-phenyl-4-((trimethylsilyl)ethynyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **F** with **32** (150 mg, 0.497 mmol, 1 eq.), and (trimethylsilyl)acetylene (351 μ L, 2.486 mmol, 5 eq.) followed by purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/Et₂O 95:5 to 90:10) and trituration in cyclohexane afforded the product as a brown solid (145 mg, 80%). *The reaction shouldn't last more than 7 hours, longer reaction times result in degradation of the product.*

m.p.: 84°C

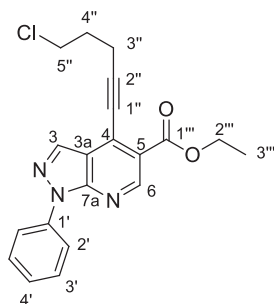
IR: ν = 2962, 1707 (C=O), 1577, 1502, 1419, 1315, 1247, 1155, 923, 840, 752

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.20 (s, 1H, H₆), 8.33 (s, 1H, H₃), 8.22 (dd, 2H, J = 8.6 Hz, J = 1.1 Hz, H₂), 7.54 (dd, 2H, J = 8.6 Hz, J = 7.5 Hz, H₃'), 7.35 (tt, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₄'), 4.47 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H₂'''), 1.46 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H₃'''), 0.37 (s, 9H, H₃'')

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.1$ ($\text{C}_{1''}$), 151.8 (C_6), 150.7 (C_{7a}), 139.0 ($\text{C}_{1'}$), 135.1 (C_3), 129.3 ($\text{C}_{3'}$), 126.9 ($\text{C}_{4'}$), 126.7 (C_4), 121.7 (C_2), 121.0 (C_5), 119.1 (C_{3a}), 111.7 (C_2''), 98.4 ($\text{C}_{1''}$), 61.7 (C_2'''), 14.4 ($\text{C}_{3'''}$), -0.2 (C_3''')

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_2\text{Si}$: 386.1295; found: 386.1291

162 Ethyl 4-(5-chloropent-1-yn-1-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **F** with **32** (150 mg, 0.497 mmol, 1 eq.), and 5-chloropent-1-yne (263 μL , 2.49 mmol, 5 eq.) followed by purification by flash column chromatography (SiO_2 , pentane/ Et_2O 90:10) afforded the product as a yellow powder (63 mg, 34%).

m.p.: 86°C

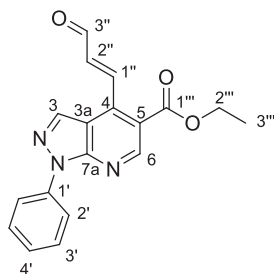
IR: $\nu = 2987$, 2227 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1718 ($\text{C}=\text{O}$), 1581, 1494, 1419, 1292, 1246, 1172, 979, 794, 761, 729

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.19$ (s, 1H, H_6), 8.33 (s, 1H, H_3), 8.22 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_2), 7.54 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, H_3'), 7.36 (tt, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, $\text{H}_{4'}$), 4.45 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{H}_{2'''}$), 3.83 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, $\text{H}_{5''}$), 2.87 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, $\text{H}_{3''}$), 2.20 (s, 2H, $J = 6.5$ Hz, $\text{H}_{4''}$), 1.44 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{H}_{3'''}$)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.0$ ($\text{C}_{1''}$), 151.7 (C_6), 150.7 (C_{7a}), 139.1 ($\text{C}_{1'}$), 135.0 (C_3), 129.3 ($\text{C}_{3'}$), 127.9 (C_4), 126.9 ($\text{C}_{4'}$), 121.7 (C_2), 121.2 (C_5), 119.2 (C_{3a}), 104.8 (C_2''), 76.6 ($\text{C}_{1''}$), 61.5 (C_2'''), 43.7 ($\text{C}_{5''}$), 31.1 ($\text{C}_{4''}$), 17.8 (C_3''), 14.5 ($\text{C}_{3'''}$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_2$: 368.1160; found: 368.1162

163 (*E*)-Ethyl 4-(3-oxoprop-1-en-1-yl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **F** with **32** (100 mg, 0.331 mmol, 1 eq.), and *tert*-butyldimethyl(prop-2-yn-1-yloxy)silane (282 mg, 1.66 mmol, 2 eq., 1 eq. after 1 hour, 1 eq. after 2 hours; and 1 eq. after 3 hours) followed by purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 85:15) afforded the product as a yellow powder (44 mg, 41%).

m.p.: 153°C

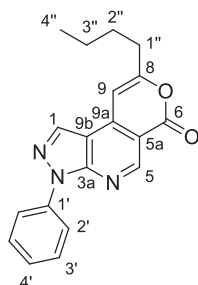
IR: ν = 3111, 2987, 2819, 1707 (C=O), 1693 (C=C), 1581, 1500, 1417, 1255, 1176, 968, 788, 752, 731

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.92 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H_{3''}), 9.28 (s, 1H, H₆), 8.53 (d, 1H, J = 16.3 Hz, H_{1''}), 8.35 (s, 1H, H₃), 8.22 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 1.1 Hz, H_{2'}), 7.56 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 7.5 Hz, H_{3'}), 7.38 (tt, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.1 Hz, H_{4'}), 6.83 (dd, 1H, J = 16.3 Hz, J = 7.6 Hz, H_{2''}), 4.47 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H_{2'''}), 1.46 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H_{3'''})

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 193.3 (C_{3''}), 165.5 (C_{1'''}), 151.8 (C₆), 151.3 (C_{7a}), 147.4 (C_{1''}), 140.5 (C₄), 138.8 (C_{1'}), 135.8 (C_{2''}), 134.3 (C₃), 129.4 (C_{3'}), 127.2 (C_{4'}), 121.9 (C_{2'}), 118.2 (C₅), 114.8 (C_{3a}), 62.0 (C_{2'''}), 14.4 (C_{3'''})

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₈H₁₆N₃O₃: 322.1186; found: 322.1184

170 8-Butyl-3-phenylpyrano[4,3-*d*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6(3*H*)-one



The general procedure **H** with **158** (57.6 mg, 0.166 mmol, 1 eq.) followed by purification by flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂) afforded the product as a white solid (51 mg, 96%).

m.p.: 140°C

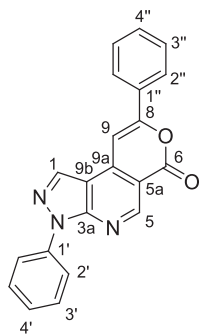
IR: $\nu = 2953, 1716$ (C=O), 1591, 1500, 1415, 1226, 983, 752, 825, 684

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.31$ (s, 1H, H_5), 8.36 (s, 1H, H_1), 8.19 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_2), 7.54 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, H_3), 7.36 (dd, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_4), 6.65 (bs, 1H, H_9), 2.63 (bt, 2H, $J = 7.7$ Hz, $\text{H}_{1''}$), 1.79-1.72 (m, 2H, $\text{H}_{2''}$), 1.47-1.41 (m, 2H, $\text{H}_{3''}$), 0.97 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, $\text{H}_{4''}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.9$ (C_8), 161.6 (C_6), 151.8 (C_5), 151.3 (C_{3a}), 140.3 (C_{9a}), 138.8 (C_1), 133.7 (C_1), 129.3 (C_3), 127.2 (C_4), 122.1 (C_2), 110.4 (C_{9b}), 109.3 (C_{5a}), 99.2 (C_9), 34.2 ($\text{C}_{1''}$), 29.0 ($\text{C}_{2''}$), 22.3 ($\text{C}_{3''}$), 13.9 ($\text{C}_{4''}$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$: 320.1394; found: 320.1387

171 3,8-Diphenylpyrano[4,3-*d*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6(3*H*)-one



The general procedure **H** with **159** (50 mg, 0.136 mmol, 1 eq.) followed by trituration in pentane/ CH_2Cl_2 50:50 afforded the product as a white powder (43 mg, 93%).

m.p.: 290°C

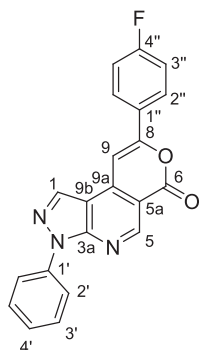
IR: $\nu = 3103, 1707$ (C=O), 1629, 1591, 1500, 1365, 1226, 981, 858, 792, 754, 740

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, TFA-*d*): $\delta = 9.42$ (s, 1H, H_5), 9.25 (s, 1H, H_1), 8.05 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{2''}$), 7.94 (s, 1H, H_9), 7.60-7.52 (m, 6H, H_2 , H_3 , H_4 , $\text{H}_{4''}$), 7.47 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{3''}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, TFA-*d*): $\delta = 171.0$ (C_8), 163.2 (C_6), 151.0 (C_{9a}), 148.3 (C_5), 142.8 (C_{3a}), 139.6 (C_1), 137.3 ($\text{C}_{4''}$), 136.0 (C_1), 134.2 (C_4), 132.9 (C_2 ou C_3), 131.7 ($\text{C}_{3''}$), 130.6 ($\text{C}_{1''}$), 129.7 ($\text{C}_{2''}$), 127.0 (C_2 ou C_3), 117.0 (C_{9b}), 111.8 (C_{5a}), 99.7 (C_9)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$: 340.1081; found: 340.1072

172 8-(4-Fluorophenyl)-3-phenylpyrano[4,3-*d*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6(3*H*)-one



The general procedure **H** with **160** (52 mg, 0.135 mmol, 1 eq.) followed by trituration in CH₂Cl₂ afforded the product as an off-white powder (45 mg, 93%).

m.p.: 302°C

IR: ν = 1718 (C=O), 1629, 1595, 1500, 1421, 1332, 1232, 1041, 975, 833, 754, 700

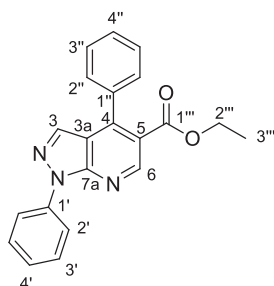
¹H-NMR (400 MHz, TFA-*d*): δ = 9.45 (s, 1H, H₅), 9.33 (s, 1H, H₁), 8.15 (dd, 2H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 5.0 Hz, H_{2''}), 7.96 (s, 1H, H₉), 7.63-7.55 (m, 5H, H_{2'}, H_{3'}, H_{4'}), 7.21 (t, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{3''})

¹³C-NMR (100 MHz, TFA-*d*): δ = 169.8 (C₈), 169.6 (d, *J* = 260 Hz, C_{4''}), 163.0 (C₆), 151.0 (C_{9a}), 148.5 (C₅), 142.9 (C_{3a}), 139.7 (C₁), 136.0 (C_{1'}), 134.3 (C_{4'}), 132.9 (C_{2'} ou C_{3'}), 132.5 (d, *J* = 10 Hz, C_{2''}), 127.04 (d, *J* = 3 Hz, C_{1''}), 126.96 (C_{2'} ou C_{3'}), 119.2 (d, *J* = 23 Hz, C_{3''}), 117.0 (C_{9b}), 111.8 (C_{5a}), 99.4 (C₉)

¹⁹F-NMR (282 MHz, TFA-*d*): δ = -100.98 (C_{Ar}-F)

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₃FN₃O₂: 358.0986; found: 358.0980

183 Ethyl 1,4-diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with **32** (1 g, 3.31 mmol, 1 eq.) and phenylboronic acid (485 mg, 3.97 mmol, 1.2 eq.), and purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 95:5) afforded the product as a white powder (1.127 g, 99%).

m.p.: 91°C

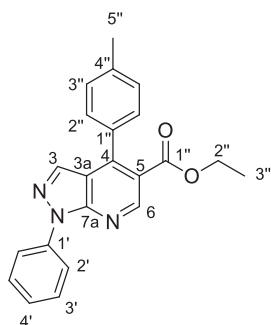
IR: $\nu = 1701, 1587, 1502, 1369, 1307, 1257, 1153$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.16$ (s, 1H, H_6), 8.26 (dd, 2H, $J = 8.7$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_2), 8.05 (s, 1H, H_3), 7.59-7.51 (m, 5H, H_3' , H_3'' , H_4''), 7.47-7.44 (m, 2H, H_2''), 7.36 (tt, 1H, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_4'), 4.18 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H_2'''), 1.06 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H_3''')

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.8$ ($\text{C}_{1''}$), 151.6 (C_6), 150.8 (C_{7a}), 146.8 (C_4), 139.2 ($\text{C}_{1'}$), 136.3 ($\text{C}_{1''}$), 135.2 (C_3), 129.3 ($\text{C}_{3'}$), 129.0 ($\text{C}_{4''}$), 128.6, 128.5 ($\text{C}_{2''}$, $\text{C}_{3''}$), 126.8 ($\text{C}_{4'}$), 121.8 ($\text{C}_{2'}$), 120.1 (C_5), 117.5 (C_{3a}), 61.3 ($\text{C}_{2''}$), 13.8 ($\text{C}_{3'''}$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$: 344.1394; found: 344.1390

182 Ethyl 4-(4-methylphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with 4-methylphenylboronic acid (81 mg, 0.597 mmol, 1.2 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO_2 , pentane/EtOAc 92:8) afforded the product as white crystals (166 mg, 94%).

m.p.: 100°C

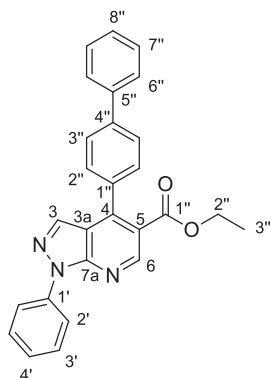
IR: $\nu = 2912, 1701, 1583, 1504, 1421, 1365, 1313, 1259, 1151, 1020, 983, 798, 754, 736$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8.97$ (s, 1H, H_6), 8.25 (s, 1H, H_3), 8.22 (dd, 2H, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_2), 7.58 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_3'), 7.41-7.34 (m, 5H, H_4' , H_2'' , H_3''), 4.11 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H_2'''), 2.41 (s, 3H, H_5''), 1.01 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H_3''')

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 166.3$ ($\text{C}_{1''}$), 150.6 (C_6), 150.1 (C_{7a}), 145.7 (C_4), 138.7 ($\text{C}_{1'}$), 138.6 ($\text{C}_{4''}$), 135.3 (C_3), 132.3 ($\text{C}_{1''}$), 129.3 ($\text{C}_{3''}$), 129.1 ($\text{C}_{3'}$), 128.6 ($\text{C}_{2''}$), 126.6 ($\text{C}_{4'}$), 121.0 ($\text{C}_{2'}$), 120.3 (C_5), 116.5 (C_{3a}), 61.0 ($\text{C}_{2''}$), 20.9 ($\text{C}_{5''}$), 13.5 ($\text{C}_{3'''}$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$: 358.1550; found: 358.1554

184 Ethyl 4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with 4-biphenylboronic acid (118 mg, 0.597 mmol, 1.2 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 92:8 to 90:10) afforded the product as a white powder (200 mg, 96%).

m.p.: 131°C

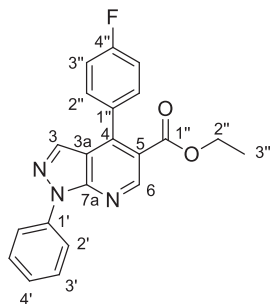
IR: ν = 2993, 1697, 1573, 1502, 1313, 1259, 1151, 756, 732

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.18 (s, 1H, H₆), 8.28 (dd, 2H, J = 8.6 Hz, J = 1.1 Hz, H₂), 8.13 (s, 1H, H₃), 7.77 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H_{2''}), 7.71 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H_{3''}), 7.60-7.48 (m, 6H, H_{3'}, H_{6''}, H_{7''}), 7.44-7.35 (m, 2H, H_{4'}, H_{8''}), 4.22 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H_{2'''}), 1.11 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H_{3'''})

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 166.9 (C_{1'''}), 151.6 (C₆), 150.8 (C_{7a}), 146.5 (C₄), 141.9 (C_{4''}), 140.4 (C_{5''}), 139.2 (C_{1'}), 135.2 (C₃), 135.1 (C_{1''}), 129.3 (C_{3'}), 129.2 (C_{7''}), 129.1 (C_{3''}), 127.9 (C_{8''}), 127.3 (C_{6''}), 127.2 (C_{2''}), 126.8 (C_{4'}), 121.8 (C_{2'}), 120.1 (C₅), 117.5 (C_{3a}), 61.4 (C_{2'''}), 13.9 (C_{3'''})

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₇H₂₂N₃O₂: 420.1707; found: 420.1695

185 Ethyl 4-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with 4-fluorophenylboronic acid (83 mg, 0.597 mmol, 1.2 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 90:10) afforded the product as a white crystals (172 mg, 95%).

m.p.: 139°C

IR: ν = 3068, 2978, 1707, 1581, 1500, 1317, 1232, 1161, 796, 758, 736

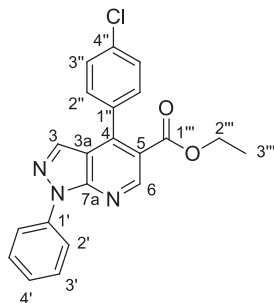
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.16 (s, 1H, H₆), 8.25 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₂'), 8.02 (s, 1H, H₃), 7.56 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 7.5 Hz, H₃'), 7.47-7.42 (m, 2H, H₂''), 7.37 (tt, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₄'), 7.26-7.20 (m, 2H, H₃'''), 4.21 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H₂'''), 1.13 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H₃''')

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 166.5 (C₁''), 163.3 (d, J = 249 Hz, C₄''), 151.7 (C₆), 150.7 (C_{7a}), 145.8 (C₄), 139.1 (C₁'), 134.9 (C₃), 132.2 (d, J = 4 Hz, C₁''), 130.5 (d, J = 8 Hz, C₂''), 129.3 (C₃'), 126.9 (C₄'), 121.8 (C₂''), 120.0 (C₅), 117.6 (C_{3a}), 115.7 (d, J = 22 Hz, C₃''), 61.4 (C₂'''), 14.0 (C₃''')

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -112.79 (C_{Ar-F})

HRMS-ESI: m/z [M+Na]⁺ calculated for C₂₁H₁₆FN₃NaO₂: 384.1119; found: 384.1110

186 Ethyl 4-(4-chlorophenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with 4-chlorophenylboronic acid (93 mg, 0.597 mmol, 1.2 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 92:8) afforded the product as a white powder (175 mg, 93%).

m.p.: 109°C

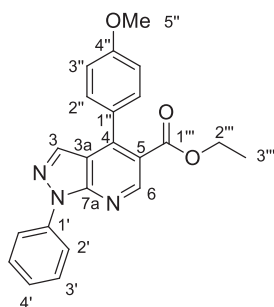
IR: ν = 2978, 1712, 1581, 1496, 1423, 1313, 1165, 1087, 829, 796, 723

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.18 (s, 1H, H₆), 8.24 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₂'), 8.00 (s, 1H, H₃), 7.56 (t, 2H, J = 8.5 Hz, J = 7.5 Hz, H₃'), 7.51 (dt, 2H, J = 8.5 Hz, J = 2.1 Hz, H₂''), 7.40 (dt, 2H, J = 8.5 Hz, J = 2.1 Hz, H₃'''), 7.37 (tt, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₄'), 4.21 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H₂'''), 1.14 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H₃''')

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.4$ ($\text{C}_{1''}$), 151.7 (C_6), 150.7 (C_{7a}), 145.6 (C_4), 139.0 ($\text{C}_{1'}$), 135.2 ($\text{C}_{4''}$), 134.8 (C_3), 134.7 ($\text{C}_{1''}$), 129.9 ($\text{C}_{3''}$), 129.3 ($\text{C}_{3'}$), 128.8 ($\text{C}_{2''}$), 126.9 ($\text{C}_{4'}$), 121.8 ($\text{C}_{2'}$), 119.7 (C_5), 117.4 (C_{3a}), 61.5 ($\text{C}_{2''}$), 14.0 ($\text{C}_{3''}$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_2$: 378.1004; found: 378.0994

187 Ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with 4-methoxyphenylboronic acid (91 mg, 0.597 mmol, 1.2 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO_2 , pentane/EtOAc 85:15) afforded the product as a white powder (180 mg, 97%).

m.p.: 80°C

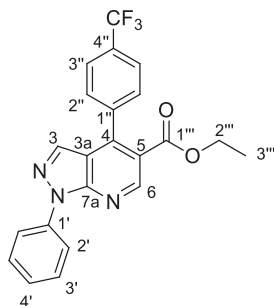
IR: $\nu = 2974, 1722, 1583, 1502, 1423, 1298, 1228, 1168, 1028, 827, 798, 750, 729$

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.11$ (s, 1H, H_6), 8.25 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz, H_2), 8.09 (s, 1H, H_3), 7.55 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, 7.5 Hz, H_3'), 7.42 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H_2''), 7.35 (tt, 1H, $J = 7.5$ Hz, 1.1 Hz, H_4'), 7.06 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H_3''), 4.22 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{H}_{2''}$), 3.90 (s, 3H, $\text{H}_{5''}$), 1.14 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{H}_{3''}$)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.1$ ($\text{C}_{1''}$), 160.4 ($\text{C}_{4''}$), 151.5 (C_6), 150.8 (C_{7a}), 146.5 (C_4), 139.2 ($\text{C}_{1'}$), 135.2 (C_3), 130.2 ($\text{C}_{2''}$), 129.3 ($\text{C}_{3'}$), 128.3 ($\text{C}_{1''}$), 126.7 ($\text{C}_{4'}$), 121.7 ($\text{C}_{2'}$), 120.1 (C_5), 117.5 (C_{3a}), 114.0 ($\text{C}_{3''}$), 61.3 ($\text{C}_{2''}$), 55.5 ($\text{C}_{5''}$), 14.0 ($\text{C}_{3''}$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$: 374.1499; found: 374.1494

188 Ethyl 1-phenyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with 4-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (113 mg, 0.597 mmol, 1.2 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 94:6) afforded the product as a white powder (190 mg, 93%).

m.p.: 124°C

IR: ν = 1693, 1583, 1502, 1319, 1263, 1161, 1134, 1066, 840, 800, 752, 734

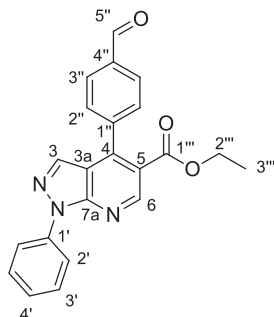
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.23 (s, 1H, H₆), 8.25 (dd, 2H, J = 8.6 Hz, J = 1.1 Hz, H₂), 7.80 (d, 2H, J = 8.1 Hz, H_{3''}), 7.59-7.54 (m, 4H, H_{3'}, H_{2''}), 7.38 (tt, 1H, J = 7.4 Hz, J = 1.1 Hz, H_{4'}), 4.19 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H_{2'''}), 1.09 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H_{3'''})

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 166.1 (C_{1'''}), 151.8 (C₆), 150.7 (C_{7a}), 145.3 (C₄), 140.1 (C_{1''}), 139.0 (C_{1'}), 134.7 (C₃), 131.1 (q, J = 33 Hz, C_{4''}), 129.4, 128.9 (C_{2''}, C_{3'}), 127.0 (C_{4'}), 125.5 (q, J = 4 Hz, C_{3''}), 124.1 (q, J = 272 Hz, CF₃), 121.8 (C_{2'}), 119.6 (C₅), 117.4 (C_{3a}), 61.5 (C_{2'''}), 13.8 (C_{3'''})

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -63.12 (CF₃)

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₁₇F₃N₃O₂: 412.1267; found: 412.1260

189 Ethyl 4-(4-formylphenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with 4-formylphenylboronic acid (89 mg, 0.597 mmol, 1.2 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 85:15) afforded the product as a white powder (175 mg, 95%).

m.p.: 122°C

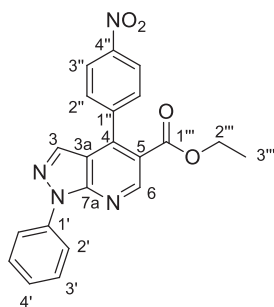
IR: $\nu = 1693, 1581, 1502, 1309, 1261, 1168, 798, 752, 740$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.14$ (s, 1H, $\text{H}_{5''}$), 9.23 (s, 1H, H_6), 8.24 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_2), 8.05 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, $\text{H}_{3''}$), 7.96 (s, 1H, H_3), 7.62 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H_2''), 7.56 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{3'}$), 7.37 (tt, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_4'), 4.19 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{H}_{2''}$), 1.09 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{H}_{3''}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 191.8$ ($\text{C}_{5''}$), 166.0 ($\text{C}_{1''}$), 151.8 (C_6), 150.7 (C_{7a}), 145.5 (C_4), 142.5 ($\text{C}_{1''}$), 138.9 ($\text{C}_{1'}$), 136.4 ($\text{C}_{4''}$), 134.7 (C_3), 129.7 ($\text{C}_{3''}$), 129.4 ($\text{C}_{3'}$), 129.3 ($\text{C}_{2''}$), 127.0 (C_4'), 121.8 ($\text{C}_{2'}$), 119.4 (C_5), 117.2 (C_{3a}), 61.5 ($\text{C}_{2''}$), 13.9 ($\text{C}_{3''}$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3$: 372.1343; found: 372.1324

199 Ethyl 4-(4-nitrophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with 4-nitrophenylboronic acid (99 mg, 0.597 mmol, 1.2 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO_2 , pentane/EtOAc 85:15) afforded the product as a white powder (186 mg, 96%).

m.p.: 155°C

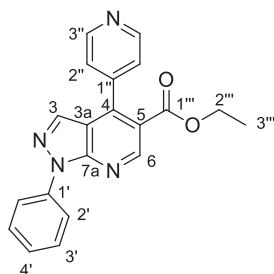
IR: $\nu = 1710, 1577, 1516, 1500, 1348, 1336, 1307, 1259, 1151, 1134, 983, 852, 800, 756, 738$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.26$ (s, 1H, H_6), 8.40 (dt, 2H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.2$ Hz, $\text{H}_{3''}$), 8.24 (dd, 2H, $J = 8.6$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_2), 7.93 (s, 1H, H_3), 7.62 (dt, 2H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.2$ Hz, H_2''), 7.56 (dd, 2H, $J = 8.6$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{3'}$), 7.38 (tt, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_4'), 4.22 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{H}_{2''}$), 1.15 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{H}_{3''}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.6$ ($\text{C}_{1''}$), 151.9 (C_6), 150.7 (C_{7a}), 148.1 ($\text{C}_{4''}$), 144.5 (C_4), 143.0 ($\text{C}_{1''}$), 138.9 ($\text{C}_{1'}$), 134.4 (C_3), 129.5 ($\text{C}_{2''}$), 129.4 ($\text{C}_{3'}$), 127.1 (C_4'), 123.7 ($\text{C}_{3''}$), 121.8 ($\text{C}_{2'}$), 119.1 (C_5), 117.1 (C_{3a}), 61.6 ($\text{C}_{2''}$), 14.0 ($\text{C}_{3''}$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4$: 389.1244; found: 389.1242

190 Ethyl 1-phenyl-4-(pyridin-4-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with 4-pyridinylboronic acid (73 mg, 0.597 mmol, 1.2 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 99.5:0.5 to 99:1) afforded the product as a white powder (167 mg, 97%).

m.p.: 178°C

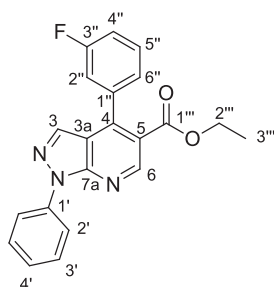
IR: ν = 1708, 1581, 1494, 1315, 1261, 1166, 985, 752

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.23 (s, 1H, H₆), 8.79 (bs, 2H, H_{3''}), 8.23 (dd, 2H, J = 8.0 Hz, J = 1.0 Hz, H_{2'}), 7.94 (s, 1H, H₃), 7.55 (t, 2H, J = 8.0 Hz, H_{3'}), 7.38-7.34 (m, 3H, H_{2''}, H_{4'}), 4.19 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H_{2'''}), 1.09 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H_{3'''})

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.7 (C_{1'''}), 151.8 (C₆), 150.7 (C_{7a}), 149.9 (C_{3''}), 144.5 (C_{1''}), 143.8 (C₄), 138.9 (C_{1'}), 134.4 (C₃), 129.3 (C_{3'}), 127.0 (C_{4'}), 123.1 (C_{2''}), 121.7 (C_{2'}), 119.0 (C₅), 116.8 (C_{3a}), 61.6 (C_{2'''}), 13.8 (C_{3'''})

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₀H₁₇N₄O₂: 345.1346; found: 345.1344

200 Ethyl 4-(3-fluorophenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with 3-fluorophenylboronic acid (83 mg, 0.597 mmol, 1.2 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 93:7) afforded the product as a white crystalline powder (175 mg, 97%).

m.p.: 125°C

IR: ν = 1695, 1575, 1498, 1311, 1163, 1016, 756

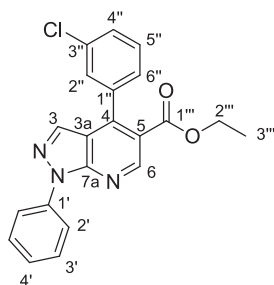
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.18$ (s, 1H, H_6), 8.24 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H_2), 8.02 (s, 1H, H_3), 7.55 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, H_3'), 7.48 (td, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 5.8$ Hz, H_5''), 7.36 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_4'), 7.24-7.16 (m, 3H, H_2'' , H_4'' , H_6''), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H_2'''), 1.10 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H_3''')

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.3$ ($\text{C}_{1''}$), 162.6 (d, $J = 247$ Hz, C_3''), 151.6 (C_6), 150.7 (C_{7a}), 145.2 (d, $J = 2$ Hz, C_4), 139.0 ($\text{C}_{1'}$), 138.3 (d, $J = 8$ Hz, $\text{C}_{1''}$), 134.8 (C_3), 130.2 (d, $J = 9$ Hz, C_5''), 129.3 (C_3'), 126.9 (C_4), 124.3 (d, $J = 3$ Hz, C_6''), 121.7 (C_2), 119.8 (C_5), 117.3 (C_{3a}), 115.9 (d, $J = 21$ Hz, C_2'' ou C_4''), 115.8 (d, $J = 23$ Hz, C_2'' ou C_4''), 61.4 ($\text{C}_{2''}$), 13.8 (C_3''')

$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -113.06$ ($\text{C}_{\text{Ar-F}}$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_2$: 362.1299; found: 362.1311

201 Ethyl 4-(3-chlorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with 3-chlorophenylboronic acid (93 mg, 0.597 mmol, 1.2 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO_2 , pentane/EtOAc 94:6) afforded the product as a white powder (189 mg, 99%).

m.p.: 133°C

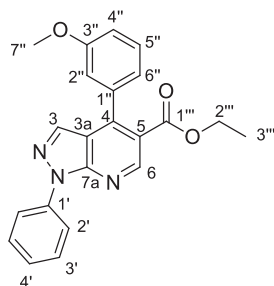
IR: $\nu = 1708, 1581, 1497, 1368, 1308, 1258, 1164, 983, 786$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.19$ (s, 1H, H_6), 8.25 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_2), 8.01 (s, 1H, H_3), 7.55 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, H_3'), 7.51-7.44 (m, 3H, H_2'' , H_4'' , H_5''), 7.36 (tt, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_4'), 7.33 (dt, 1H, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.6$ Hz, H_6''), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H_2'''), 1.11 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H_3''')

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.3$ ($\text{C}_{1''}$), 151.7 (C_6), 150.7 (C_{7a}), 145.1 (C_4), 139.0 ($\text{C}_{1'}$), 138.0 ($\text{C}_{1''}$), 134.8 (C_3), 134.4 ($\text{C}_{3''}$), 129.8 (C_4'' ou C_5''), 129.3 (C_3'), 129.0 (C_4'' ou C_5''), 128.6 (C_2''), 126.9 (C_4), 126.7 (C_6''), 121.7 (C_2'), 119.7 (C_5), 117.3 (C_{3a}), 61.4 ($\text{C}_{2''}$), 13.9 (C_3''')

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_2$: 378.1004; found: 378.1004

202 Ethyl 4-(3-methoxyphenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with 3-methoxyphenylboronic acid (91 mg, 0.597 mmol, 1.2 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 87:13) afforded the product as a white powder (176 mg, 95%).

m.p.: 95°C

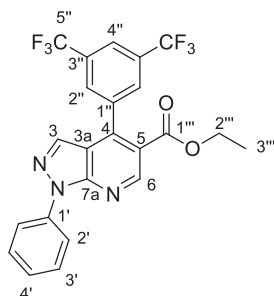
IR: ν = 1697, 1577, 1315, 1244, 1159, 1018, 785, 754, 690

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.13 (s, 1H, H₆), 8.25 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₂), 8.07 (s, 1H, H₃), 7.55 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 7.5 Hz, H₃'), 7.43 (t, 1H, J = 7.9 Hz, H₅''), 7.36 (tt, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₄'), 7.06-7.02 (m, 2H, H₄'', H₆''), 7.00-6.99 (m, 1H, H₂''), 4.19 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H₂''), 3.86 (s, 3H, H₇''), 1.09 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H₃'')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.8 (C₁''), 159.6 (C₃''), 151.4 (C₆), 150.7 (C_{7a}), 146.5 (C₄), 139.1 (C₁'), 137.5 (C₁''), 135.2 (C₃), 129.6 (C₅''), 129.3 (C₃'), 126.8 (C₄'), 121.7 (C₂'), 121.0 (C₆''), 120.2 (C₅), 117.4 (C_{3a}), 114.4 (C₄''), 114.2 (C₂''), 61.3 (C₂''), 55.5 (C₇''), 13.9 (C₃'')

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₀N₃O₃: 374.1499; found: 374.1501

203 Ethyl 4-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with 3,5-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (154 mg, 0.597 mmol, 1.2 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 95:5) afforded the product as a white powder (233 mg, 98%).

m.p.: 128°C

IR: $\nu = 1698, 1576, 1314, 1273, 1190, 1162, 1125, 1108, 896, 799, 706$

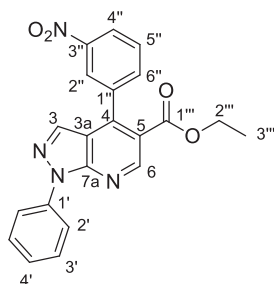
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.30$ (s, 1H, H_6), 8.24 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_2), 8.05 (bs, 1H, H_4''), 7.94 (s, 1H, H_3), 7.91 (bs, 2H, H_2''), 7.57 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, H_3'), 7.40 (tt, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_4'), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H_2'''), 1.09 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H_3''')

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.5$ ($\text{C}_{1''}$), 152.2 (C_6), 150.8 (C_{7a}), 143.3 ($\text{C}_{1''}$), 138.8 ($\text{C}_{1'}$), 138.6 (C_4), 134.2 (C_3), 132.0 (q, $J = 34$ Hz, $\text{C}_{3''}$), 129.4 ($\text{C}_{3'}$), 128.9 (q, $J = 3$ Hz, $\text{C}_{2''}$), 127.2 (C_4'), 123.2 (q, $J = 273$ Hz, $\text{C}_{5''}$), 122.7 (vquint., $J = 4$ Hz, C_4''), 121.9 (C_2'), 119.3 (C_5), 117.2 (C_{3a}), 61.7 ($\text{C}_{2''}$), 13.8 ($\text{C}_{3'''}$)

$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -63.28$ ($\text{C}_{\text{Ar-F}}$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$: 480.1141; found: 480.1128

204 Ethyl 4-(3-nitrophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with 3-nitrophenylboronic acid (100 mg, 0.597 mmol, 1.2 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO_2 , pure CH_2Cl_2) afforded the product as an off white powder (173 mg, 90%).

m.p.: 152°C

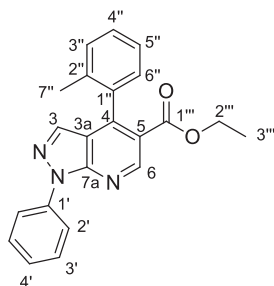
IR: $\nu = 1709, 1579, 1529, 1500, 1348, 1315, 1262, 1143, 797$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.27$ (s, 1H, H_6), 8.38 (ddd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 2.3$ Hz, $J = 1.4$ Hz, H_4''), 8.33 (dd, 1H, $J = 2.3$ Hz, $J = 1.4$ Hz, H_2''), 8.24 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_2'), 7.95 (s, 1H, H_3), 7.78 (dt, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.4$ Hz, H_6''), 7.72 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_5''), 7.56 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, H_3'), 7.37 (tt, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_4'), 4.22 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H_2'''), 1.14 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H_3''')

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.6$ ($\text{C}_{1''}$), 152.0 (C_6), 150.7 (C_{7a}), 148.2 ($\text{C}_{3''}$), 144.2 (C_4), 138.9 ($\text{C}_{1'}$), 137.9 ($\text{C}_{1''}$), 134.5 ($\text{C}_{6''}$), 134.4 (C_3), 129.5 ($\text{C}_{5''}$), 129.3 ($\text{C}_{3'}$), 127.1 (C_4'), 123.73 ($\text{C}_{2''}$ ou C_4''), 123.69 ($\text{C}_{2''}$ ou C_4''), 121.8 (C_2'), 119.2 (C_5), 117.3 (C_{3a}), 61.6 ($\text{C}_{2''}$), 14.0 ($\text{C}_{3'''}$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4$: 389.1244; found: 389.1240

205 Ethyl 1-phenyl-4-(2-methylphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with 2-methylphenylboronic acid (81 mg, 0.597 mmol, 1.2 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 90:10) afforded the product as a colorless oil (182 mg, 90%).

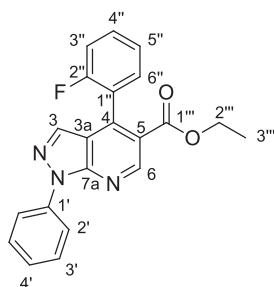
IR: ν = 1708, 1583, 1500, 1311, 1155, 891, 754, 729

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.28 (s, 1H, H₆), 8.28 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₂'), 7.86 (s, 1H, H₃'), 7.56 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 7.5 Hz, H₃'), 7.41-7.29 (m, 4H, H₄', H₃'', H₄'', H₅''), 7.17 (dd, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.2 Hz, H₆''), 4.14 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H₂''), 1.02 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H₃'')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.1 (C₁''), 151.8 (C₆), 150.7 (C_{7a}), 147.1 (C₄), 139.1 (C₁'), 136.2 (C₁''), 135.3 (C₃), 135.0 (C₂''), 130.0 (C₃''), 129.3 (C₃'), 128.6 (C₄''), 127.8 (C₆''), 126.7 (C₄'), 125.6 (C₅''), 121.6 (C₂'), 120.0 (C₅), 117.8 (C_{3a}), 61.1 (C₂''), 19.9 (C₇''), 13.7 (C₃'')

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₀N₃O₂: 358.1550; found: 358.1555

192 Ethyl 4-(2-fluorophenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with 2-fluorophenylboronic acid (83 mg, 0.597 mmol, 1.2 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 97:3) afforded the product as a white powder (176 mg, 98%).

m.p.: 92°C

IR: ν = 1709, 1585, 1504, 1313, 1255, 1149, 1016, 987, 894, 756, 534

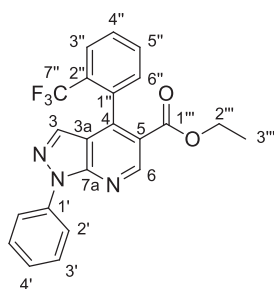
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.27$ (s, 1H, H_6), 8.26 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_2), 8.01 (s, 1H, H_3), 7.56 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, H_3'), 7.52-7.50 (m, 1H, H_4''), 7.45 (td, 1H, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.7$ Hz, H_6''), 7.39-7.31 (m, 2H, H_4' , H_5''), 7.23 (t, 1H, $J = 9.1$ Hz, H_3''), 4.23 (qd, 2H, $J = 7.1$ Hz, $J = 3.7$ Hz, H_2'''), 1.13 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H_3''')

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.0$ ($\text{C}_{1''}$), 159.4 (d, $J = 248$ Hz, C_2''), 151.8 (C_6), 151.0 (C_{7a}), 140.6 (C_4), 139.1 ($\text{C}_{1'}$), 135.0 (C_3), 131.0 (d, $J = 8.1$ Hz, C_4''), 130.3 (d, $J = 2.8$ Hz, C_6''), 129.4 (C_3'), 126.9 (C_4'), 124.3 (d, $J = 3.4$ Hz, C_5''), 124.2 ($\text{C}_{1''}$), 121.8 (C_2'), 120.3 (C_5), 117.7 (C_{3a}), 115.9 (d, $J = 21$ Hz, C_3''), 61.4 (C_2'''), 13.9 (C_3''')

$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -115.01$ ($\text{C}_{\text{Ar-F}}$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_2$: 362.1299; found: 362.1295

193 Ethyl 1-phenyl-4-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with 2-trifluoromethylphenylboronic acid (142 mg, 0.746 mmol, 1.5 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO_2 , pentane/EtOAc 90:10) afforded the product as a translucent solid (131 mg, 64%).

m.p.: 90°C

IR: $\nu = 1726, 1498, 1311, 1168, 1103, 1031, 898, 754, 534$

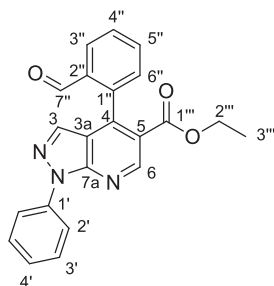
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.34$ (s, 1H, H_6), 8.27 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_2), 7.85 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, H_3''), 7.79 (s, 1H, H_3), 7.70-7.61 (m, 2H, H_4'' , H_5''), 7.56 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, H_3'), 7.37 (tt, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_4'), 7.32 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, H_6''), 4.12 (qd, 2H, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.2$ Hz, H_2'''), 1.00 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H_3''')

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.4$ ($\text{C}_{1''}$), 151.9 (C_6), 150.5 (C_{7a}), 144.4 (C_4), 139.0 ($\text{C}_{1'}$), 135.3 (q, $J = 2.1$ Hz, $\text{C}_{1''}$), 135.0 (C_3), 131.6 (C_5''), 129.7 (C_6''), 129.4 (C_3'), 128.7 (C_4''), 128.0 (q, $J = 31$ Hz, C_2''), 126.9 (C_4'), 126.3 (q, $J = 4.9$ Hz, C_3''), 123.9 (q, $J = 274$ Hz, $\text{C}_{7''}$), 121.7 (C_2'), 119.6 (C_5), 118.1 (C_{3a}), 61.1 (C_2'''), 13.7 (C_3''')

$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -59.61$ (CF_3)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$: 412.1267; found: 412.1262

206 Ethyl 4-(2-formylphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with 2-formylphenylboronic acid (89 mg, 0.597 mmol, 1.2 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 85:15) afforded the product as a white powder (175 mg, 95%).

White powder

m.p.: 105°C

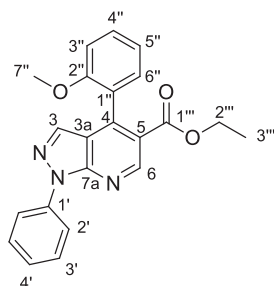
IR: ν = 1689, 1583, 1311, 1153, 985, 758, 638

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.81 (s, 1H, H_{7''}), 9.33 (s, 1H, H₆), 8.25 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₂), 8.10 (dd, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.3 Hz, H_{3''}), 7.79 (s, 1H, H₃), 7.74 (td, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, H_{5''}), 7.68 (td, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.3 Hz, H_{4''}), 7.56 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 7.5 Hz, H_{3'}), 7.40-7.33 (m, 2H, H_{4'}, H_{6''}), 4.13 (qd, 2H, J = 7.1 Hz, J = 2.1 Hz, H_{2'''}), 1.05 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H_{3'''})

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 190.6 (C_{7''}), 165.4 (C_{1'''}), 151.9 (C₆), 150.6 (C_{7a}), 144.4 (C₄), 138.91 (C_{1'}), 138.86 (C_{2''}), 134.8 (C₃), 133.8 (C_{1''}), 133.7 (C_{5''}), 129.54 (C_{3''}), 129.45 (C_{6''}), 129.4 (C_{3'}), 129.3 (C_{4''}), 127.0 (C_{4'}), 121.8 (C_{2'}), 119.8 (C₅), 118.3 (C_{3a}), 61.4 (C_{2'''}), 13.8 (C_{3'''})

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₁₈N₃O₃: 372.1343; found: 372.1341

195 Ethyl 4-(2-methoxyphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with 2-methoxyphenylboronic acid (91 mg, 0.597 mmol, 1.2 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 90:10 to 80:20) afforded the product as an off-white powder (180 mg, 97%).

m.p.: 110°C

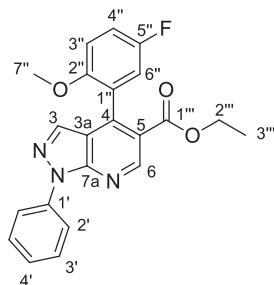
IR: ν = 1720, 1585, 1490, 1417, 1288, 1242, 1157, 1028, 889, 800, 744

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.16 (s, 1H, H₆), 8.25 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₂), 8.02 (s, 1H, H₃), 7.55 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 7.5 Hz, H_{3'}), 7.48 (ddd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.7 Hz, H_{4''}), 7.39-7.33 (m, 2H, H_{4'}, H_{6''}), 7.14 (td, 1H, J = 7.5 Hz, J = 0.9 Hz, H_{5''}), 7.03 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H_{3''}), 4.17 (qd, 2H, J = 7.1 Hz, J = 1.2 Hz, H_{2''}), 1.08 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H_{3'''})

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.7 (C_{1''}), 156.3 (C_{2''}), 151.2 (C₆), 151.1 (C_{7a}), 143.3 (C₄), 139.2 (C_{1'}), 135.4 (C₃), 130.5 (C_{4''}), 129.9 (C_{6''}), 129.3 (C_{3'}), 126.7 (C_{4'}), 125.3 (C_{1''}), 121.7 (C_{2'}), 121.1 (C₅), 120.8 (C_{5''}), 117.8 (C_{3a}), 110.8 (C_{3''}), 61.0 (C_{2''}), 55.5 (C_{7''}), 13.9 (C_{3'''})

HRMS-ESI: m/z [M+Na]⁺ calculated for C₂₂H₁₉NaN₃O₃: 396.1319; found: 396.1304

207 Ethyl 4-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with (5-fluoro-2-methoxyphenyl)boronic acid (101 mg, 0.597 mmol, 1.2 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 90:10 to 80:20) afforded the product as an off-white powder (192 mg, 98%).

m.p.: 116°C

IR: ν = 1718, 1498, 1244, 1157, 1029, 922, 744

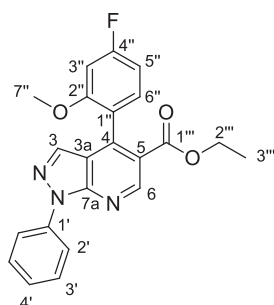
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.19 (s, 1H, H₆), 8.26 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₂), 8.01 (s, 1H, H₃), 7.55 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 7.5 Hz, H_{3'}), 7.36 (tt, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.1 Hz, H_{4'}), 7.17 (ddd, 1H, J = 9.0 Hz, J = 8.0 Hz, J = 3.1 Hz, H_{4''}), 7.11 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 3.1 Hz, H_{6''}), 6.95 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, J = 4.3 Hz, H_{3''}), 4.20 (qd, 2H, J = 7.1 Hz, J = 2.5 Hz, H_{2''}), 3.71 (s, 3H, H_{7''}), 1.13 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H_{3'''})

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.4$ ($\text{C}_{1''}$), 157.0 (d, $J = 240$ Hz, $\text{C}_{5''}$), 152.5 (d, $J = 2$ Hz, $\text{C}_{2''}$), 151.3 (C_6), 151.1 (C_{7a}), 141.9 (d, $J = 2$ Hz, C_4), 139.2 ($\text{C}_{1'}$), 135.0 (C_3), 129.3 ($\text{C}_{3'}$), 126.8 ($\text{C}_{4'}$), 126.6 (d, $J = 8$ Hz, $\text{C}_{1''}$), 121.8 ($\text{C}_{2'}$), 120.9 (C_5), 117.5 (C_{3a}), 116.8 (d, $J = 25$ Hz, $\text{C}_{6''}$), 116.3 (d, $J = 23$ Hz, $\text{C}_{4''}$), 111.8 (d, $J = 8$ Hz, $\text{C}_{3''}$), 61.2 ($\text{C}_{2''}$), 56.1 ($\text{C}_{7''}$), 14.0 ($\text{C}_{3''}$)

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -123.97$ ($\text{C}_{\text{Ar-F}}$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{NaO}_3$: 414.1224; found: 414.1218

208 Ethyl 4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with (4-fluoro-2-methoxyphenyl)boronic acid (101 mg, 0.597 mmol, 1.2 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO_2 , pentane/EtOAc 87:13) afforded the product as a white powder (191 mg, 98%).

m.p.: 109°C

IR: $\nu = 1724, 1500, 1276, 1176, 1026, 948, 842, 767, 694$

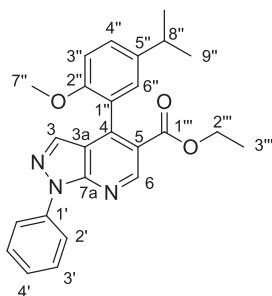
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.16$ (s, 1H, H_6), 8.25 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_2), 7.99 (s, 1H, H_3), 7.55 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{3'}$), 7.37-7.31 (m, 2H, $\text{H}_{4'}$, $\text{H}_{6''}$), 6.85 (vtd, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.4$ Hz, $\text{H}_{5''}$), 6.76 (dd, 1H, $J = 11$ Hz, $J = 2.3$ Hz, $\text{H}_{3''}$), 4.20 (qd, 2H, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.1$ Hz, $\text{H}_{2''}$), 3.73 (s, 3H, $\text{H}_{7''}$), 1.14 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{H}_{3''}$)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.6$ ($\text{C}_{1''}$), 164.4 (d, $J = 249$ Hz, $\text{C}_{4''}$), 157.7 (d, $J = 10$ Hz, $\text{C}_{2''}$), 151.3 (C_6), 151.1 (C_{7a}), 142.4 (C_4), 139.2 ($\text{C}_{1'}$), 135.1 (C_3), 130.7 (d, $J = 10$ Hz, $\text{C}_{6''}$), 129.3 ($\text{C}_{3'}$), 126.7 ($\text{C}_{4'}$), 121.7 ($\text{C}_{2'}$), 121.2 (d, $J = 3$ Hz, $\text{C}_{1''}$), 121.0 (C_5), 117.8 (C_{3a}), 107.4 (d, $J = 22$ Hz, $\text{C}_{5''}$), 99.5 (d, $J = 26$ Hz, $\text{C}_{3''}$), 61.1 ($\text{C}_{2''}$), 55.8 ($\text{C}_{7''}$), 14.0 ($\text{C}_{3''}$)

^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -109.67$ ($\text{C}_{\text{Ar-F}}$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_3$: 392.1405; found: 392.1405

209 Ethyl 4-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with (5-isopropyl-2-methoxyphenyl)boronic acid (115 mg, 0.597 mmol, 1.2 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 90:10 to 85:15) afforded the product as a sticky colorless oil (199 mg, 96%).

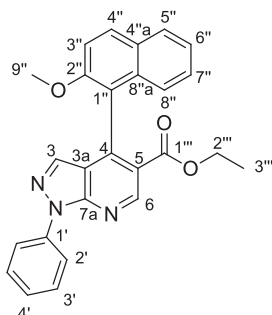
IR: ν = 2956, 1712, 1500, 1244, 1159, 1206, 754, 690

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.14 (s, 1H, H₆), 8.26 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 1.5 Hz, H₂), 8.04 (s, 1H, H₃), 7.55 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 7.5 Hz, H₃'), 7.37-7.31 (m, 2H, H₄', H₄''), 7.24 (d, 1H, J = 2.3 Hz, H₆''), 6.94 (d, 1H, J = 8.5 Hz, H₃''), 4.17 (qd, 2H, J = 7.1 Hz, J = 1.6 Hz, H₂''), 3.73 (s, 3H, H₇''), 2.96 (hept, 1H, J = 6.9 Hz, H₈''), 1.30 (d, 3H, J = 6.9 Hz, H₉''), 1.29 (d, 3H, J = 6.9 Hz, H₉''), 1.06 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H₃'')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.9 (C₁''), 154.3 (C₂''), 151.1 (C_{7a}), 151.0 (C₆), 143.5 (C₄), 141.2 (C₅''), 139.2 (C₁'), 135.5 (C₃), 129.3 (C₃'), 128.2 (C₄''), 128.0 (C₆''), 126.6 (C₄'), 124.9 (C₁'), 121.7 (C₂'), 121.3 (C₅'), 117.7 (C_{3a}), 110.7 (C₃''), 61.0 (C₂''), 55.6 (C₇''), 33.4 (C₈''), 24.4 (3C, C₉''), 24.2 (3C, C₉''), 13.8 (C₃'')

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₅H₂₆N₃O₃: 416.1969; found: 416.1962

210 Ethyl 4-(2-methoxynaphthalen-1-yl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **I** with (2-methoxynaphthalen-1-yl)boronic acid (121 mg, 0.597 mmol, 1.2 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 90:10 to 85:15) afforded the product as a white powder (98 mg, 46%).

m.p.: 147°C

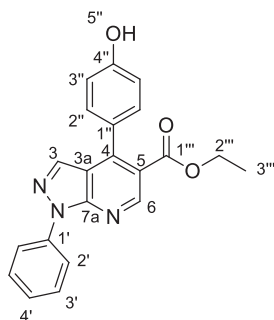
IR: ν = 1720, 1587, 1498, 1417, 1238, 1170, 889, 806, 750, 534

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.38 (s, 1H, H₆), 8.30 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₂), 8.02 (d, 1H, J = 9.0 Hz, H_{4''}), 7.88 (d, 1H, J = 7.5 Hz, H_{5''}), 7.71 (s, 1H, H₃), 7.57 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 7.5 Hz, H_{3'}), 7.43 (d, 1H, J = 9.0 Hz, H_{3''}), 7.39-7.34 (m, 2H, H_{4'}, H_{6''}), 7.31 (ddd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 6.8 Hz, J = 1.5 Hz, H_{7''}), 7.16 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H_{8''}), 3.96 (qd, 2H, J = 7.1 Hz, J = 5.2 Hz, H_{2'''}), 3.82 (s, 3H, H_{9''}), 0.72 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H_{3'''})

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 166.1 (C_{1'''}), 153.3 (C_{2''}), 152.1 (C₆), 151.0 (C_{7a}), 142.8 (C₄), 139.3 (C_{1'}), 135.7 (C₃), 132.4 (C_{8''a}), 130.6 (C_{4''}), 129.3 (C_{3'}), 128.9 (C_{4''a}), 128.3 (C_{5''}), 127.2 (C_{7''}), 126.7 (C_{4'}), 124.2 (C_{8''}), 124.0 (C_{6''}), 121.73 (C₅), 121.68 (C_{2'}), 119.2 (C_{1''}), 118.7 (C_{3a}), 113.1 (C_{3''}), 60.8 (C_{2'''}), 56.6 (C_{9''}), 13.5 (C_{3'''})

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₆H₂₂N₃O₃: 424.1656; found: 424.1640

212 Ethyl 4-(4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



Compound **32** (150 mg, 0.497 mmol, 1 eq.), Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 5 mol%), 4-hydroxyphenylboronic acid (82 mg, 0.596 mmol, 1.2 eq.), tetrabutylammonium bromide (160 mg, 0.497 mmol, 1 eq.), and Na₂HPO₄ (282 mg, 1.99 mmol, 4 eq.) were added to a round-bottomed flask, which was then carefully purged with Ar. Degassed toluene (3 mL), *tert*-BuOH (1.5 mL), and water (0.5 mL) were added, and the resulting solution was heated at 75 °C for 18 h. The crude mixture was cooled down to room temperature, diluted with a saturated aqueous solution of Na₂CO₃ (10 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). The organic layers were combined, washed with brine (10 mL), and dried over Na₂SO₄, and the solvent was evaporated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (pentane/EtOAc, 80:20) gave the product as a white powder (85 mg, 46%).

m.p.: 227°C

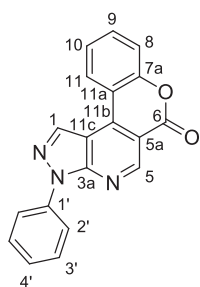
IR: ν = 3397, 1739, 1700, 1577, 1501, 1366, 1233, 1217, 1182, 1172, 1024, 838

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 9.92$ (bs, 1H, $\text{H}_{5''}$), 8.91 (s, 1H, H_6), 8.31 (s, 1H, H_3), 8.22 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 0.9$ Hz, $\text{H}_{2'}$), 7.58 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_3), 7.38 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, H_4), 7.36 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, $\text{H}_{2''}$), 6.95 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, $\text{H}_{3''}$), 4.14 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{H}_{2'''}$), 1.05 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{H}_{3'''}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 166.8$ ($\text{C}_{1''}$), 158.6 ($\text{C}_{4''}$), 150.5 (C_6), 150.1 (C_{7a}), 145.6 (C_4), 138.7 ($\text{C}_{1'}$), 135.4 (C_3), 130.4 ($\text{C}_{2''}$), 129.2 ($\text{C}_{3'}$), 126.5 ($\text{C}_{4'}$), 125.6 ($\text{C}_{1''}$), 121.0 ($\text{C}_{2'}$), 120.3 (C_5), 116.4 (C_{3a}), 115.5 ($\text{C}_{3''}$), 60.9 ($\text{C}_{2'''}$), 13.6 ($\text{C}_{3'''}$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$: 360.1343; found: 360.1336

215 3-Phenylchromeno[4,3-*d*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6(3*H*)-one



The general procedure **J** with **195** (97 mg, 0.268 mmol, 1 eq.) afforded the product as a white powder (70 mg, 86%).

White powder

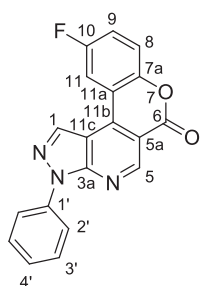
m.p.: 250°C - decomposition

IR: $\nu = 1720, 1593, 1571, 1548, 1502, 1448, 1425, 1328, 1261, 1207, 1151, 981, 840, 752$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{TFA-}d$): $\delta = 9.85$ (s, 1H, H_5), 9.58 (s, 1H, H_1), 8.90 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, H_{11}), 8.13 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H_9), 7.88 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H_{10}), 7.85-7.78 (m, 5H, $\text{H}_{2'}$, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{4'}$), 7.76 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, H_8)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{TFA-}d$): $\delta = 163.4$ (C_6), 156.5 (C_{7a}), 149.7 (C_5), 149.3 (C_{11b}), 145.3 (C_{3a}), 140.6 (C_9), 139.4 (C_1), 136.0 ($\text{C}_{1'}$), 134.2 ($\text{C}_{4'}$), 132.7 ($\text{C}_{2'}$ ou $\text{C}_{3'}$), 130.4 (C_{11}), 129.6 (C_{10}), 127.4 ($\text{C}_{2'}$ ou $\text{C}_{3'}$), 121.1 (C_8), 116.8 (C_{11a}), 116.1 (C_{11c}), 114.0 (C_{5a})

HRMS-APCI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$: 314.0924; found: 314.0919

218 10-Fluoro-3-phenylchromeno[4,3-*d*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6(3*H*)-one

The general procedure **J** with **207** (82 mg, 0.209 mmol, 1 eq.) afforded the product as a white powder (65 mg, 94%).

m.p.: 360°C (dec.)

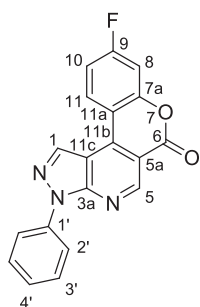
IR: $\nu = 1730, 1575, 1552, 1500, 1448, 1259, 1182, 1122, 1008, 839, 750$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, TFA-*d*): $\delta = 9.68$ (s, 1H, H₅), 9.33 (s, 1H, H₁), 8.32 (dd, 1H, $J = 7.9$ Hz, $J = 2.2$ Hz, H₁₁), 7.74-7.66 (m, 7H, H_{2'}, H_{3'}, H_{4'}, H₈, H₉)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, TFA-*d*): $\delta = 163.7$ (C₆), 162.7 (d, $J = 250$ Hz, C₁₀), 152.4 (d, $J = 1.6$ Hz, C_{7a}), 151.5 (C₅), 147.5 (C_{3a}), 147.0 (C_{11b}), 138.4 (C₁), 136.4 (C_{1'}), 133.9 (C_{4'}), 132.6 (C_{2'} ou C_{3'}), 127.6 (C_{2'} ou C_{3'}), 127.1 (d, $J = 25$ Hz, C₉), 122.9 (d, $J = 8.6$ Hz, C₈), 117.9 (C_{11a}), 115.5 (d, $J = 26$ Hz, C₁₁), 115.1 (C_{11c}), 113.9 (C_{5a})

$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = -115.51$ (C_{Ar-F})

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₉H₁₁FN₃O₂: 332.0830; found: 332.0832

219 9-Fluoro-3-phenylchromeno[4,3-*d*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6(3*H*)-one

The general procedure **J** with **208** (120 mg, 0.307 mmol, 1 eq.) afforded the product as a pale yellow powder (56 mg, 55%).

m.p.: 197°C (dec.)

IR: $\nu = 1741, 1727, 1602, 1503, 1333, 1271, 1153, 759$

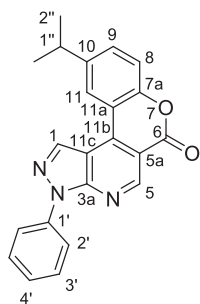
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, TFA-*d*): δ = 9.62 (s, 1H, H₅), 9.34 (s, 1H, H₁), 8.75 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, J = 5.4 Hz, H₁₁), 7.62-7.57 (m, 5H, H_{2'}, H_{3'}, H_{4'}), 7.39 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, J = 6.7 Hz, H₁₀), 7.24 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 2.1 Hz, H₈)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, TFA-*d*): δ = 170.9 (d, J = 266 Hz, C₉), 163.1 (C₆), 158.3 (d, J = 14 Hz, C_{7a}), 150.5 (C₅), 148.3 (C_{11b}), 146.0 (C_{3a}), 139.1 (C₁), 136.1 (C_{1'}), 134.2 (C_{4'}), 133.1 (d, J = 12 Hz, C₁₁), 132.7 (C_{2'} ou C_{3'}), 127.6 (C_{2'} ou C_{3'}), 118.1 (d, J = 24 Hz, C₁₀), 115.4 (C_{11c}), 113.8 (d, J = 3 Hz, C_{11a}), 113.3 (C_{5a}), 108.6 (d, J = 26 Hz, C₈)

$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, TFA-*d*): δ = -99.13 (C_{Ar-F})

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₉H₁₁FN₃O₂: 332.0830; found: 332.0828

220 10-Isopropyl-3-phenylchromeno[4,3-*d*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6(3*H*)-one



The general procedure **J** with **209** (71 mg, 0.146 mmol, 1 eq.) afforded the product as a white powder (50 mg, 83%).

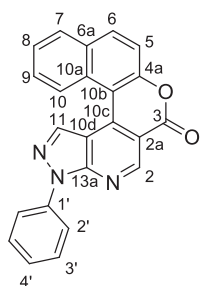
m.p.: 217°C (dec.)

IR: ν = 1718, 1595, 1502, 1219, 1112, 979, 815, 750, 671

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, TFA-*d*): δ = 9.62 (s, 1H, H₅), 9.31 (s, 1H, H₁), 8.42 (d, 1H, J = 1.8 Hz, H₁₁), 7.83 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 1.8 Hz, H₉), 7.61-7.56 (m, 5H, H_{2'}, H_{3'}, H_{4'}), 7.46 (d, 1H, J = 8.7 Hz, H₈), 3.11 (hept, 1H, J = 6.9 Hz, H_{1''}), 1.31 (d, 6H, J = 6.9 Hz, H_{2''})

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, TFA-*d*): δ = 163.7 (C₆), 154.9 (C_{7a}), 152.0 (C₁₀), 149.8 (C₅), 149.6 (C_{11b}), 145.1 (C_{3a}), 139.6 (C₉), 139.4 (C₁), 136.1 (C_{1'}), 134.2 (C_{4'}), 132.8 (C_{2'} ou C_{3'}), 127.5 (C_{2'} ou C_{3'}), 127.5 (C₁₁), 121.1 (C₈), 116.7 (C_{11a}), 116.2 (C_{11c}), 114.0 (C_{5a}), 36.1 (C_{1''}), 24.5 (C_{2''})

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₁₈N₃O₂: 356.1394; found: 356.1395

221 13-Phenylbenzo[5,6]chromeno[4,3-*d*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3(13*H*)-one

The general procedure **J** with **210** (80 mg, 0.189 mmol, 1 eq.) and purification by flash column chromatography (SiO₂, pure EtOAc) afforded the product as a yellow powder (44 mg, 64%).

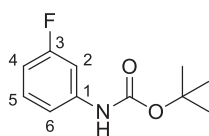
m.p.: 205°C (dec.)

IR: ν = 2922, 1735, 1560, 1506, 1311, 1220, 1112, 1018, 979, 750, 692, 680

¹H-NMR (400 MHz, TFA-*d*): δ = 9.68 (s, 1H, H₂), 9.15 (s, 1H, H₁₁), 8.72 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H₁₀), 8.36 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H₆), 8.06 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₇), 7.81 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.2 Hz, H₉), 7.73 (dd, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.2 Hz, H₈), 7.67-7.61 (m, 5H, H_{2'}, H_{3'}, H_{4'}), 7.55 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H₅)

¹³C-NMR (100 MHz, TFA-*d*): δ = 163.4 (C₃), 158.4 (C_{4a}), 148.9 (C_{13a}), 148.8 (C₂), 144.5 (C_{10c}), 143.4 (C₆), 141.2 (C₁₁), 136.0 (C_{1'}), 134.6 (C_{10a}), 134.3 (C_{4'}), 132.9 (C_{2'} ou C_{3'}), 132.11, 132.06 (C₇, C₉), 131.3 (C_{6a}), 130.6 (C₈), 127.4 (C_{2'} ou C_{3'}), 126.9 (C₁₀), 118.7 (C₅), 117.5 (C_{10d}), 114.3 (C_{2a}), 112.6 (C_{10b})

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₁₄N₃O₂: 364.1081; found: 364.1068

234 *Tert*-butyl (3-fluorophenyl)carbamate (CAS: 81740-18-3)²⁹¹

A solution of 3-fluoroaniline (1 mL, 10.4 mmol, 1 eq.) and di-*tert*-butyl dicarbonate (3.52 g, 16.1 mmol, 1.55 eq.) in anhydrous THF (10 mL) was stirred at room temperature for 72 h. Evaporation under reduced pressure, and purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 95:5) afforded the product as a white powder (1.83 g, 83%).

m.p.: 126°C

IR: ν = 3319, 1688, 1602, 1526, 1439, 1280, 1163, 1049, 856, 774

²⁹¹ Rauf, W.; Thompson, A. L.; Brown, J. M. *Chem. Commun.* **2009**, 3874-3876.

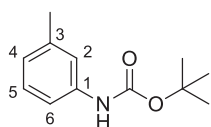
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33$ (d, 1H, $J = 11$ Hz, H_2), 7.20 (td, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 6.8$ Hz, H_5), 6.98 (dd, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz, H_6), 6.71 (td, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.4$ Hz, H_4), 6.63 (bs, 1H, NH), 1.51 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.3$ (d, $J = 244$ Hz, C_3), 152.6, 140.1 (d, $J = 11$ Hz, C_1), 130.1 (d, $J = 10$ Hz, C_5), 113.8 (d, $J = 1$ Hz, C_6), 109.7 (d, $J = 21$ Hz, C_4), 105.9 (d, $J = 27$ Hz, C_2), 81.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -111.81$ ($\text{C}_{\text{Ar-F}}$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FNNaO}_2$: 234.0901; found: 234.0898

235 *Tert*-butyl (3-methylphenyl)carbamate (CAS: 18437-67-7)²⁹²



A solution of *meta*-toluidine (1 mL, 9.3 mmol, 1 eq.) and di-*tert*-butyl dicarbonate (2.136 g, 9.79 mmol, 1.05 eq.) in anhydrous *tert*-BuOH (10 mL) was stirred at room temperature for 12h. Evaporation under reduced pressure, and purification by flash column chromatography (SiO_2 , pentane/EtOAc 93:7) afforded the product as a colorless oil (2.150 g, quantitative).

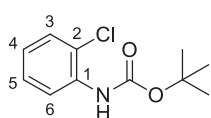
IR: $\nu = 3325, 2981, 1689, 1528, 1296, 1239, 1152, 1051, 865, 775$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.27$ (s, 1H, H_2), 7.17 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_5), 7.11 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_6), 6.85 (dd, 1H, $J = 7.6$ Hz, $J = 0.7$ Hz, H_4), 6.58 (s, 1H, NH), 2.32 (s, 3H, CH_3), 1.53 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 152.9, 138.9$ (C_3), 138.4 (C_1), 128.8 (C_5), 123.9 (C_4), 119.3 (C_2), 115.7 (C_6), 80.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.6 (CH_3)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$: 230.1151; found: 230.1149

236 *Tert*-butyl (2-chlorophenyl)carbamate (CAS: 35426-69-8)²⁹³



A solution of 2-chloroaniline (1.020 g, 8 mmol, 1 eq.), di-*tert*-butyl dicarbonate (5.238 g, 24 mmol, 3 eq.), *N,N*-dimethylpyridin-4-amine (98 mg, 0.8 mmol, 10 mol%) in anhydrous THF

²⁹² Strazzolini, P.; Melloni, T.; Giumanini, A. G. *Tetrahedron* **2001**, *57* (43), 9033–9043.

²⁹³ Darnbrough, S.; Mervic, M.; Condon, S. M.; Burns, C. J. *Synth. Commun.* **2001**, *31* (21), 3273–3280.

(73 mL) was stirred under reflux for 3 hours, then cooled to room temperature. K_2CO_3 (3.317 g, 24 mmol, 3 eq.) and methanol (73 mL) were added and the solution was stirred under reflux for 3h. The mixture was cooled to room temperature, concentrated, and the residue purified by flash column chromatography (SiO_2 , pentane/EtOAc 95:5) to afford the product as a colorless oil (1.677 g, 92%).

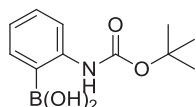
IR: $\nu = 3428, 2979, 1733, 1596, 1519, 1435, 1221, 1151, 1034, 746$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.16$ (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H₆), 7.33 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H₃), 7.24 (td, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H₅), 6.95 (td, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H₄), 1.53 (s, 9H, C(CH₃)₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 152.5, 135.3$ (C₁), 129.1 (C₃), 127.8 (C₅), 123.4 (C₄), 121.9 (C₂), 119.9 (C₆), 81.2 (C(CH₃)₃), 28.4 (C(CH₃)₃)

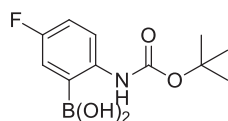
HRMS-ESI: m/z [M+Na]⁺ calculated for C₁₁H₁₄ClNNaO₂: 250.0605; found: 250.0599

229 (2-((*Tert*-butoxycarbonyl)amino)phenyl)boronic acid



The general procedure **L** with *tert*-butyl phenylcarbamate **228** (1.31 g, 6.8 mmol) afforded the product as an off-white solid (1.08 g, 67%) that was directly re-engaged in the general procedure **M**.

237 (2-((*Tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-fluorophenyl)boronic acid



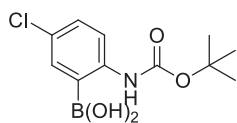
The general procedure **L** with *tert*-butyl (4-fluorophenyl)carbamate **230** (1.44 g, 6.8 mmol) afforded the product as a white powder (951 mg) in 55% yield that was directly re-engaged in the general procedure **M**.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.51$ (s, 1H, NH), 8.80 (s, 2H, B(OH)₂), 7.99 (dd, 1H, $J = 8.9$ Hz, $J = 4.9$ Hz, H₃), 7.46 (dd, 1H, $J = 9.6$ Hz, $J = 3.2$ Hz, H₆), 7.17 (ddd, 1H, $J = 8.9$ Hz, $J = 8.5$ Hz, $J = 3.2$ Hz, H₄), 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 157.1$ (d, $J = 239$ Hz, C₅), 152.7, 140.7 (d, $J = 2$ Hz, C₂), 136.6 (d, $J = 7$ Hz, C₁), 121.0 (d, $J = 20$ Hz, C₆), 119.2 (d, $J = 7$ Hz, C₃), 117.5 (d, $J = 22$ Hz, C₄), 79.4 (C(CH₃)₃), 28.1 (C(CH₃)₃)

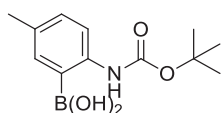
HRMS-ESI: m/z $[M-H]^-$ calculated for $C_{11}H_{14}BFNO_4$: 254.1005; found: 254.1011

238 (2-((*Tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-chlorophenyl)boronic acid



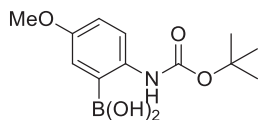
The general procedure **L** with *tert*-butyl (4-chlorophenyl)carbamate **231** (1.54 g, 6.8 mmol) afforded the product as a white powder (1.145 g) in 62% yield that was directly re-engaged in the general procedure **M**.

239 (2-((*Tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-methylphenyl)boronic acid



The general procedure **L** with *tert*-butyl (*p*-tolyl)carbamate **232** (1.41 g, 6.8 mmol) afforded the product as a white powder (1.072 g) in 63% yield that was directly re-engaged in the general procedure **M**.

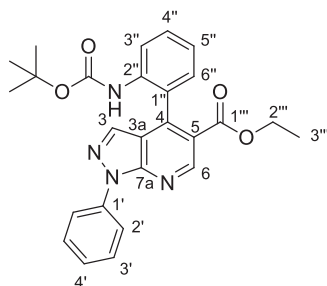
240 (2-((*Tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-methoxyphenyl)boronic acid



The general procedure **L** with *tert*-butyl (4-methoxyphenyl)carbamate **233** (1.52 g, 6.8 mmol) afforded the product as a white powder (839 mg) in 46% yield that was directly re-engaged in the general procedure **M**.

HRMS-ESI: m/z $[M-H]^-$ calculated for $C_{12}H_{17}BNO_5$: 266.1205; found: 266.1204

244 Ethyl 4-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)phenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



Compound **32** (150 mg, 0.497 mmol, 1 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 5 mol%), commercially available *ortho-N*-Boc-aminophenylpinacolborane (190 mg, 0.596 mmol, 1.2 eq.), and Na₂CO₃ (105 mg, 0.994 mmol, 2 equiv.) were added to a round-bottomed flask, which was then carefully purged with Ar. After addition of degassed toluene (3 mL), *tert*-BuOH (1.5 mL), and water (0.5 mL), the resulting solution was heated at 75 °C for 18 h. The crude mixture was cooled down to room temperature, diluted with a saturated aqueous solution of Na₂CO₃ (10 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). The organic layers were combined, washed with brine (10 mL), and dried over Na₂SO₄, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 90:10) to afford **244** as an off-white powder (142 mg, 63%), and **245** as an off-white powder (38 mg, 18%).

m.p.: 112°C

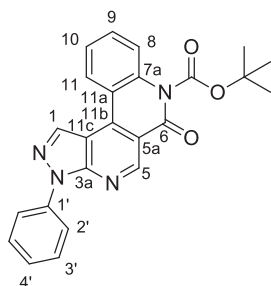
IR: ν = 3266, 1726, 1716, 1708, 1586, 1501, 1369, 1313, 1232, 1157, 1021, 747

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.23 (s, 1H, H₆), 8.24 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₂), 8.02 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H_{3''}), 7.90 (s, 1H, H₃), 7.55 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 7.5 Hz, H_{3'}), 7.49 (ddd, 1H, J = 8.1 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.8 Hz, H_{4''}), 7.36 (tt, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.1 Hz, H_{4'}), 7.22 (td, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.0 Hz, H_{5''}), 7.17 (dd, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.8 Hz, H_{6''}), 6.15 (s, 1H, NH), 4.16 (qd, 2H, H_{2'''}), 1.40 (s, 9H, J = 7.1 Hz, J = 3.2 Hz, C(CH₃)₃), 1.04 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H_{3'''})

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.0 (C_{1'''}), 153.0 (C_{boc=O}), 151.9 (C₆), 150.9 (C_{7a}), 143.2 (C₄), 139.0 (C_{1'}), 135.5 (C_{2''}), 135.2 (C₃), 129.7 (C_{4''}), 129.3 (C_{3'}), 128.8 (C_{6''}), 127.3 (C_{1''}), 126.9 (C_{4'}), 123.7 (C_{5''}), 122.1 (C_{3''}), 121.7 (C_{2'}), 120.5 (C₅), 117.8 (C_{3a}), 80.9 (C(CH₃)₃), 61.6 (C_{2'''}), 28.3 (C(CH₃)₃), 13.7 (C_{3'''})

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₆H₂₇N₄O₄: 459.2027; found: 459.2018

245 *Tert*-butyl 6-oxo-3-phenyl-3*H*-benzo[*c*]pyrazolo[4,3-*f*][2,7]naphthyridine-7(6*H*)-carboxylate



Off-white powder

m.p.: 189°C (dec.)

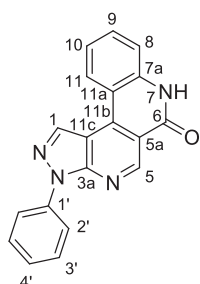
IR: ν = 2981, 1765, 1662, 1590, 1501, 1333, 1248, 1144, 840, 752

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.65 (s, 1H, H₅), 8.87 (s, 1H, H₁), 8.61 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, J = 1.3 Hz, H₁₁), 8.21 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₂), 7.66 (ddd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 7.3 Hz, J = 1.3 Hz, H₉), 7.56 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 7.5 Hz, H_{3'}), 7.47 (ddd, 1H, J = 8.2 Hz, J = 7.3 Hz, J = 1.0 Hz, H₁₀), 7.39 (tt, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.1 Hz, H_{4'}), 7.23 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 1.0 Hz, H₈), 1.75 (s, 9H, C(CH₃)₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.4 (C₆), 151.6 (C_{3a}), 151.2 (C₅), 150.6 (C_{Boc=O}), 138.7 (C_{1'}), 137.2 (C_{11b}), 136.8 (C_{7a}), 134.6 (C₁), 132.5 (C₉), 129.3 (C_{3'}), 127.6 (C₁₁), 127.4 (C_{4'}), 124.0 (C₁₀), 122.6 (C_{2'}), 117.2 (C_{11a}), 115.4 (C_{5a}), 115.1 (C₈), 110.1 (C_{11c}), 87.4 (C(CH₃)₃), 27.7 (C(CH₃)₃)

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₂₁N₄O₃: 413.1608; found: 413.1600

216 3-Phenyl-3*H*-benzo[*c*]pyrazolo[4,3-*f*][2,7]naphthyridin-6(7*H*)-one



The general procedure **M** with **32** (150 mg, 0.497 mmol, 1 eq.) and **229** (177 mg, 0.746 mmol, 1.5 eq.) afforded the product as a white powder (111 mg, 71%).

m.p.: > 365°C

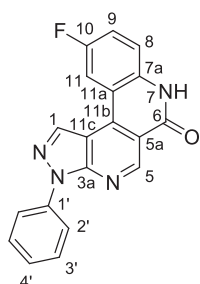
IR: ν = 2879, 1680, 1595, 1575, 1504, 1421, 1342, 1292, 987, 927, 804, 742

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, TFA-*d*): δ = 9.93 (s, 1H, H₅), 9.56 (s, 1H, H₁), 8.93 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H₁₁), 8.04 (t, 1H, J = 8.0 Hz, H₉), 7.78 (t, 1H, J = 8.0 Hz, H₁₀), 7.75-7.69 (m, 5H, H₂, H₃, H₄), 7.67 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H₈)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, TFA-*d*): δ = 163.5 (C₆), 149.1 (C_{11b}), 147.8 (C₅), 143.0 (C_{3a}), 141.8 (C_{7a}), 140.2 (C₉), 139.6 (C₁), 135.8 (C_{1'}), 134.4 (C_{4'}), 132.9 (C_{2'} ou C_{3'}), 130.7 (C₁₁), 128.9 (C₁₀), 127.4 (C_{2'} ou C_{3'}), 120.6 (C₈), 117.9 (C_{5a}), 117.8 (C_{11a}), 117.0 (C_{11c})

HRMS-APCI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₉H₁₃N₄O: 313.1084; found: 313.1084

246 10-Fluoro-3-phenyl-3*H*-benzo[*c*]pyrazolo[4,3-*f*][2,7]naphthyridin-6(7*H*)-one



The general procedure **M** with **32** (150 mg, 0.497 mmol, 1 eq.) and **237** (190 mg, 0.746 mmol, 1.5 eq.) afforded the product as a white powder (126 mg, 77%).

m.p.: > 360°C

IR: ν = 1685, 1577, 1446, 1337, 1281, 1197, 951, 868, 816, 754

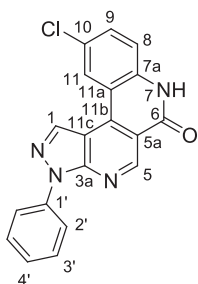
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, TFA-*d*): δ = 9.78 (s, 1H, H₅), 9.35 (s, 1H, H₁), 8.37 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, J = 1.6 Hz, H₁₁), 7.61-7.54 (m, 7H, H₂, H₃, H₄, H₈, H₉)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, TFA-*d*): δ = 163.5 (C₆), 162.6 (d, J = 250 Hz, C₁₀), 148.7 (C₅), 147.6 (d, J = 4 Hz, C_{11b}), 143.9 (C_{3a}), 138.9 (C₁), 138.1 (d, J = 2 Hz, C_{7a}), 136.0 (C_{1'}), 134.3 (C_{4'}), 132.8 (C_{2'} ou C_{3'}), 128.1 (d, J = 25 Hz, C₉), 127.5 (C_{2'} ou C_{3'}), 122.7 (d, J = 9 Hz, C₈), 118.6 (d, J = 9 Hz, C_{11a}), 118.1 (C_{5a}), 116.7 (C_{11c}), 115.7 (d, J = 25 Hz, C₁₁)

$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -118.60

HRMS-APCI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₉H₁₂FN₄O: 331.0990; found: 331.0986

247 10-Chloro-3-phenyl-3*H*-benzo[*c*]pyrazolo[4,3-*f*][2,7]naphthyridin-6(7*H*)-one



The general procedure **M** with **32** (150 mg, 0.497 mmol, 1 eq.) and **238** (202 mg, 0.746 mmol, 1.5 eq.) afforded the product as a white powder (122 mg, 71%).

m.p.: > 360°C

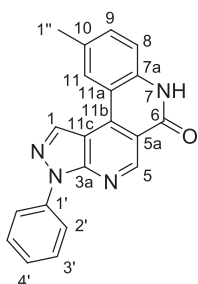
IR: ν = 2867, 1677, 1592, 1573, 1501, 1424, 1332, 1007, 932, 800, 756

¹H-NMR (400 MHz, TFA-*d*): δ = 9.69 (s, 1H, H₅), 9.29 (s, 1H, H₁), 8.58 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H₁₁), 7.70 (dd, 1H, *J* = 8.9 Hz, *J* = 2.0 Hz, H₉), 7.51-7.46 (m, 5H, H_{2'}, 3', 4'), 7.39 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H₈)

¹³C-NMR (100 MHz, TFA-*d*): δ = 163.5 (C₆), 148.6 (C₅), 147.2 (C_{11b}), 143.9 (C_{3a}), 140.0 (C_{7a}), 139.7 (C₉), 139.0 (C₁), 136.0 (C_{1'}), 135.0 (C₁₀), 134.3 (C_{4'}), 132.8 (C_{2'} ou C_{3'}), 129.5 (C₁₁), 127.5 (C_{2'} ou C_{3'}), 121.9 (C₈), 118.7 (C_{11a}), 118.1 (C_{5a}), 116.6 (C_{11c})

HRMS-APCI: *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₉H₁₂ClN₄O: 347.0694; found: 347.0697

248 10-Methyl-3-phenyl-3*H*-benzo[*c*]pyrazolo[4,3-*f*][2,7]naphthyridin-6(7*H*)-one



The general procedure **M** with **32** (150 mg, 0.497 mmol, 1 eq.) and **239** (187 mg, 0.746 mmol, 1.5 eq.) afforded the product as a white powder (119 mg, 73%).

m.p.: 358°C (dec.)

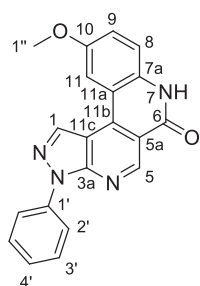
IR: ν = 2862, 1661, 1594, 1577, 1499, 1420, 1333, 985, 942, 800

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, TFA-*d*): δ = 9.73 (s, 1H, H₅), 9.36 (s, 1H, H₁), 8.49 (s, 1H, H₁₁), 7.70 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H₉), 7.54-7.52 (m, 5H, H_{2'}, H_{3'}, H_{4'}), 7.39 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H₈), 2.47 (s, 3H, H_{1''})

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, TFA-*d*): δ = 163.5 (C₆), 148.8 (C_{11b}), 147.9 (C₅), 142.9 (C_{3a}), 141.9 (C₉), 140.4 (C₁₀), 139.8 (C_{7a}), 139.6 (C₁), 135.8 (C_{1'}), 134.3 (C_{4'}), 132.9 (C_{2'} ou C_{3'}), 129.8 (C₁₁), 127.4 (C_{2'} ou C_{3'}), 120.6 (C₈), 117.9 (C_{11a}), 117.8 (C_{5a}), 116.9 (C_{11c}), 21.8 (C_{1''})

HRMS-APCI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₀H₁₅N₄O: 327.1240; found: 327.1231

249 10-Methoxy-3-phenyl-3*H*-benzo[*c*]pyrazolo[4,3-*f*][2,7]naphthyridin-6(7*H*)-one



The general procedure **M** with **32** (150 mg, 0.497 mmol, 1 eq.) and **240** (199 mg, 0.746 mmol, 1.5 eq.) afforded the product as a yellow powder (133 mg, 78%).

m.p.: 332°C

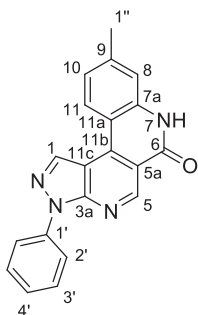
IR: ν = 1667, 1578, 1504, 1231, 1100, 1036, 991, 815, 750

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, TFA-*d*): δ = 9.90 (s, 1H, H₅), 9.51 (s, 1H, H₁), 8.28 (d, 1H, J = 1.7 Hz, H₁₁), 7.70-7.64 (m, 7H, H₈, H₉, H_{2'}, H_{3'}, H_{4'}), 4.08 (s, 3H, H_{1''})

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, TFA-*d*): δ = 163.2 (C₆), 159.9 (C₁₀), 148.3 (C₅), 148.0 (C_{11b}), 143.2 (C_{3a}), 139.3 (C₁), 136.3 (C_{7a}), 135.9 (C_{1'}), 134.3 (C_{4'}), 132.9 (C_{2'} ou C_{3'}), 128.1 (C₉), 127.4 (C_{2'} ou C_{3'}), 122.2 (C₈), 118.8 (C_{11a}), 117.9 (C_{5a}), 116.8 (C_{11c}), 113.4 (C₁₁), 57.8 (C_{1''})

HRMS-APCI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₀H₁₅N₄O₂: 343.1190; found: 343.1184

250 9-Methyl-3-phenyl-3*H*-benzo[*c*]pyrazolo[4,3-*f*][2,7]naphthyridin-6(7*H*)-one



The general procedure **M** with **32** (150 mg, 0.497 mmol, 1 eq.) and **241** (187 mg, 0.746 mmol, 1.5 eq.) afforded the product as a white powder (83 mg, 51%).

m.p.: > 365°C

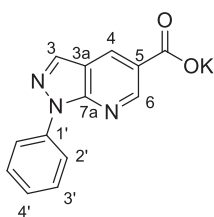
IR: ν = 2858, 1674, 1593, 1576, 1502, 1420, 1337, 862, 791

¹H-NMR (400 MHz, TFA-*d*): δ = 9.80 (s, 1H, H₅), 9.45 (s, 1H, H₁), 8.71 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H₁₁), 7.67-7.60 (m, 5H, H₂, H₃, H₄), 7.55 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H₁₀), 7.41 (s, 1H, H₈), 2.57 (s, 3H, H_{1'})

¹³C-NMR (100 MHz, TFA-*d*): δ = 163.8 (C₆), 154.5 (C₉), 149.0 (C_{11b}), 147.7 (C₅), 142.7 (C_{3a}), 142.1 (C_{7a}), 139.7 (C₁), 135.8 (C_{1'}), 134.4 (C_{4'}), 133.0 (C_{2'} ou C_{3'}), 130.7 (C₁₀ ou C₁₁), 130.5 (C₁₀ ou C₁₁), 127.4 (C_{2'} ou C_{3'}), 120.5 (C₈), 117.4 (C_{5a}), 116.6 (C_{11c}), 115.6 (C_{11a}), 22.8 (C_{1'})

HRMS-APCI: *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₂₀H₁₅N₄O: 327.1240; found: 327.1241

262 Potassium 1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



A solution of **197** (833 mg, 3.12 mmol, 1 eq.) and KOH (1.75 g, 31.2 mmol, 10 eq.) in DME (6.2 mL) and water (4.7 mL) was stirred at room temperature for 4 hours. After addition of Et₂O (10 mL), a white precipitate appeared, which was filtered and recrystallized in EtOH/water (90:10) to afford the product as a white powder (318 mg, 37%).

m.p.: 328°C (degradation)

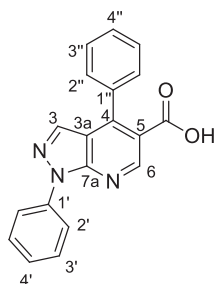
IR: ν = 1600, 1571, 1536, 1498, 1400, 1258, 793, 777

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 9.17$ (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H_6), 8.68 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H_4), 8.44 (s, 1H, H_3), 8.32 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz, H_2), 7.56 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz, H_3), 7.33 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, H_4)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 166.8$ (CO_2K), 151.8 (C_6), 150.0 (C_{7a}), 139.4 ($\text{C}_{1'}$), 135.5 (C_3), 131.2 (C_5), 130.9 (C_4), 129.2 ($\text{C}_{3'}$), 125.7 (C_4'), 120.3 ($\text{C}_{2'}$), 116.5 (C_{3a})

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2$: 238.0622; found: 238.0614

261 1,4-Diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylic acid



A solution of **183** (338 mg, 0.994 mmol) and KOH (557 mg, 9.94 mmol) in DME (2 mL) and water (1.5 mL) was stirred at 60°C for 4h. After cooling at room temperature, HCl 1M (15 mL) was added, and the precipitate was filtered and washed with HCl 1M, water, then Et_2O . The product was isolated as a white powder (260 mg, 83%).

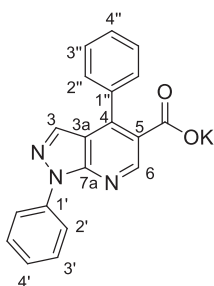
m.p.: 242°C

IR: $\nu = 2943, 1708, 1568, 1499, 1408, 1256, 1155, 991, 881, 859, 773$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 13.14$ (bs, 1H, CO_2H), 9.05 (s, 1H, H_6), 8.24 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, $\text{H}_{2'}$), 8.21 (s, 1H, H_3), 7.60 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{3'}$), 7.56-7.54 (m, 5H, $\text{H}_{2''}$, $\text{H}_{3''}$, $\text{H}_{4''}$), 7.40 (tt, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, $\text{H}_{4'}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 167.5$ (CO_2H), 150.9 (C_6), 150.0 (C_{7a}), 145.5 (C_4), 138.6 ($\text{C}_{1'}$), 135.5 ($\text{C}_{1''}$), 135.2 (C_3), 129.3 ($\text{C}_{3'}$), 128.9 ($\text{C}_{4''}$), 128.7 ($\text{C}_{2''}$ ou $\text{C}_{3''}$), 128.4 ($\text{C}_{2''}$ ou $\text{C}_{3''}$), 126.6 ($\text{C}_{4'}$), 121.08 (C_5), 121.06 ($\text{C}_{2'}$), 116.7 (C_{3a})

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$: 316.1081; found: 316.1076

262 Potassium 1,4-diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate

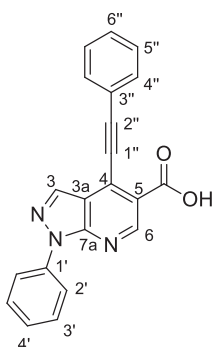
A solution of **183** (1.13 g, 3.28 mmol) and KOH (1.84 g, 32.8 mmol) in DME (6.6 mL) and water (5 mL) was stirred at 60°C for 6h. After cooling at room temperature, the mixture was diluted with Et₂O (10 mL) and water (5 mL) *with vigorous stirring*. After 5 minutes, the heavy white precipitate was filtered, rinsed with the *minimal amount* of half-saturated KOH, then *tert*-BuOH (5 mL), and eventually, large amounts of Et₂O. Recrystallization in water,²⁹⁴ and drying under *vacuum* afforded the product as colourless needles (1.067 g, 92%).

m.p.: 355°C (degradation)

IR: $\nu = 3355, 1583, 1568, 1496, 1372, 1264, 1192, 986, 816$

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8.76$ (s, 1H, H₆), 8.30 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_{2'}), 8.14 (s, 1H, H₃), 7.68 (dd, 2H, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.4$ Hz, H_{2''}), 7.57 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, H_{3'}), 7.49-7.40 (m, 3H, H_{3''}, H_{4''}), 7.34 (tt, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_{4'})

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 169.7$ (CO₂K), 150.6 (C₆), 148.9 (C_{7a}), 139.4 (C₄ ou C_{1'}), 139.3 (C₄ ou C_{1'}), 137.2 (C_{1''}), 134.4 (C₃), 133.2 (C₅), 129.2 (C_{3'} ou C_{2''}), 129.1 (C_{3'} ou C_{2''}), 128.1 (C_{3''}), 128.0 (C_{4''}), 125.8 (C_{4'}), 120.4 (C_{2'}), 116.1 (C_{3a})

168 1-Phenyl-4-(phenylethynyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylic acid

²⁹⁴ Filtrate while hot if 30 mL of boiling water doesn't afford a clear solution.

A solution of **159** (333 mg, 0.906 mmol, 1 eq.) and LiOH (54 mg, 2.3 mmol, 2.5 eq.) in THF (3 mL) and water (2.3 mL) was stirred for 24 hours under an argon atmosphere. The mixture was acidified with 1M aqueous HCl (5 mL). The white precipitate obtained was filtered and purified by flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 90:10) to afford the product as a white powder (233 mg, 76%).

m.p.: 229°C

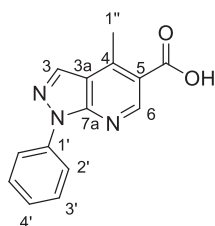
IR: ν = 2208 (C≡C), 1676, 1573, 1499, 1415, 1315, 1267, 915

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.15 (s, 1H, H₆), 8.74 (s, 1H, H₃), 8.22 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, H_{2'}), 7.76 (dd, 2H, *J* = 7.4 Hz, *J* = 2.0 Hz, H_{4''}), 7.58 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, H_{3'}), 7.55-7.51 (m, 3H, H_{5''}, H_{6''}), 7.39 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_{4'})

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 165.9 (CO₂H), 151.7 (C₆), 150.0 (C_{7a}), 138.6 (C_{1'}), 135.2 (C₃), 132.3 (C_{4''}), 130.3 (C_{6''}), 129.3 (C_{3'}), 128.9 (C_{5''}), 126.7 (C_{4'}), 125.9 (C₄), 122.3 (C₅), 121.5 (C_{3''}), 121.1 (C_{2'}), 117.9 (C_{3a}), 103.4 (C_{2''}), 84.4 (C_{1''})

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₂N₃O₂: 338.0935; found: 338.0926

173 4-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylic acid



A solution of **159** (564 mg, 1.54 mmol, 1 eq.) in MeOH (3.3 mL) and aqueous KOH (20% w/w, 3.3 mL) was refluxed under an argon atmosphere for 60 hours. The mixture was cooled down, extracted with 1M HCl/CH₂Cl₂ (3 x 25 mL), the organic phases were washed with brine (25 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 92:8) afforded a brown product, which was triturated in Et₂O to afford the product as an off-white powder (182 mg, 47%).

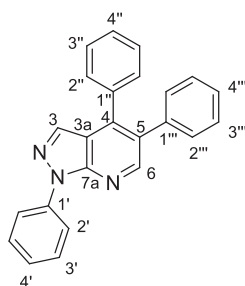
m.p.: 258°C

IR: ν = 1676, 1592, 1406, 1250, 1176, 885

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.24 (bs, 1H, CO₂H), 9.01 (s, 1H, H₆), 8.70 (s, 1H, H₃), 8.22 (dd, 2H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 1.0 Hz, H_{2'}), 7.56 (dd, 2H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, H_{3'}), 7.36 (tt, 1H, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.0 Hz, H_{4'}), 2.89 (s, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 167.3 (CO₂H), 151.6 (C₆), 149.8 (C_{7a}), 146.5 (C₄), 138.8 (C_{1'}), 135.4 (C₃), 129.2 (C_{3'}), 126.3 (C_{4'}), 120.8 (C₂), 120.0 (C₅), 118.5 (C_{3a}), 17.4 (CH₃)

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₁₄H₁₂N₃O₂: 254.0924; found: 254.0932

263 1,4,5-Triphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine

In a sealed tube, **262** (50 mg, 0.159 mmol, 1 eq.), Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 5 mol%), Ag₂CO₃ (66 mg, 0.238 mmol, 1.5 eq.), and K₂CO₃ (22 mg, 0.159 mmol, 1 eq.) were weighed, and the vial was flushed with argon. DMAc (0.5 mL), and bromobenzene (0.025 mL, 0.238 mmol, 1.5 eq.) were added, and the mixture was heated at 180°C for 72h. After cooling, the mixture was diluted in CH₂Cl₂, and washed three times with water, brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 98:2 to 96:4) afforded **263** as an off-white powder (27 mg, 50%, eluted with P/EA 98:2), and **264** as an off-white powder (15 mg, 35%, eluted with P/EA 96:4).

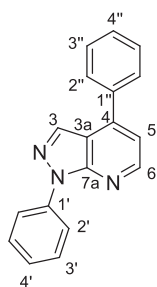
m.p.: 156°C

IR: ν = 2924, 1586, 1498, 1413, 1339, 1231, 1148, 914

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.71 (s, 1H, H₆), 8.31 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₂'), 8.13 (s, 1H, H₃'), 7.57 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 7.5 Hz, H₃'), 7.38-7.19 (m, 11H, H₄', H₂'', H₃'', H₄'', H₂''', H₃''', H₄''')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 151.5 (C₆), 150.1 (C_{7a}), 142.1 (C₄), 139.6 (C₁'), 137.8 (C₁' ou C₁'''), 136.0 (C₁' ou C₁'''), 134.3 (C₃'), 130.5 (C₃' ou C₃'''), 130.01 (C₃' ou C₃'''), 129.99 (C₅'), 129.3 (C₃'), 128.6 (C₂' ou C₂'''), 128.5 (C₄' ou C₄'''), 128.4 (C₂' ou C₂'''), 127.2 (C₄' ou C₄'''), 126.4 (C₄'), 121.6 (C₂'), 117.3 (C_{3a})

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₁₈N₃: 348.1495; found: 348.1490

264 1,4-Diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine

m.p.: 124°C

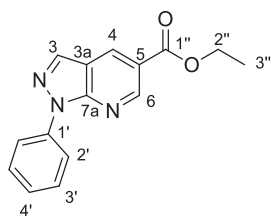
IR: $\nu = 1587, 1559, 1501, 1415, 1253, 933, 835$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.67$ (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, H_6), 8.36 (s, 1H, H_3), 8.28 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, $\text{H}_{2'}$), 7.78 (dd, 2H, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.4$ Hz, $\text{H}_{2''}$), 7.61-7.51 (m, 5H, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{3''}$, $\text{H}_{4''}$), 7.35 (tt, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, $\text{H}_{4'}$), 7.30 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, H_5)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.9$ (C_{7a}), 149.5 (C_6), 144.5 (C_4), 139.6 ($\text{C}_{1'}$), 137.3 ($\text{C}_{1''}$), 133.6 (C_3), 129.6 ($\text{C}_{4''}$), 129.4 ($\text{C}_{3'}$ ou $\text{C}_{3''}$), 129.3 ($\text{C}_{3'}$ ou $\text{C}_{3''}$), 128.6 ($\text{C}_{2''}$), 126.4 ($\text{C}_{4'}$), 121.8 ($\text{C}_{2'}$), 116.4 (C_5), 115.7 (C_{3a})

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3$: 272.1182; found: 272.1178

197 Ethyl 1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



A solution of **32** (1g, 3.31 mmol, 1 eq.), Pd/C (10% w/w, 100 mg), Et_3N (0.922 mL, 6.62 mmol, 2 eq.), in EtOAc (25 mL) was stirred at room temperature under an H_2 atmosphere for 4 hours. Filtration on Celite[®], and purification by flash column chromatography (SiO_2 , pentane/EtOAc 90:10) afforded the product as white crystals (870 mg, 98%).

m.p.: 124°C

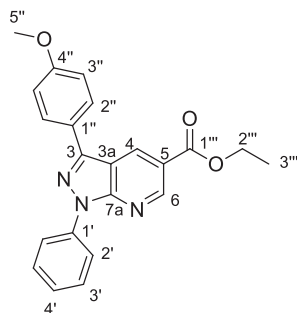
IR: $\nu = 1715, 1709, 1598, 1500, 1414, 1272, 1254, 1204, 1022, 979, 778$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.24$ (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_6), 8.76 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_4), 8.26 (s, 1H, H_3), 8.24 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, $\text{H}_{2'}$), 7.53 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{3'}$), 7.33 (tt, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz, $\text{H}_{4'}$), 4.44 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{H}_{2''}$), 1.43 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{H}_{3''}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.4$ ($\text{C}_{1''}$), 151.2 (C_{7a}), 150.7 (C_6), 139.0 ($\text{C}_{1'}$), 135.2 (C_3), 132.7 (C_4), 129.2 ($\text{C}_{3'}$), 126.7 ($\text{C}_{4'}$), 121.5 ($\text{C}_{2'}$), 120.7 (C_5), 116.6 (C_{3a}), 61.5 ($\text{C}_{2''}$), 14.4 ($\text{C}_{3''}$)

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$: 268.1081; found: 268.1085

271 Ethyl 3-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **N** with 1-iodo-4-methoxybenzene (88 mg, 0.374 mmol, 2 eq.) and flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 97:3) afforded the product as a white powder (44 mg, 63%).

m.p.: 123°C

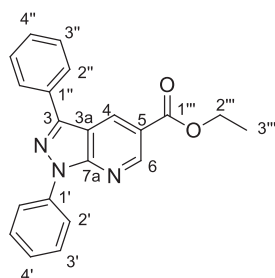
IR: ν = 2920, 1713, 1596, 1504, 1283, 1252, 1173, 1100, 830

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.27 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H₆), 9.01 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H₄), 8.34 (dd, 2H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 1.1 Hz, H₂), 8.00 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{2''}), 7.56 (dd, 2H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, H_{3'}), 7.35 (tt, 1H, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.1 Hz, H_{4'}), 7.09 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{3''}), 4.48 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H_{2'''}), 3.91 (s, 3H, H_{5''}), 1.46 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H_{3'''})

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.7 (C_{1'''}), 160.6 (C_{4''}), 152.4 (C_{7a}), 150.6 (C₆), 145.7 (C₃), 139.2 (C_{1'}), 133.3 (C₄), 129.3 (C_{3'}), 129.0 (C_{2''}), 126.6 (C_{4'}), 124.7 (C_{1''}), 121.7 (C_{2'}), 120.7 (C₅), 114.9 (C_{3a}), 114.7 (C_{3''}), 61.6 (C_{2'''}), 55.6 (C_{5''}), 14.5 (C_{1'''})

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₀N₃O₃: 374.1499; found: 374.1485

283 Ethyl 1,3-diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



The general procedure **N** with iodobenzene (42 μ L, 0.374 mmol, 2 eq.) and flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 97:3) afforded the product as a white powder (52 mg, 81%).

m.p.: 138°C

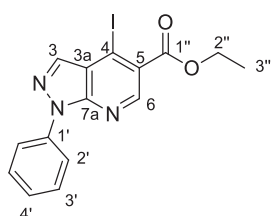
IR: $\nu = 1714, 1595, 1502, 1412, 1261, 1124$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.28$ (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_6), 9.04 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_4), 8.35 (dd, 2H, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_2'), 8.06 (dd, 2H, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, H_2''), 7.59 - 7.54 (m, 4H, H_3' , H_3''), 7.50 (tt, 1H, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, H_4''), 7.36 (tt, 1H, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, H_4'), 4.48 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H_2''), 1.46 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H_3'')

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.6$ ($\text{C}_{1''}$), 152.4 (C_{7a}), 150.7 (C_6), 145.8 (C_3), 139.1 ($\text{C}_{1'}$), 133.2 (C_4), 132.1 ($\text{C}_{1''}$), 129.4 (C_4''), 129.3 (C_3' ou C_3''), 129.2 (C_3' ou C_3''), 127.6 (C_2''), 126.7 (C_4'), 121.8 (C_2'), 120.9 (C_5), 114.9 (C_{3a}), 61.6 (C_2''), 14.5 (C_3'')

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$: 344.1394; found: 344.1384

155 Ethyl 4-iodo-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



To a solution of **32** (200 mg, 0.663 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (1.7 mL) under an argon atmosphere, was added a 2M solution of HCl in Et₂O (1.7 mL, 6.63 mmol, 10 eq.). After 15 minutes at room temperature, the mixture was evaporated under reduced pressure, and anhydrous acetonitrile (5.1 mL), and NaI (795 mg, 5.30 mmol, 8 eq.) was added. After 18 hours at reflux, the mixture was extracted with Na₂CO₃/CH₂Cl₂ (3 x 25 mL), the organic phases were washed with brine (25 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂) afforded the product as a white powder (237 mg, 91%).

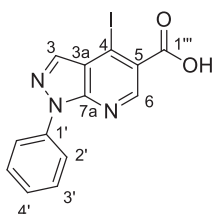
m.p.: 130°C

IR: $\nu = 1716$ (C=O), 1573, 1500, 1232, 1168, 763

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.98$ (s, 1H, H_6), 8.19 (dd, 2H, $J = 8.6$ Hz, $J = 1.2$ Hz, H_2'), 8.18 (s, 1H, H_3), 7.54 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz, $J = 7.2$ Hz, H_3'), 7.36 (tt, 1H, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz, H_4'), 4.48 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H_2''), 1.46 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H_3'')

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.8$ ($\text{C}_{1''}$), 150.7 (C_6), 148.7 (C_{7a}), 139.5 (C_3), 139.0 ($\text{C}_{1'}$), 129.4 (C_3'), 127.1 (C_4'), 124.8 (C_{3a}), 124.3 (C_5), 127.8 (C_2'), 102.9 (C_4), 62.1 (C_2''), 14.4 (C_3'')

HRMS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{IN}_3\text{O}_2$: 394.0047; found: 394.0043

284 4-Iodo-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylic acid

A solution of **155** (400 mg, 1.01 mmol, 1 eq.), KOH (572 mg, 10.1 mmol, 10 eq.) in DME (2 mL) and water (1.6 mL) was stirred at room temperature for 24 hours. A 1M aqueous solution of HCl was added (20 mL), and the so-formed precipitate was filtered, washed with water, EtOH, Et₂O, and dried to afford the product as a white solid (332 mg, 89%).

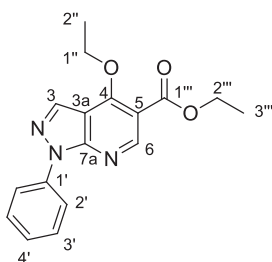
m.p.: 249°C (dec.)

IR: ν = 2818 (O-H), 2561, 1674, 1566, 1411, 1300, 1247, 1166, 781, 758

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 13.58 (bs, 1H, CO₂H), 8.87 (s, 1H, H₆), 8.34 (s, 1H, H₃), 8.15 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₂), 7.56 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 7.5 Hz, H₃), 7.38 (tt, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₄)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.2 (CO₂H), 150.2 (C₆), 147.9 (C_{7a}), 139.4 (C₃), 138.6 (C₁), 129.3 (C_{3'}), 126.8 (C₄), 125.7 (C₅), 124.1 (C_{3a}), 121.2 (C₂), 104.6 (C₄)

HRMS-ESI: m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₃H₉IN₃O₂: 365.9734; found: 365.9740

198 Ethyl 4-ethoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate

In a sealed-tube under an argon atmosphere, NaH (60% w/w, 40 mg, 1 mmol) was dissolved in absolute EtOH (1 mL). Compound **32** (301 mg, 1 mmol) was added, and the mixture was heated at 120°C for 24 hours. After cooling, the mixture was extracted with NaHCO₃/CH₂Cl₂ (3 x 25 mL), the organic phases were washed with brine (25 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 80:20) afforded the product as white crystals (216 mg, 70%).

m.p.: 113°C

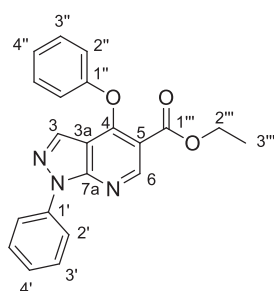
IR: ν = 2925, 1692, 1588, 1507, 1337, 1255, 1175, 1025, 792

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.96 (s, 1H, H₆), 8.32 (s, 1H, H₃), 8.17 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₂), 7.52 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 7.5 Hz, H_{3'}), 7.34 (tt, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.1 Hz, H_{4'}), 4.75 (q, 2H, J = 7.0 Hz, H_{1''}), 4.39 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H_{2''}), 1.62 (t, 3H, J = 7.0 Hz, H_{2'''}), 1.40 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H_{3'''})

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 165.3 (C_{1''}), 161.4 (C₄), 153.8 (C_{7a}), 153.6 (C₆), 139.0 (C_{1'}), 134.2 (C₃), 129.2 (C_{3'}), 126.9 (C_{4'}), 122.1 (C_{2'}), 109.6 (C₅), 107.5 (C_{3a}), 68.8 (C_{1''}), 61.0 (C_{2''}), 15.3 (C_{2'''}), 14.4 (C_{3'''})

HRMS-ESI: m/z [$\text{M}+\text{H}$]⁺ calculated for C₁₇H₁₈N₃O₃: 312.1343; found: 312.1334

213 Ethyl 4-phenoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate



Compound **32** (150 mg, 0.497 mmol, 1 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 5 mol%), phenol (56 mg, 0.597 mmol, 1.2 equiv.), tetrabutylammonium bromide (160 mg, 0.497 mmol, 1 eq.), and Na₂CO₃ (210 mg, 1.97 mmol, 4 equiv.) were added to a round-bottomed flask, which was then carefully purged with Ar. Degassed toluene (3 mL), *tert*-BuOH (1.5 mL), and water (0.5 mL) were added, and the resulting solution was heated at 75 °C for 18 h. The crude mixture was cooled down to room temperature, diluted with a saturated aqueous solution of Na₂CO₃ (10 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). The organic layers were combined, washed with brine (20 mL), and dried with Na₂SO₄, and the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (SiO₂, pentane/EtOAc 90:10) afforded the product as a white powder (166 mg, 93%)

m.p.: 142°C

IR: ν = 1722, 1713, 1584, 1339, 1258, 1236 (C-O-C), 1161, 948, 754, 701

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.11 (s, 1H, H₆), 8.14 (dd, 2H, J = 8.5 Hz, J = 1.1 Hz, H₂), 7.54-7.49 (m, 4H, H_{3'}, H_{3''}), 7.38-7.32 (m, 2H, H_{4'}, H_{4''}), 7.26 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H_{2''}), 6.83 (s, 1H, H₃), 4.42 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H_{2''}), 1.39 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H_{3'''})

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 164.8 (C_{1'''}), 159.8 (C₄), 156.0 (C_{1''}), 153.7 (C₆), 153.6 (C_{7a}), 138.9 (C_{1'}), 133.5 (C₃), 130.4 (C_{3''}), 129.2 (C_{3'}), 126.9 (C_{4'}), 126.2 (C_{4''}), 121.9 (C_{2'}), 120.5 (C_{2''}), 110.7 (C₅), 108.3 (C_{3a}), 61.4 (C_{2''}), 14.4 (C_{3'''})

HRMS-ESI: m/z [$\text{M}+\text{H}$]⁺ calculated for C₂₁H₁₈N₃O₃: 360.1343; found: 360.1325

Bibliographie

1. Boulven, M. *Synthèse et évaluation de structures hétérocycliques comme agents antibactériens potentiels*. **2013**, M2, LCOB.
2. Clarès, T. *Synthèse de noyaux hétérocycliques à visée antibactérienne*, **2014**, M2, LCOB.
3. Baragaña, B. *et al.*, *Nature* **2015**, 522 (7556), 315–320.
4. (a) Kumar, S.; Bawa, S.; Gupta, H. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, 9 (14), 1648–1654. (b) Garudachari, B.; Isloor, A. M. *Adv. Mater. Res.* **2014**, 995, 61–84.
5. (a) Manske, R. H. *Chem. Rev.* **1942**, 30 (1), 113–144. (b) Bergstrom, F. W. *Chem. Rev.* **1944**, 35 (2), 77–277. (c) Jones, G. *Chemistry of Heterocyclic Compounds : Quinolines, Part I, Vol. 32* John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **1977**. (d) Milcent, R. *Chimie Organique Hétérocyclique* EDP Sciences, Paris, France, **2003**. (e) Marella, A.; Tanwar, O. P.; Saha, R.; Ali, M. R.; Srivastava, S.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M.; Alam, M. M. *Saudi Pharm. J.* **2013**, 21 (1), 1–12. (f) Prajapati, S. M.; Patel, K. D.; Vekariya, R. H.; Panchal, S. N.; Patel, H. D.; Tu, S.; Jin, M.; Ma, L.; Panicker, B.; Siu, K. W.; Steinig, A. G.; Stolz, K. M.; Tavares, P. A.; Volk, B.; Weng, Q.; Werner, D.; Mulvihill, M. J. *RSC Adv.* **2014**, 4 (47), 24463–24476. (g) Ramann, G.; Cowen, B. *Molecules* **2016**, 21 (8), 986–1008.
6. (a) de la Cruz, A.; Elguero, J.; Goya, P.; Martínez, A.; Pfeleiderer, W. *Tetrahedron* **1992**, 48 (29), 6135–6150. (b) Horta, P.; Kuş, N.; Henriques, M. S. C.; Paixão, J. A.; Coelho, L.; Nogueira, F.; O'Neill, P. M.; Fausto, R.; Cristiano, M. L. S. *J. Org. Chem.* **2015**, 80 (24), 12244–12257.
8. Gould, R. G.; Jacobs, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61 (10), 2890–2895.
9. Leyva, E.; Monreal, E.; Hernández, A. *J. Fluor. Chem.* **1999**, 94, 7–10.
10. Carotti, A.; Altomare, C.; Savini, L.; Chiasserini, L.; Pellerano, C.; Mascia, M. P.; Maciocco, E.; Busonero, F.; Mameli, M.; Biggio, G.; Sanna, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11 (23), 5259–5272.
11. (a) Zhao, Y. L.; Zhang, W.; Wang, S.; Liu, Q. *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (13), 4985–4988. (b) Cao, K.; Zhang, F. M.; Tu, Y. Q.; Zhuo, X. T.; Fan, C. A. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15 (26), 6332–6334. (c) Majumder, S.; Gipson, K. R.; Odom, A. L. *Org. Lett.* **2009**, 11 (20), 4720–4723. (d) Shan, G.; Sun, X.; Xia, Q.; Rao, Y. *Org. Lett.* **2011**, 13 (21), 5770–5773. (e) Matsubara, Y.; Hirakawa, S.; Yamaguchi, Y.; Yoshida, Z. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (33), 7670–7673. (f) Zhang, Y.; Wang, M.; Li, P.; Wang, L. *Org. Lett.* **2012**, 14 (9), 2206–2209. (g) Ji, X.; Huang, H.; Li, Y.; Chen, H.; Jiang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51 (29), 7292–7296. (h) Gao, Q.; Liu, S.; Wu, X.; Wu, A. *Org. Lett.* **2014**, 16 (17), 4582–4585. (i) Yi, X.; Xi, C. *Org. Lett.* **2015**, 17 (23), 5836–5839. (j) Huo, C.; Xie, H.; Wu, M.; Jia, X.; Wang, X.; Chen, F.; Tang, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21 (15), 5723–5726. (k) Kumar, G. S.; Kumar, P.; Kapur, M. *Org. Lett.* **2017**, 19 (10), 2494–2497.
12. Zhang, L.; Zheng, L.; Guo, B.; Hua, R. *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (23), 11541–11548.

13. Janza, B.; Studer, A. *Org. Lett.* **2006**, *8* (9), 1875–1878.
14. Zhang, X.; Campo, M. A.; Yao, T.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, *7* (5), 763–766.
15. (a) Sangu, K.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2004**, *6* (3), 353–355. (b) Movassaghi, M.; Hill, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (14), 4592–4593. (c) Huang, H.; Jiang, H.; Chen, K.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (15), 5476–5480. (d) Zhou, H.; Liu, L.; Xu, S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (20), 9418–9421. (e) Zhu, R.; Cheng, G.; Jia, C.; Xue, L.; Cui, X. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (17), 7539–7544.
16. (a) Amii, H.; Kishikawa, Y.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, *3* (8), 1109–1112. (b) Isobe, A.; Takagi, J.; Katagiri, T.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2008**, *10* (13), 2657–2659. (c) Gao, G. L.; Niu, Y. N.; Yan, Z. Y.; Wang, H. L.; Wang, G. W.; Shaukat, A.; Liang, Y. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (4), 1305–1308. (d) Dong, X.; Xu, Y.; Liu, J. J.; Hu, Y.; Xiao, T.; Zhou, L. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (50), 16928–16933.
17. Mao, Z.; Qu, H.; Zhao, Y.; Lin, X. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (79), 9927.
18. Wang, Y.; Chen, C.; Peng, J.; Li, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (20), 5323–5327.
19. (a) Jiang, H.; An, X.; Tong, K.; Zheng, T.; Zhang, Y.; Yu, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (13), 4055–4059. (b) Batchu, H.; Bhattacharyya, S.; Batra, S. *Org. Lett.* **2012**, *14* (24), 6330–6333.
20. (a) McNaughton, B. R.; Miller, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5* (23), 4257–4259. (b) Gabriele, B.; Mancuso, R.; Salerno, G.; Ruffolo, G.; Plastina, P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (18), 6873–6877. (c) Patil, N. T.; Raut, V. S.; Shinde, V. S.; Gayatri, G.; Sastry, G. N. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (18), 5530–5535. (d) Zhang, X.; Song, X.; Li, H.; Zhang, S.; Chen, X.; Yu, X.; Wang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (29), 7282–7286. (e) Khong, S.; Kwon, O. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (18), 8257–8267. (f) Liu, G.; Yi, M.; Liu, L.; Wang, J.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (14), 2911–2914. (g) Senadi, G. C.; Hu, W.-P.; Garkhedkar, A. M.; Boominathan, S. S. K.; Wang, J.-J. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (51), 13795–13798. (h) Stopka, T.; Niggemann, M. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (33), 5761–5764. (i) Mastalir, M.; Glatz, M.; Pittenauer, E.; Allmaier, G.; Kirchner, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (48), 15543–15546.
21. (a) Ichikawa, J.; Wada, Y.; Miyazaki, H.; Mori, T.; Kuroki, H. *Org. Lett.* **2003**, *5* (9), 1455–1458. (b) Zhao, J.; Peng, C.; Liu, L.; Wang, Y.; Zhu, Q. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (21), 7502–7504. (c) Mitamura, T.; Ogawa, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (4), 1163–1166. (d) Evoniuk, C. J.; Ly, M.; Alabugin, I. V. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (64), 12831–12834.
22. (a) Korivi, R. P.; Cheng, C. H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (18), 7079–7082. (b) Horn, J.; Marsden, S. P.; Nelson, A.; House, D.; Weingarten, G. G. *Org. Lett.* **2008**, *10* (18), 4117–4120. (c) Stone, M. T. *Org. Lett.* **2011**, *13* (9), 2326–2329.
23. (a) Sakai, N.; Tamura, K.; Shimamura, K.; Ikeda, R.; Konakahara, T. *Org. Lett.* **2012**, *14* (3), 836–839. (b) Xia, X. F.; Zhang, L. L.; Song, X. R.; Liu, X. Y.; Liang, Y. M. *Org. Lett.* **2012**, *14* (10), 2480–2483. (c) Gronnier, C.; Boissonnat, G.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2013**, *15* (16), 4234–4237. (d) Neuhaus, J. D.; Morrow, S. M.; Brunavs, M.; Willis, M.

- C. Org. Lett.* **2016**, *18* (7), 1562–1565. (e) Zheng, J.; Li, Z.; Huang, L.; Wu, W.; Li, J.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2016**, *18* (15), 3514–3517.
24. (a) Sandelier, M. J.; DeShong, P. *Org. Lett.* **2007**, *9* (17), 3209–3212. (b) Gabriele, B.; Mancuso, R.; Salerno, G.; Lupinacci, E.; Ruffolo, G.; Costa, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (13), 4971–4977. (c) Huo, Z.; Gridnev, I. D.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (4), 1266–1270. (d) Ali, S.; Zhu, H. T.; Xia, X. F.; Ji, K. G.; Yang, Y. F.; Song, X. R.; Liang, Y. M. *Org. Lett.* **2011**, *13* (10), 2598–2601. (e) Wang, Z.; Li, S.; Yu, B.; Wu, H.; Wang, Y.; Sun, X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (19), 8615–8620. (f) Zhu, S.; Wu, L.; Huang, X. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (18), 9120–9126. (g) Kumar, Y. K.; Kumar, G. R.; Reddy, T. J.; Sridhar, B.; Reddy, M. S. *Org. Lett.* **2015**, *17* (9), 2226–2229.
25. (a) Zhang, Z.; Tan, J.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2008**, *10* (2), 173–175. (b) Chowdhury, C.; Das, B.; Mukherjee, S.; Achari, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (11), 5108–5119.
26. (a) Moore, J. A.; Kornreich, L. D. *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4* (20), 1277–1281. (b) Veronese, A.; Callegari, R.; Salah, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (24), 3485–3488. (c) Veronese, A.; Callegari, R.; Morelli, C. *Tetrahedron* **1995**, *51* (45), 12277–12284.
27. Petrow, V. A. *J. Chem. Soc.* **1945**, 18–22.
28. Schmidt, A.; Münster, N.; Dreger, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (15), 2790–2793.
29. Cheng, G.; Cui, X. *Org. Lett.* **2013**, *15* (7), 1480–1483.
30. Coffman, K. C.; Palazzo, T. A.; Hartley, T. P.; Fettingner, J. C.; Tantillo, D. J.; Kurth, M. *J. Org. Lett.* **2013**, *15* (8), 2062–2065.
31. Wezeman, T.; Zhong, S.; Nieger, M.; Bräse, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (11), 3823–3827.
32. Song, R.; Han, Z.; He, Q.; Fan, R. *Org. Lett.* **2016**, *18* (20), 5328–5331.
33. (a) Gaston, M. A.; Dias, L. R. S.; Freitas, A. C. C.; Miranda, A. L. P.; Barreiro, E. J. *Pharm. Acta Helv.* **1996**, *71* (3), 213–219. (b) Höhn, H.; Denzel, T. US1973/3755340, **1973**.
34. (a) Ochiai, H.; Ishida, A.; Ohtani, T.; Kusumi, K.; Kishikawa, K.; Yamamoto, S.; Takeda, H.; Obata, T.; Nakai, H.; Toda, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12* (15), 4089–4100. (b) Revesz, L.; Blum, E.; Di Padova, F. E.; Buhl, T.; Feifel, R.; Gram, H.; Hiestand, P.; Manning, U.; Neumann, U.; Rucklin, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16* (2), 262–266. (c) Allen, D.; Coe, D.; Cook, C.; Dowle, M.; Edlin, C.; Hamblin, J.; Johnson, M.; Jones, P.; Knowles, R.; Lindvall, M.; Mitchell, C.; Redgrave, A.; Trivedi, N.; Ward, P. WO2004/024728, **2004**. (d) Palle, V.; Balanchandran, S.; Gupta, N.; Khairnar, V.; Ramaiah, R.; Ray, A.; Dastidar, S. WO2007/031838, **2007**.
35. Straub, A.; Benet-Buckholz, J.; Fröde, R.; Kern, A.; Kohlsdorfer, C.; Schmitt, P.; Schwarz, T.; Siefert, H.-M.; Stasch, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10* (6), 1711–1717.
36. (a) Patel, J. B.; Malick, J. B.; Salama, A. I.; Goldberg, M. E. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1985**, *23* (4), 675–680. (b) Bare, T. M.; McLaren, C. D.; Campbell, J. B.; Firor, J. W.;

- Resch, J. F.; Walters, C. P.; Salama, A. I.; Meiners, B. A.; Patel, J. B. *J. Med. Chem.* **1989**, *32* (12), 2561–2573.
37. Höhn, H.; Polacek, I.; Schulze, E. *J. Med. Chem.* **1973**, *16* (12), 1340–1346.
38. Huang, S.; Lin, R.; Yu, Y.; Lu, Y.; Connolly, P. J.; Chiu, G.; Li, S.; Emanuel, S. L.; Middleton, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (5), 1243–1245.
39. Tucker, T. J.; Sisko, J. T.; Tynebor, R. M.; Williams, T. M.; Felock, P. J.; Flynn, J. A.; Lai, M.-T.; Liang, Y.; McGaughey, G.; Liu, M.; Miller, M.; Moyer, G.; Munshi, V.; Perlow-Poehnelt, R.; Prasad, S.; Reid, J. C.; Sanchez, R.; Torrent, M.; Vacca, J. P.; Wan, B.-L.; Yan, Y. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (20), 6503–6511.
40. De Mello, H.; Echevarria, A.; Bernardino, A. M.; Canto-Cavalheiro, M.; Leon, L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5427–5432.
41. Quiroga, J.; Villarreal, Y.; Gálvez, J.; Ortíz, A.; Insuasty, B.; Abonia, R.; Raimondi, M.; Zacchino, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65* (2), 143–150.
42. Anand, D.; Yadav, P. K.; Patel, O. P. S.; Parmar, N.; Maurya, R. K.; Vishwakarma, P.; Raju, K. S. R.; Taneja, I.; Wahajuddin, M.; Kar, S.; Yadav, P. P. *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (3), 1041–1059.
43. Jouha, J.; Loubidi, M.; Bouali, J.; Hamri, S.; Hafid, A.; Suzenet, F.; Guillaumet, G.; Dagci, T.; Khouili, M.; Aydın, F.; Saso, L.; Armagan, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *129*, 41–52.
44. Bandarage, U. K.; Clark, M. P.; Perola, E.; Gao, H.; Jacobs, M. D.; Tsai, A.; Gillespie, J.; Kennedy, J. M.; Maltais, F.; Ledebor, M. W.; Davies, I.; Gu, W.; Byrn, R. A.; Nti Addae, K.; Bennett, H.; Leeman, J. R.; Jones, S. M.; O'Brien, C.; Memmott, C.; Bennani, Y.; Charifson, P. S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8* (2), 261–265.
45. Lee, S.; Park, S. B. *Org. Lett.* **2009**, *11* (22), 5214–5217.
46. Jiang, B.; Ye, Q.; Fan, W.; Wang, S.-L.; Tu, S.-J.; Li, G.; Slingsby, B. P.; Smith, D. G.; Takle, A. K.; Ward, R. W.; Schroder, H.; Schroeder, W.; Stahl, E.; Steinke, W.; Straub, A.; Schramm, M. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (46), 6108.
47. Pandey, G.; Bhowmik, S.; Batra, S. *Org. Lett.* **2013**, *15* (19), 5044–5047.
48. Tominaga, Y.; Yoshioka, N.; Kataoka, S.; Aoyama, N.; Masunari, T.; Miike, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (47), 8641–8644.
49. Salaheldin, A.; Oliveira-Campos, A.; Rodrigues, L. *Synth. Commun.* **2009**, *39* (7), 1186–1195.
50. Hu, H.; Song, L.; Fang, Q.; Zheng, J.; Meng, Z.; Luo, Y. *Molecules* **2011**, *16* (12), 1878–1887.
51. Beutner, G. L.; Kuethe, J. T.; Kim, M. M.; Yasuda, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (2), 789–794.
52. Fandrick, D. R.; Sanyal, S.; Kaloko, J.; Mulder, J. A.; Wang, Y.; Wu, L.; Lee, H.; Roschangar, F.; Hoffmann, M.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2015**, *17* (12), 2964–2967.

53. (a) Agui, H.; Mitani, T.; Nakashita, M.; Nakagome, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, *8* (3), 357–365 et réutilisée par (b) Höhn, H.; Denzel, T.; Janssen, W. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9* (2), 235–253.
54. Tedder, M. E.; Nie, Z.; Margosiak, S.; Chu, S.; Feher, V. A.; Almassy, R.; Appelt, K.; Yager, K. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (12), 3165–3168.
55. (a) Bavetsias, V.; Large, J. M.; Sun, C.; Bouloc, N.; Kosmopoulou, M.; Matteucci, M.; Wilsher, N. E.; Martins, V.; Reynisson, J.; Atrash, B.; Faisal, A.; Urban, F.; Valenti, M.; De Haven Brandon, A.; Box, G.; Raynaud, F. I.; Workman, P.; Eccles, S. A.; Bayliss, R.; Blagg, J.; Linardopoulos, S.; McDonald, E. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (14), 5213–5228. (b) Iaroshenko, V. O.; Ostrovskiy, D.; Petrosyan, A.; Mkrtychyan, S.; Villinger, A.; Langer, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (8), 2899–2903.
56. (a) Salvatori, D.; Volpini, R.; Vincenzetti, S.; Vita, A.; Costanzi, S.; Lambertucci, C.; Cristalli, G.; Vittori, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10* (9), 2973–2980. (b) Vittori, S.; Dal Ben, D.; Lambertucci, C.; Marucci, G.; Volpini, R.; Cristalli, G. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13* (29), 3529–3552.
57. (a) Wanner, M. J.; Von Frijtag Drabbe Künzel, J. K.; Ijzerman, A. P.; Koomen, G.-J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10* (18), 2141–2144. (b) Tosh, D. K.; Crane, S.; Chen, Z.; Paoletta, S.; Gao, Z.-G.; Gizewski, E.; Auchampach, J. A.; Salvemini, D.; Jacobson, K. A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6* (7), 804–808. (c) Ali, I.; Khan, A.; Hussain, A.; Farooq, U.; Ismail, M.; Hyder, V.; Ahmad, V. U.; Iaroshenko, V. O.; Hussain, H.; Langer, P. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25* (11), 2599–2606.
58. (a) Vittori, S.; Lorenzen, A.; Stannek, C.; Costanzi, S.; Volpini, R.; Ijzerman, A. P.; Von Frijtag Drabbe Künzel, J. K.; Cristalli, G. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (2), 250–260. (b) Chang, L. C. W.; Von Frijtag Drabbe Künzel, J. K.; Mulder-Krieger, T.; Westerhout, J.; Spangenberg, T.; Brussee, J.; Ijzerman, A. P. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (4), 828–834.
59. Mader, M.; de Dios, A.; Shih, C.; Bonjouklian, R.; Li, T.; White, W.; de Uralde, B. L.; Sánchez-Martinez, C.; del Prado, M.; Jaramillo, C.; de Diego, E.; Martín Cabrejas, L. M.; Dominguez, C.; Montero, C.; Shepherd, T.; Dally, R.; Toth, J. E.; Chatterjee, A.; Pleite, S.; Blanco-Urgoiti, J.; Perez, L.; Barberis, M.; Lorite, M. J.; Jambrina, E.; Nevill, C. R.; Lee, P. A.; Schultz, R. C.; Wolos, J. A.; Li, L. C.; Campbell, R. M.; Anderson, B. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (1), 179–183.
60. Schmidt, A.; Kimmel, D. B.; Bai, C.; Scafonas, A.; Rutledge, S. J.; Vogel, R. L.; McElwee-Witmer, S.; Chen, F.; Nantermet, P. V.; Kasparcova, V.; Leu, C. T.; Zhang, H. Z.; Duggan, M. E.; Gentile, M. A.; Hodor, P.; Pennypacker, B.; Masarachia, P.; Opas, E. E.; Adamski, S. A.; Cusick, T. E.; Wang, J.; Mitchell, H. J.; Kim, Y.; Prueksaritanont, T.; Perkins, J. J.; Meissner, R. S.; Hartman, G. D.; Freedman, L. P.; Harada, S. I.; Ray, W. J. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285* (22), 17054–17064.
61. Deasy, R. E.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; Kjell, D. P.; Hawk, M. K. N.; Joo, J. M.; Gu, R. L.; Moynihan, H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (8), 3688–3695.

62. Zheng, N.; Anderson, K. W.; Huang, X.; Nguyen, H. N.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (39), 7509–7512.
63. Zou, B.; Yuan, Q.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (15), 2598–2601.
64. Sadig, J. E. R.; Foster, R.; Wakenhut, F.; Willis, M. C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (21), 9473–9486.
65. Lv, X.; Bao, W. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (15), 5618–5621.
66. Jui, N. T.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (44), 11624–11627.
67. Perandones, F.; Soto, J. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34* (1), 107–112.
68. (a) Sinsky, M. S.; Bass, R. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21* (3), 759–768. (b) Fischer, G. W. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31* (6), 1529–1534. (c) Chattopadhyay, S. K.; Dey, R.; Biswas, S. *Synthesis* **2005**, *2005* (7), 1083–1086.
69. Al-Shaar, A. H. M.; Gilmour, D. W.; Lythgoe, D. J.; McClenaghan, I.; Ramsden, C. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, *125* (21), 2779–2788.
70. Ramsden, C. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1995**, *31* (10), 1155–1162.
71. Shaw, G.; Warrenner, R. N.; Butler, D. N.; Ralph, R. K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 1648–1655.
72. Hosmane, R. S.; Burnett, F. N.; Albert, M. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49* (7), 1212–1215.
73. Wesch, T.; Iaroshenko, V.; Groth, U. *Synlett* **2008**, *2008* (10), 1459–1462.
74. Elkholy, Y. M.; Erian, A. W. *Heteroat. Chem.* **2003**, *14* (6), 503–508.
75. Hazeldine, C. E.; Pyman, F. L.; Winchester, J. *J. Chem. Soc., Trans.* **1924**, *125* (0), 1431–1441.
76. Chen, B. C.; Chao, S. T.; Sundeen, J. E.; Tellew, J.; Ahmad, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (9), 1595–1596.
77. Franks, M.; Green, C. P.; Shaw, G.; Litchfield, G. J. *J. Chem. Soc. C.* **1966**, 2270.
78. Cusack, N. J.; Litchfield, G. J.; Shaw, G. *Chem. Commun.* **1967**, 16, 799.
79. Wesch, T.; Iaroshenko, V.; Groth, U. *Synlett* **2008**, *2008* (10), 1459–1462.
80. Iaroshenko, V. O.; Ostrovskiy, D.; Miliutina, M.; Maalik, A.; Villinger, A.; Tolmachev, A.; Volochnyuk, D. M.; Langer, P. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354* (13), 2495–2503.
81. Iaroshenko, V. O.; Vilches-Herrera, M.; Gevorgyan, A.; Mkrtchyan, S.; Arakelyan, K.; Ostrovskiy, D.; Abbasi, M. S. A.; Supe, L.; Hakobyan, A.; Villinger, A.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. *Tetrahedron* **2013**, *69* (3), 1217–1228.
82. Ostrovskiy, D.; Iaroshenko, V.; Petrosyan, A.; Dudkin, S.; Ali, I.; Villinger, A.; Tolmachev, A.; Langer, P. *Synlett* **2010**, 2299–2303.
83. Ostrovskiy, D.; Iaroshenko, V. O.; Ali, I.; Mkrtchyan, S.; Villinger, A.; Tolmachev, A.; Langer, P. *Synthesis* **2011**, *15*, 133–141.
84. Ferris, J. P.; Orgel, L. E. *J. Org. Chem.* **1965**, *30* (7), 2365–2367.
85. (a) Ferris, J. P.; Orgel, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88* (16), 3829–3831. (b) Ferris, J. P.; Sanchez, R. A.; Mancuso, R. W. *Org. Synth.* **1968**, *48*, 1.
86. Kadir, K.; Shaw, G.; Wright, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 2728–2731.
87. Mettler, H. US4827015, **1989**.

88. Taylor, E. C.; Sun, J.-H. *Synthesis* **1980**, 801–802.
89. Colvin, E. W.; Kirby, G. W.; Wilson, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23 (37), 3835–3836.
90. Freeman, F.; Kim, D. S. H. L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30 (20), 2631–2632.
91. Spencer, J.; Patel, H.; Amin, J.; Callear, S. K.; Coles, S. J.; Deadman, J. J.; Furman, C.; Mansouri, R.; Chavatte, P.; Millet, R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53 (13), 1656–1659.
92. Freeman, F.; Chen, T.; Van der Linden, J. B. *Synthesis* **1997**, 861–862.
93. Freeman, F.; Kim, D. S. H. L. *J. Org. Chem.* **1991**, 56 (15), 4645–4648.
94. Greenhalgh, M.; Shaw, G.; Wilson, D. V.; Cusack, N. J. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2198–2200.
95. Watson, A. A. *J. Org. Chem.* **1977**, 42 (9), 1610–1612.
96. Hosmane, R. S.; Lim, B. B.; Burnett, F. N. *J. Org. Chem.* **1988**, 53 (2), 382–386.
97. Frank, I.; Zeller, M. *Synth. Commun.* **1990**, 20 (16), 2519–2526.
98. Hays, D.S.; Mackey, S.S.; Moser, W.H.; Stoermer, D.; Radmer, M.R.; Niwas, S. WO2006/121528, **2006**.
100. Raulin, F.; Fonsalas, F.; Wolny, M. *Orig. Life* **1984**, 14 (1–4), 151–156.
101. (a) Ferris, J. P.; Orgel, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88 (5), 1074–1074. (b) Yamada, Y.; Nagashima, N.; Iwashita, Y.; Nakamura, A.; Kumashiro, I. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9 (43), 4529–4532.
102. Al-Azmi, A.; Elassar, A.-Z. A.; Booth, B. L. *Tetrahedron* **2003**, 59 (16), 2749–2763.
103. Woodward, D. W.; US2534331, **1950**.
104. Alves, M. J.; Booth, B. L.; Proença, M. F. J. R. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 6, 1705–1712.
105. Sun, Z.; Hosmane, R. S. *Synth. Commun.* **2001**, 31 (4), 549–554.
106. Yahya-Zadeh, A.; Booth, B. L. *Synth. Commun.* **2001**, 31 (21), 3225–3230.
107. Alves, M. J.; Booth, B. L.; Al-Duaij, O. K.; Eastwood, P.; Nezhat, L.; Proença, M. F. J. R. P.; Ramos, A. S. *J. Chem. Res. (M)* **1993**, (10), 2701.
108. Barros, S. A.; Gonçalves, M. S. T.; Oliveira-Campos, A. M. F.; Proença, F. R. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, 44 (1), 13–19.
109. Booth, B. L.; Costa, F. A. T.; Mahmood, Z.; Pritchard, R. G.; Proença, M. F.; Proença, M. F.; Ramos, A. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 17 (13), 1853–1858.
110. Alves, M. J.; Booth, B. L.; Freitas, A. P.; Proença, M. F. J. R. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 45 (7), 913–917.
111. Wang, J.; Wang, H.; Ren, H. *Synth. Commun.* **2010**, 40 (7), 980–983.
112. Bertz, S. H.; Dabbagh, G.; Cotte, P. *J. Org. Chem.* **1982**, 47 (11), 2216–2217.
113. Croxall, W. J.; Hook, J. O. V.; Luckenbaugh, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71 (8), 2736–2740.
114. Klötzer, W. *Monatsh. Chem.* **1964**, 95 (6), 1729–1739.
115. Bouhadir, K. H.; Zhou, J.; Shevlin, P. B. *Synth. Commun.* **2005**, 35 (7), 1003–1010.

116. Álvarez-Calero, J. M.; Jorge, Z. D.; Massanet, G. M. *Org. Lett.* **2016**, *18* (24), 6344–6347.
118. Kazaoka, K.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51* (5), 608–611.
119. Beaudin, J.; Bourassa, D. E.; Bowles, P.; Castaldi, M. J.; Clay, R.; Couturier, M. A.; Karrick, G.; Makowski, T. W.; McDermott, R. E.; Meltz, C. N.; Meltz, M.; Phillips, J. E.; Ragan, J. A.; Ripin, D. H. B.; Singer, R. A.; Tucker, J. L.; Wei, L. *Process Res. Dev.* **2003**, *7* (6), 873–878.
120. Chung, J. Y. L.; Cai, C.; McWilliams, J. C.; Reamer, R. A.; Dormer, P. G.; Cvetovich, R. *J. J. Org. Chem.* **2005**, *70* (25), 10342–10347.
121. Weiguny, J.; Schäfer, H. *J. Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 235–242.
122. Zhao, R.; Gove, S.; Sundeen, J. E.; Chen, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2101–2102.
123. Venkatesan, H.; Hocutt, F. M.; Jones, T. K.; Rabinowitz, M. H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (10), 3488–3491.
124. Kobayashi, K.; Takabatake, H.; Kitamura, T.; Morikawa, O.; Konishi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70* (7), 1697–1699.
125. Dias, A. M.; Fernanda, M.; Proença, J. R. P.; Booth, B. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33* (3), 855–862.
126. Okamura, T.; Kurogi, Y.; Nishikawa, H.; Hashimoto, K.; Fujiwara, H.; Nagao, Y. *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (17), 3703–3708.
127. Correia, C.; Leite, C.; Proença, M. F.; Carvalho, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24* (12), 2768–2772.
128. Areias, F.; Costa, M.; Castro, M.; Brea, J.; Gregori-Puigjané, E.; Proença, M. F.; Mestres, J.; Loza, M. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 303–310.
129. Mohareb, R. M.; Abbas, N. S.; Abdelaziz, M. A. *Steroids* **2014**, *86*, 45–55.
130. Nandini, D.; Asthana, M.; Gupta, T.; Singh, R. P.; Singh, R. M. *Tetrahedron* **2014**, *70* (45), 8592–8599.
131. Perandones, F.; Soto, J. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34* (1), 107–112.
132. Booth, B.; Carpenter, R.; Morlock, G.; Mahmood, Z.; Pritchard, R. *Synthesis* **2001**, 2393–2396.
133. Dong, Q.; Wang, J.; Lan, J.; Lang, H. WO2005/63766, **2005**.
134. Ilangoan, A.; Kumar, R. G. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16* (9), 2938–2943.
135. Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, (6), 483–486.
136. Zheng, C.; Li, Y.; Yang, Y.; Wang, H.; Cui, H.; Zhang, J.; Zhao, G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351* (10), 1685–1691.
137. Morrill, L. C.; Stark, D. G.; Taylor, J. E.; Smith, S. R.; Squires, J. A.; D'Hollander, A. C. A.; Simal, C.; Shapland, P.; O'Riordan, T. J. C.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (44), 9016–9027.

138. Attaba, N.; Taylor, J. E.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (19), 9728–9739.
139. Zhang, J.; Liu, X.; Ma, X.; Wang, R.; Malkov, A.; Kanger, T.; Rodriguez, J.; Song, C. E. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (81), 9329–9331.
140. Zhang, J.; Liu, X.; Wu, C.; Zhang, P.; Chen, J.; Wang, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (32), 7104–7108.
141. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (3), 293–297.
142. Bonacorso, H. G.; Moraes, M. C.; Luz, F. M.; Quintana, P. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (2), 441–444.
143. Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Rosa, A.; Correia Flores, D.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Commun.* **2002**, *32* (10), 1585–1594.
144. Bonacorso, H. G.; Correa, M. S.; Porte, L. M. F.; Pittaluga, E. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (41), 5488–5491.
145. Dos Santos, J.; Da Silveira, A.; Souza, L.; Lobo, M.; Bonacorso, H.; Martins, M.; Zanatta, N. *Synthesis* **2015**, *47* (24), 3947–3955.
146. Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. .; Zanatta, N.; Martins, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (51), 9315–9318.
147. Bonacorso, H. G.; Righi, F. J.; Rodrigues, I. R.; Cechinel, C. A.; Costa, M. B.; Wastowski, A. D.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43* (1), 229–233.
148. Reimann, S.; Bunescu, A.; Petrosyan, A.; Sharif, M.; Erfle, S.; Mamat, C.; Ghochikyan, T. V.; Saghyan, A. S.; Spannenberg, A.; Villinger, A.; Langer, P. *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96* (10), 1955–1967.
149. Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36* (1), 45–48.
150. Médebielle, M.; Onomura, O.; Keirouz, R.; Okada, E.; Yano, H.; Terauchi, T. *Synthesis* **2002**, *2002* (17), 2601–2608.
151. Médebielle, M.; Hohn, S.; Okada, E.; Myoken, H.; Shibata, D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (45), 7817–7821.
152. Fenain, F.; Médebielle, M.; Rocher, M.; Onomura, O.; Okada, E.; Shibata, D. *J. Fluor. Chem.* **2007**, *128* (10), 1286–1299.
153. Nagahara, K.; Takagi, K.; Ueda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24* (6), 1310–1313.
154. Segelstein, B. E.; Chenard, B. L.; Macor, J. E.; Post, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (12), 1897–1900.
155. Carvalho, M. A.; Zaki, M. E. A.; Álvares, Y.; Proença, M. F.; Booth, B. L.; Pritchard, R. G.; Proença, M. F.; Sambaiah, T.; Moshfegh, A. A.; Hakimelahi, S. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2* (16), 2340–2345.
156. Selič, L.; Jakše, R.; Lampič, K.; Golič, L.; Golič-Grdadolnik, S.; Stanovnik, B. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83* (10), 2802–2811.

157. Hammett, L. P.; Deyrup, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*(7), 2721–2739.
158. Howells, R. D.; Mc Cown, J. D. *Chem. Rev.* **1977**, *77* (1), 69–92.
159. Akiyama, T.; Mori, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (17), 9277–9306.
160. Sato, Y.; Yato, M.; Ohwada, T.; Saito, S.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (11), 3037–3043.
161. (a) Saito, S.; Saito, S.; Ohwada, T.; Shudo, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39* (10), 2718–2720. (b) Saito, S.; Sato, Y.; Ohwada, T.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (6), 2312–2317.
162. Kislina, I. S.; Sysoeva. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50* (6), 1003–1007.
163. Bare, T. M.; McLaren, C. D.; Campbell, J. B.; Firor, J. W.; Resch, J. F.; Walters, C. P.; Salama, A. I.; Meiners, B. A.; Patel, J. B. *J. Med. Chem.* **1989**, *32* (12), 2561–2573.
164. Pahl, A.; Lakemeyer, M.; Vielberg, M.-T.; Hackl, M. W.; Vomacka, J.; Korotkov, V. S.; Stein, M. L.; Fetzer, C.; Lorenz-Baath, K.; Richter, K.; Waldmann, H.; Groll, M.; Sieber, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (52), 15892–15896.
165. (a) Ahrendt, K.; Buckmelter, A.; De Meese, J.; Grina, J.; Hansen, J.; Laird, E.; Lunghofer, P.; Moreno, D.; Newhouse, B.; Ren, L.; Seo, J.; Tian, H.; Wenglowisky, S.; Feng, B.; Gunzner, J.; Malesky, K.; Mathieu, S.; Rudolph, J.; Wen, Z.; Young, W. WO2009/111279, **2009**. (b) Clemens, J. J.; Coon, T.; Busch, B. B.; Asgian, J. L.; Hudson, S.; Termin, A.; Flores, T. B.; Tran, D.; Chiang, P.; Sperry, S.; Gross, R.; Abt, J.; Heim, R.; Lechner, S.; Twin, H.; Studley, J.; Brenchley, G.; Collier, P. N.; Pierard, F.; Miller, A.; Mak, C.; Dvornikovs, V.; Jimenez, J.-M.; Stamos, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*(12), 3398–3402. (c) Chiu, G.; Middleton, S.; Huang, S.; Lu, Y.; Lin, R.; Emanuel, S.; Connolly, P.; Li, S. WO2006/130673, **2006**.
166. Nageswar Rao, D.; Rasheed, S.; Vishwakarma, R. A.; Das, P. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (85), 12911–12914.
167. Nagender, P.; Malla Reddy, G.; Naresh Kumar, R.; Poornachandra, Y.; Ganesh Kumar, C.; Narsaiah, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24* (13), 2905–2908.
168. Jiang, R.; Frackowiak, B.; Shin, Y.; Song, X.; Chen, W.; Lin, L.; Cameron, M. D.; Duckett, D. R.; Kamenecka, T. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (9), 2683–2687.
169. Khan, M. A.; Pedrotti, F. *Monatsh. Chem.* **1982**, *113* (1), 123–127.
170. Ochiai, H.; Ishida, A.; Ohtani, T.; Kusumi, K.; Kishikawa, K.; Yamamoto, S.; Takeda, H.; Obata, T.; Nakai, H.; Toda, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12* (15), 4089–4100.
171. Dorsey, B. D.; McDonough, C.; McDaniel, S. L.; Levin, R. B.; Newton, C. L.; Hoffman, J. M.; Darke, P. L.; Zugay-Murphy, J. A.; Emimi, E. A.; Schleif, W. A.; Olsen, D. B.; Stahlhut, M. W.; Rutkowski, C. A.; Kuo, L. C.; Lin, J. H.; Chen, I. W.; Michelson, S. R.; Holloway, M. K.; Huff, J. R.; Vacca, J. P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (18), 3386–3399.
172. Höhn, H.; Polacek, I.; Schulze, E. *J. Med. Chem.* **1973**, *16* (12), 1340–1346.

173. Misra, R. N.; Xiao, H.; Rawlins, D. B.; Shan, W.; Kellar, K. A.; Mulheron, J. G.; Sack, J. S.; Tokarski, J. S.; Kimball, S. D.; Webster, K. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13* (14), 2405–2408.
174. Bondavalli, F.; Botta, M.; Bruno, O.; Ciacci, A.; Corelli, F.; Fossa, P.; Lucacchini, A.; Manetti, F.; Martini, C.; Menozzi, G.; Mosti, L.; Ranise, A.; Schenone, S.; Tafi, A.; Trincavelli, M. L. *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (22), 4875–4887.
175. Pinkerton, A. B.; Hassig, C. A.; Jackson, M. R.; Ardecky, R. J.; Pass, I. WO2016/123392, **2016**.
176. De Meijere, A.; Diederich, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, 1 et 2.
177. Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (21), 5062–5085.
178. (a) Grushin, V. V.; Alper, H. *Chem. Rev.* **1994**, *94* (4), 1047–1062. (b) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (22), 4176–4211.
179. Spencer, A. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *270* (1), 115–120.
180. Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Reisinger, C.-P.; Riermeier, T. H.; Öfele, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3* (8), 1357–1364.
181. Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Köcher, C.; Artus, G. R. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34* (21), 2371–2374.
182. Beller, M.; Zapf, A. *Synlett* **1998**, 792–793.
183. Li, G. Y.; Zheng, G.; Noonan, A. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8677–8681.
184. Reetz, M. T.; Lohmer, G.; Schwickardi, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*(4), 481–483.
185. Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989–7000
186. Ehrentraut, A.; Zapf, A.; Beller, M. *Synlett* **2000**, *11*, 1589–1592
187. Omar, W. A. E.; Hormi, O. E. O. *Tetrahedron* **2009**, *65* (22), 4422–4428.
188. Karig, G.; Moon, M. T.; Thasana, N.; Gallagher, T. *Org. Lett.* **2002**, *4* (18), 3115–3118.
189. Gude M.; Hubschwerlen C.; Rueedi G.; Surivet J-P.; Zumbunn A. C. WO2008/126024, **2008**
190. Berthiol, F.; Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (32), 5625–5628.
191. Mane, P. A.; Dey, S.; Vivekananda, K. V. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58* (1), 25–29.
192. Burger M.; Carroll G.; Chu D.; Lin X.; Plattner J.; Rico A. WO2004/96822, **2004**
193. Cantin D.; Magnuson S.; Gunn D.; Bullock W.; Burke J.; Fu W.; Kumarasinghe E. S.; Liang S. X.; Newcom J.; Ogutu H.; Wickens P.; Zhang Z.; Bierer D. WO2006/34491, **2006**.
194. Wolf, C.; Lerebours, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (18), 7077–7084.
195. Ho, G. D.; Yang S-W.; Smith E. M.; Mcelroy W. T.; Basu K.; Smotryski J.; Tan Z.; Mckittrick B. A.; Tulshian D. B. WO2010/62559, **2010**.
197. Gelman, D.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (48), 5993–5996.

198. Komáromi, A.; Novák, Z.; Pietsch, J.; Köhler, K.; Shanze, K. S.; Pal, M.; Markworth, C. J.; Grieco, P. A. *Chem. Commun.* **2008**, 182–183 (40), 4968.
199. Torborg, C.; Huang, J.; Schulz, T.; Schäffner, B.; Zapf, A.; Spannenberg, A.; Börner, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15* (6), 1329–1336.
200. Köllhofer, A.; Pullmann, T.; Plenio, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (9), 1056–1058.
201. Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (46), 8443–8446.
202. Lee, D.-H.; Kwon, Y.-J.; Jin, M.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (17), 3090–3094.
203. Sakamoto, T.; An-Naka, M.; Kondo, Y.; Araki, T.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36* (5), 1890–1894.
204. Ma, D.; Lu, X. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 14, 890–891.
205. Trost, B. M.; Livingston, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (37), 9586–9587.
206. Xiyang, L.; Jianguo, J.; Cheng, G.; Wei, S. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *428* (1–2), 259–266.
207. Müller, T. J. J.; Ansorge, M.; Aktah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (7), 1253–1256.
208. Uchiyama, M.; Ozawa, H.; Takuma, K.; Matsumoto, Y.; Yonehara, M.; Hiroya, K.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2006**, *8* (24), 5517–5520.
209. Sharma, N.; Asthana, M.; Nandini, D.; Singh, R. P.; Singh, R. M. *Tetrahedron* **2013**, *69* (7), 1822–1829.
210. Marchal, E.; Uriac, P.; Legouin, B.; Toupet, L.; Weghe, P. v d. *Tetrahedron* **2007**, *63* (40), 9979–9990.
211. Liao, H.-Y.; Cheng, C.-H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (12), 3711–3716.
212. Hellal, M.; Bourguignon, J. J.; Bihel, F. J. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (1), 62–65.
213. Le Bras, G.; Hamze, A.; Messaoudi, S.; Provot, O.; Le Calvez, P. B.; Brion, J. D.; Alami, M. *Synthesis* **2008**, (10), 1607–1611.
214. Sperança, A.; Godoi, B.; Pinton, S.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (16), 6789–6797.
215. Tovar, J. D.; Swager, T. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (17), 6499–6504.
216. Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (15), 5936–5942.
217. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95* (7), 2457–2483.
218. Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (1), 412–443.
219. Molander, G. A.; Canturk, B.; Kennedy, L. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (3), 973–980.
220. (a) Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (21), 6716–6717. (b) Gonzalez, J. A.; Ogba, O. M.; Morehouse, G. F.; Rosson, N.; Houk, K. N.; Leach, A. G.; Cheong, P. H.-Y.; Burke, M. D.; Lloyd-Jones, G. C. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 1–9.
221. Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (24), 3387–3388.
222. Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (11), 1461–1473.
223. (a) Böhm, V. P. W.; Gstöttmayr, C. W. K.; Weskamp, T.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *595* (2), 186–190. (b) Kuriyama, M.; Matsuo, S.; Shinozawa, M.; Onomura, O. *Org. Lett.* **2013**, *15* (11), 2716–2719 et références citées dans l'article.

224. Lohse, O.; Thevenin, P.; Waldvogel, E. *Synlett* **1999**, 1, 45–48.
225. Zhu, J.; Ning, M.; Guo, C.; Zhang, L.; Pan, G.; Leng, Y.; Shen, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 55–68.
226. Yule, I. A.; Czaplewski, L. G.; Pommier, S.; Davies, D. T.; Narramore, S. K.; Fishwick, C. W. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 86, 31–38.
227. Ali, N. M.; McKillop, A.; Mitchell, M. B.; Rebelo, R. A.; Wallbank, P. J. *Tetrahedron* **1992**, 48 (37), 8117–8126.
228. Tsvetkov, A. V.; Latyshev, G. V.; Lukashev, N. V.; Beletskaya, I. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43 (40), 7267–7270.
229. Schneider, C.; Gueyrard, D.; Joseph, B.; Goekjian, P. G. *Tetrahedron* **2009**, 65 (27), 5427–5437.
230. Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687 (2), 327–336.
231. Allegretti, M.; Arcadi, A.; Marinelli, F.; Nicolini, L. *Synlett* **2001**, 2 (5), 609–612.
232. (a) Tao, B.; Boykin, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44 (43), 7993–7996. (b) Tao, B.; Boykin, D. W. *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (13), 4330–4335.
233. Gronowitz, S.; Bobosik, V.; Lawitz, K. *Chem. Scr.* **1984**, 23, 120–122.
234. Jablonski, P.; Nettekoven, M.; Patiny-Adam, A.; Ratni, H.; Stadler, H. WO2011/131571, **2011**.
236. Li, L.; Abraham, A. D.; Zhou, Q.; Ali, H.; O'Brien, J. V.; Hamill, B. D.; Arcaroli, J. J.; Messersmith, W. A.; LaBarbera, D. V. *Mar. Drugs* **2014**, 12 (9), 4833–4850.
237. Blair, A.; Stevenson, L.; Dewar, D.; Pimlott, S. L.; Sutherland, A. *Med. Chem. Commun.* **2013**, 4 (11), 1461–1466.
238. Franc, C.; Denonne, F.; Cuisinier, C.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40 (24), 4555–4558.
239. Sokeirik, Y. S.; Sato, K.; Omote, M.; Ando, A.; Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (16), 2821–2824.
240. Collibee, S. E.; Yu, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (26), 4453–4455.
241. (a) Svetlik, J.; Veizerová, L.; Mayer, T. U.; Catarinella, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20 (14), 4073–4076. (b) Frolova, L. V.; Malik, I.; Uglinskii, P. Y.; Rogelj, S.; Kornienko, A.; Magedov, I. V. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52 (49), 6643–6645. (c) Chen, J.; Liu, W.; Ma, J.; Xu, H.; Wu, J.; Tang, X.; Fan, Z.; Wang, P. *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (7), 3475–3482. (d) Liu, X.-C.; Lin, W.; Wang, H.-Y.; Huang, Z.-B.; Shi, D.-Q. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51 (4), 1036–1044. (e) Shi, D.; Lin, W.; Zheng, Y.; Wang, Y. *Heterocycles* **2016**, 92 (12), 2235–2237.
242. Hussain, I.; Nguyen, V. T. H.; Yawer, M. A.; Dang, T. T.; Fischer, C.; Reinke, H.; Langer, P. *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (16), 6255–6258.
243. Dubuffet, T.; Loutz, A.; Lavielle, G. *Synth. Commun.* **1999**, 29 (6), 929–936.
244. Carlson, E. J.; Riel, A. M. S.; Dahl, B. J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53 (46), 6245–6249.

245. Dressler, J. J.; Miller, S. A.; Meeuwsen, B. T.; Riel, A. M. S.; Dahl, B. J. *Tetrahedron* **2015**, *71* (2), 283–292.
246. Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91* (2), 165–195.
247. Rabot, R.; Bedjeguelal, K.; Kaloun, E. B.; Schmitt, P.; Rahier, N.; Mayer, P.; Fournier, E. WO2012/140114, **2012**.
248. Groziak, M.; Ganguly, A.; Robinson, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 3124–3130.
249. Zhou, F.; Driver, T. G. *Org. Lett.* **2014**, *16* (11), 2916–2919.
250. Preshlock, S. M.; Plattner, D. L.; Maligres, P.; Krska, S.; Maleczka, R. E.; Smith, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (49), 12915–12919.
251. Baechler, S. A.; Fehr, M.; Habermeyer, M.; Hofmann, A.; Merz, K. H.; Fiebig, H. H.; Marko, D.; Eisenbrand, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21* (3), 814–823.
252. Darnbrough, S.; Mervic, M.; Condon, S. M.; Burns, C. J. *Synth. Commun.* **2001**, *31* (21), 3273–3280.
253. Stanetty, P.; Koller, H.; Mihovilovic, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (25), 6833–6837.
254. Takagishi, S.; Katsoulos, G.; Schlosser, M. *Synlett* **1992**, 1992 (4), 360–362.
255. Palmerini, C. A.; Tartacca, F.; Mazzoni, M.; Granieri, L.; Goracci, L.; Scrascia, A.; Lepri, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 403–412.
256. Bijere, L.; Legentil, L.; Bastide, J.; Darro, F.; Rochart, C.; Delfourne, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2004 (9), 1891–1893.
257. Gooßen, L. J.; Deng, G.; Levy, L. M. *Science* **2006**, *313* (5787), 662–664.
258. (a) Cohen, T.; Berninger, R. W.; Wood, J. T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (5), 837–848. (b) Gooßen, L. J.; Thiel, W. R.; Rodríguez, N.; Linder, C.; Melzer, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349* (14–15), 2241–2246. (c) Xue, L.; Su, W.; Lin, Z.; Barone, V.; Preuß, H.; Su, W.; Lee, S. *Dalt. Trans.* **2011**, 40 (44), 11926.
259. Fromm, A.; van Wüllen, C.; Hackenberger, D.; Gooßen, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (28), 10007–10023.
260. Rodríguez, N.; Gooßen, L. *J. Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (10), 5030–5048.
261. Tang, J.; Biafora, A.; Gooßen, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (44), 13130–13133.
262. Gooßen, L. J.; Rodríguez, N.; Linder, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (46), 15248–15249.
263. Gooßen, L. J.; Lange, P. P.; Rodríguez, N.; Linder, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16* (13), 3906–3909.
264. Gooßen, L. J.; Rodríguez, N.; Lange, P. P.; Linder, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (6), 1111–1114.
265. Song, B.; Knauber, T.; Gooßen, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (10), 2954–2958.
266. He, R.-T.; Wang, J.-F.; Wang, H.-F.; Ren, Z.-G.; Lang, J.-P.; Hirotsu, K.; Lang, J. P.; Lang, J. P.; Williams, T. J.; Fairlamb, I. J. S. *Dalt. Trans.* **2014**, 43 (25), 9786.
267. Chennamaneni, L. R.; William, A. D.; Johannes, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (11), 1293–1296.
268. Zhang, F.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2010**, *12* (21), 4745–4747.

269. LaBerge, N. A.; Love, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015 (25), 5546–5553.
270. Muto, K.; Yamaguchi, J.; Musaev, D. G.; Itami, K. *Nat. Commun.* **2015**, 6, 7508.
271. Guchhait, S. K.; Hura, N.; Sinha, K.; Panda, D. *RSC Adv.* **2017**, 7 (14), 8323–8331.
272. Clary-Ceccato M.-L.; Guillo N. WO2013/098764, **2013**.
273. Collot, V.; Dallemagne, P.; Bovy, P. R.; Rault, S. *Tetrahedron* **1999**, 55 (22), 6917–6922.
274. Egan, B. a.; Burton, P. M. *RSC Adv.* **2014**, 4 (53), 27726–27729.
275. Fuse, S.; Morita, T.; Johmoto, K.; Uekusa, H.; Tanaka, H. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21 (41), 14370–14375.
276. Iaroshenko, V. O.; Gevorgyan, A.; Davydova, O.; Villinger, A.; Langer, P. *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (7), 2906–2915.
277. Goikhman, R.; Jacques, T. L.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131 (8), 3042–3048.
278. Zalatan, D. N.; Du Bois, J.; Yu, J. Q.; Shi, Z. *C-H Activation*; Springer, **2010**, 85–121.
279. Ueda, K.; Amaike, K.; Maceiczky, R. M.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136 (38), 13226–13232.
280. (a) Shibahara, F.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *Chem. Commun.* **2010**, 46 (14), 2471–2473. (b) Shibahara, F.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (8), 2680–2693.
281. (a) Ben-Yahia, A.; Naas, M.; El Kazzouli, S.; Essassi, E. M.; Guillaumet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012 (36), 7075–7081. (b) Naas, M.; El Kazzouli, S.; Essassi, E. M.; Bousmina, M.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (16), 7286–7293. (c) El Kazzouli, S.; Guillaumet, G. *Tetrahedron* **2016**, 72 (43), 6711–6727.
282. Hattori, K.; Yamaguchi, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Tetrahedron* **2012**, 68 (37), 7605–7612.
283. Ye, M.; Edmunds, A. J. F.; Morris, J. A.; Sale, D.; Zhang, Y.; Yu, J.-Q. *Chem. Sci.* **2013**, 4 (6), 2374–2379.
284. Alves, M. J.; Booth, B. L.; Proença, M. F. J. R. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 6, 1705–1712.
287. Sun, Z.; Hosmane, R. S. *Synth. Commun.* **2001**, 31 (4), 549–554.
288. Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 1991 (6), 483–486.
289. Sutherell, C.; Ley, S. *Synthesis* **2016**, 49 (1), 135–144.
290. Mohammed, S.; Vishwakarma, R. A.; Bharate, S. B. *J. Org. Chem.* **2015**, 80 (13), 6915–6921.
291. Rauf, W.; Thompson, A. L.; Brown, J. M. *Chem. Commun.* **2009**, 3874–3876.
292. Strazzolini, P.; Melloni, T.; Giumanini, A. G. *Tetrahedron* **2001**, 57 (43), 9033–9043.
293. Darnbrough, S.; Mervic, M.; Condon, S. M.; Burns, C. J. *Synth. Commun.* **2001**, 31 (21), 3273–3280.

Annexes

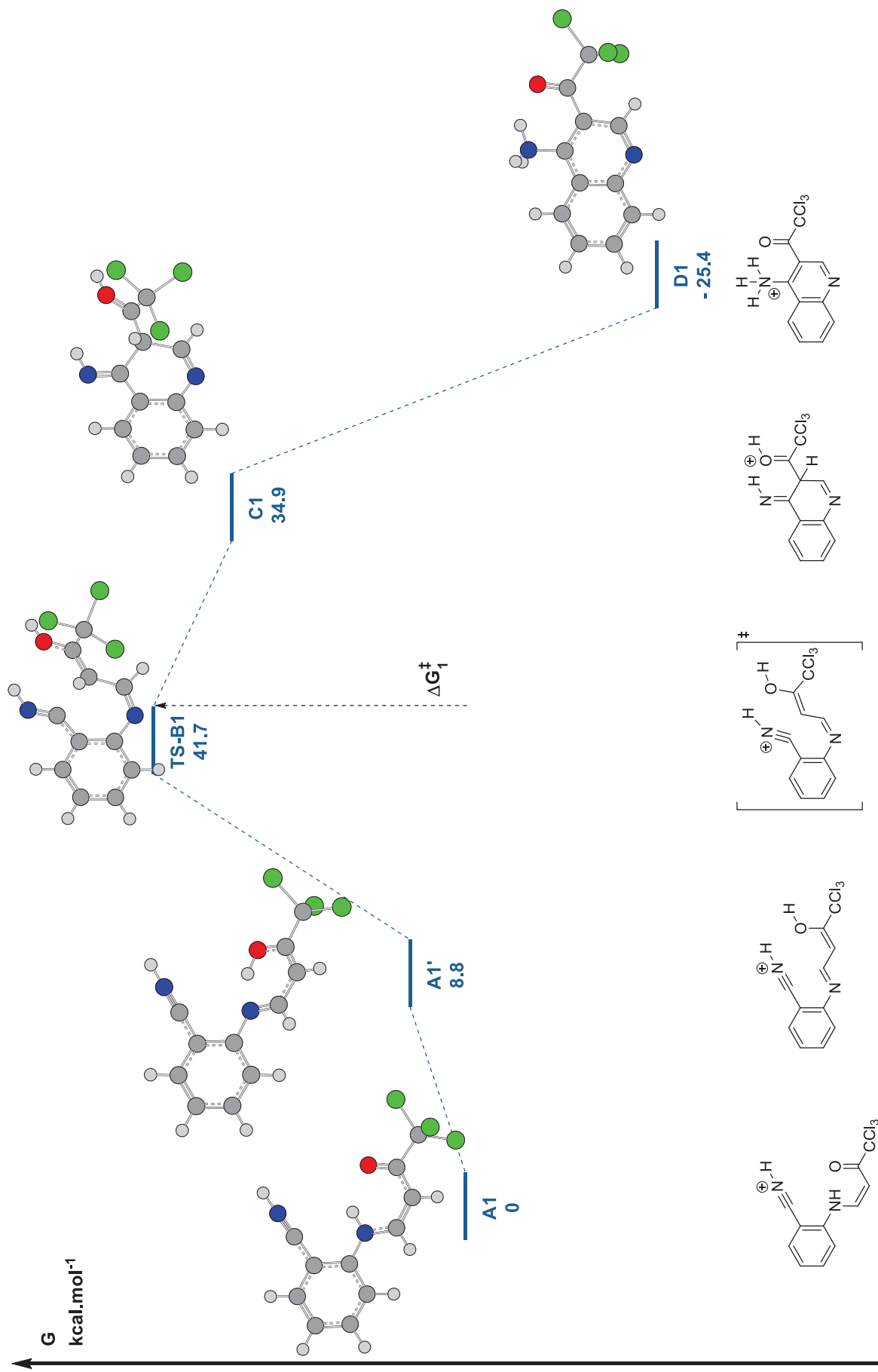


Figure 20 : profil réactionnel monoprotoné

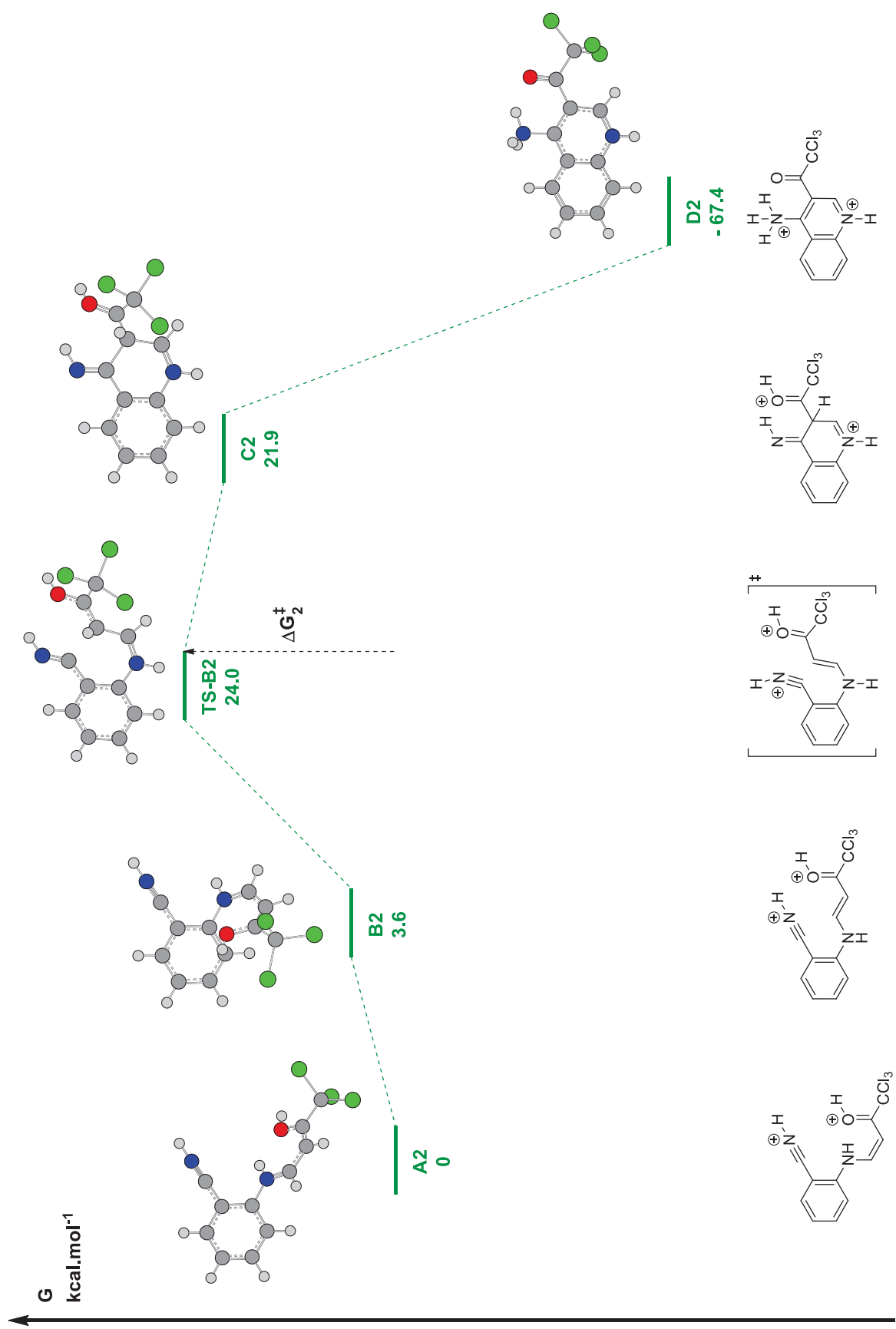


Figure 21 : profil réactionnel diprotoné

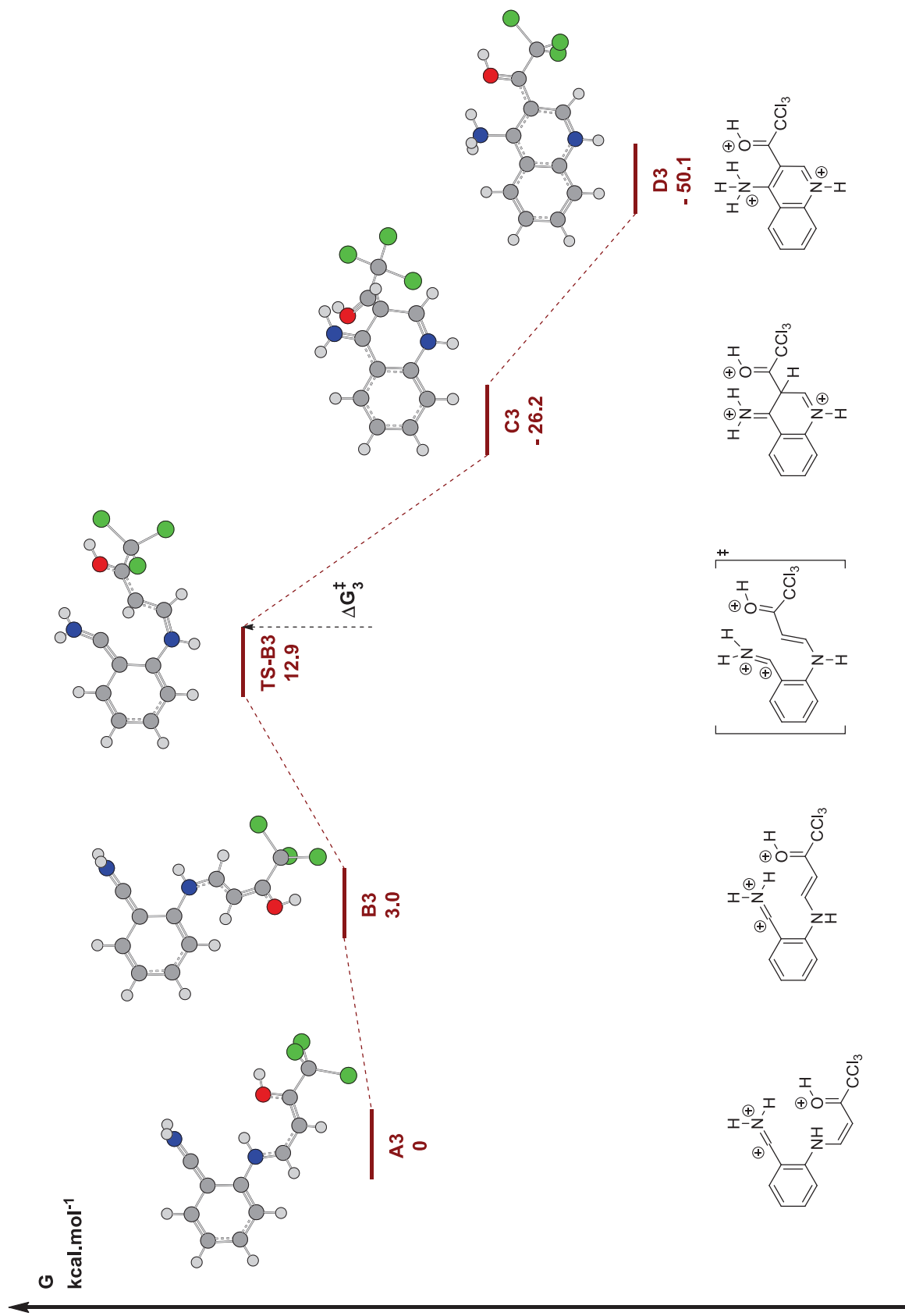


Figure 22 : profil réactionnel triprotoné

