



**HAL**  
open science

# Synthèse de phosphonylpyrazoles et de fluoropyridazines

Gaël Tran

► **To cite this version:**

Gaël Tran. Synthèse de phosphonylpyrazoles et de fluoropyridazines. Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015. Français. NNT : 2015PA066414 . tel-01633222

**HAL Id: tel-01633222**

**<https://theses.hal.science/tel-01633222v1>**

Submitted on 12 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.



**THÈSE DE DOCTORAT DE  
L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE**

Spécialité

CHIMIE ORGANIQUE  
(ED406)

Présentée par

**M. Gaël TRAN**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE**

Sujet de la thèse :

**SYNTHÈSE DE PHOSPHONYLPYRAZOLES ET DE FLUOROPYRIDAZINES**

Soutenue le 10 Novembre 2015, devant le jury composé de :

Janine Cossy  
Marc Lecouvey  
Benoit Crousse  
Corinne Aubert  
Tomoki Tsuchiya  
Domingo Gomez Pardo  
Jean-Pierre Vors

Directeur de thèse  
Rapporteur  
Rapporteur  
Examineur  
Examineur  
Examineur  
Membre invité



# Remerciements

Je commencerai en remerciant le Pr. Marc Lecouvey, le Dr. Benoit Crousse et le Dr. Corinne Aubert d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et d'avoir consacré une partie de leur temps à l'évaluation de ce manuscrit.

Je remercie aussi la société Bayer CropScience et plus particulièrement Mr. Michel Guinard, Mr. Jean-Pierre Vors, Mr. Tomoki Tsuchiya, et Mr. Stefan Hillebrand, pour avoir financé cette thèse ainsi que pour leurs encouragements, la liberté d'action laissée dans mes travaux et les discussions scientifiques enrichissantes que nous avons eues lors des réunions d'avancement.

Je souhaiterai ensuite exprimer mes plus sincères remerciements au Pr. Janine Cossy qui m'a accueilli dans son laboratoire pendant ces trois années et a accepté de diriger ces travaux. La confiance, les encouragements et conseils dont vous m'avez gratifié tout au long de mes travaux de thèse ont une grande importance à mes yeux. Vous avez toujours eu la patience de m'écouter jusqu'au bout quand nous n'étions pas d'accord, et la persévérance pour essayer de me faire entendre raison.

De même, je souhaiterai remercier Domingo Gomez Pardo pour ses conseils réguliers, sa confiance au quotidien, son optimisme et sa bonne humeur sans failles, et pour toujours avoir été disponible en cas de problème.

J'étendrai également ces remerciements aux autres membres permanents du laboratoire. En particulier, un grand merci à Christophe pour la générosité avec laquelle il a accepté de partager ses connaissances apparemment sans limites, que ce soit en chimie ou concernant l'emplacement des rouleaux de PQ; à Stellios pour m'avoir laissé goûter aux plats de sa maman, pour m'avoir initié à l'art de choisir une bonne pastèque et pour ne pas avoir réussi à maigrir durant ces 3 ans; à Véronique pour sa gentillesse et pour avoir accepté de rire de mes mauvaises blagues; à Amandine pour ses nombreux conseils dans des domaines aussi variés que la chimie ou les procédures administratives; à Andrei pour ses connaissances en chimie organométallique et pour toujours avoir fait réparer la machine à glace rapidement.

Un grand merci à Thomas, Isabelle et Hélène et pour le support technique et administratif de haut niveau que vous accomplissez, et sans lequel tout thésard n'accomplirait que peu de choses.

Je remercie également tout les étudiants et ex-étudiants du laboratoire que j'ai pu côtoyer durant ces trois années, en particulier les membres de la DGP Team, Thomas, Sarah et Alexandra, qui ont réussi l'exploit de supporter sans trop broncher mes plaintes constantes,

mon sale caractère régulier, et mon autoritarisme occasionnel. Je n'oublie pas les anciens membres, Aurélie, Qi, Cyril et Alexandre.

Merci également aux étudiants de mon année, Sainte Elodie, patronne de la patience et de la persévérance, Marine, Kéké, Baba, avec une pensée émue pour mon Jean-Philou d'amour, aka Crazy Beaver, avec qui j'ai partagé moult discussions scientifiques, délires teutoniques et fantasmes de domination mondiale par les midgets.

Une mention spéciale est également de rigueur pour la team du midi & pour les alcooliques du vendredi soir: Ernouf, Boiss, la comtesse de Yo, Simon, Baptiste, Martin, Audrey, Amandine, Erica, Paolo, Jeremy, Marlon, Nico et Morgan. J'espère pouvoir retrouver un jour un environnement aussi propice aux blagues politiquement incorrectes, mais je ne me fais guère d'illusions.

Merci à Laurent pour m'avoir fait découvrir le meilleur de la chanson française, et d'avoir partagé mon amour des blagues à la George Clooney, ce héros méconnu.

Merci au gang des Lyonnais, aka les Trouten, Marie, Laura, Max, Antoine et Ju, pour m'avoir supporté dans tous les sens du terme depuis de nombreuses années. Votre amitié a fortement contribué à faire de moi un être humain à peu près décent.

Merci aux frakin' toasters, Clémence, Arnaud-Chou, Adrien, Anne-Suchi et Steven pour m'avoir permis de me ressourcer en leur compagnie le dimanche après-midi.

Merci également à la team Ardéchoise, Astrid, Sarah, et Claire, que j'ai toujours autant plaisir à revoir même si les occasions manquent.

Merci enfin à toute ma famille et en particulier à mes parents pour avoir été à mes côtés durant toutes ces années. Si effectuer une thèse relève essentiellement d'un effort individuel, ce n'est qu'à vous que je dois d'avoir pu l'accomplir dans le contexte le plus favorable que l'on puisse désirer: supporté d'encouragements, d'affection, et le ventre plein.

# Table des Matières

Liste des abréviations.....	11
Introduction Générale.....	15
<b>Chapitre 1: Synthèse de Phosphonylpyrazoles par Couplage Croisé Pallado-Catalysé .....</b>	<b>19</b>
<b>1. Structure, synthèse et réactivité des pyrazoles .....</b>	<b>21</b>
<b>1.1. Nomenclature, structure et propriétés physico-chimiques .....</b>	<b>23</b>
1.1.1. Nomenclature .....	23
1.1.2. Structure .....	23
1.1.3. Propriétés Physico-Chimiques .....	24
<b>1.2. Principales méthodes de synthèses .....</b>	<b>24</b>
1.2.1. Réaction entre des hydrazines et des composés $\alpha,\beta$ -difonctionnalisés .....	25
1.2.2. Cycloadditions 1,3-dipolaires .....	26
<b>1.3. Réactivité des pyrazoles.....</b>	<b>28</b>
1.3.1. Généralités.....	28
1.3.2. Réactivité vis-à-vis des électrophiles .....	29
1.3.2.1. En position azotée.....	29
1.3.2.1.1. <i>N</i> -Alkylation, <i>N</i> -Arylation et <i>N</i> -Acylation .....	29
1.3.2.1.2. <i>N</i> -Oxydation .....	30
1.3.2.2. En position carbonée .....	31
1.3.2.2.1. Nitration, sulfonation, acylation .....	31
1.3.2.2.2. Halogénéation.....	31
1.3.3. Réactivité vis-à-vis des nucléophiles .....	32
1.3.4. Réactions de métallation en position carbonée .....	33
<b>2. Formation de liaisons C(sp<sup>2</sup>)-P par couplage croisé métallo-catalysé .....</b>	<b>35</b>
<b>2.1. Catalyse au nickel .....</b>	<b>36</b>
<b>2.2. Catalyse au palladium .....</b>	<b>39</b>
2.2.1. Synthèse de phosphonates.....	39
2.2.2. Synthèse de phosphonites, d'oxydes de phosphine secondaires et de	

phosphines.....	46
2.2.3. Phosponylation par activation de liaisons C-H .....	48
<b>2.3. Catalyse au cuivre .....</b>	<b>50</b>
<b>3. Contexte de l'étude et objectifs.....</b>	<b>53</b>
<b>3.1. Composés organophosphorés: Activités biologiques, modes d'actions et relations bioisostériques .....</b>	<b>53</b>
<b>3.2. Le cas particulier des phosphonylpyrazoles .....</b>	<b>56</b>
3.2.1. Cycloaddition [3+2] .....	56
3.2.1.1. Dipolarophile phosphonylé .....	56
3.2.1.2. Dipôle 1,3 Phosphonylé .....	59
3.2.2. Cyclisations de précurseurs phosphonylés.....	61
3.2.3. Phosponylation du noyau pyrazole .....	63
<b>3.3. Objectifs des travaux .....</b>	<b>65</b>
<b>4. Résultats et discussion .....</b>	<b>66</b>
<b>4.1. Phosponylation pallado-catalysé d'halogénoypyrazoles .....</b>	<b>66</b>
4.1.1. Utilisation de 3-, 4-, et 5-halogénoypyrazoles non fonctionnalisés .....	66
4.1.1.1. Synthèse des substrats requis pour l'étude.....	66
4.1.1.1.1. Synthèse de 3-, 4-, et 5-halogénoypyrazoles non fonctionnalisés .....	66
4.1.1.1.2. Synthèse de <i>H</i> -phosphinates et d'oxydes de phosphine secondaires ....	68
4.1.1.2. Optimisation du couplage.....	69
4.1.1.3. Champ d'application et limitations du couplage.....	72
4.1.2. Phosponylation pallado-catalysé de 3-, 4-, et 5-halogénoypyrazoles fonctionnalisés par un groupement électroattracteur. ....	78
4.1.2.1. Synthèse des substrats requis pour l'étude.....	78
4.1.2.2. Réaction de couplage: résultats préliminaires .....	83
4.1.2.3. Optimisation du couplage.....	88
4.1.2.4. Relations entre rendements de phosponylation et propriétés stéréoelectroniques des substrats .....	90
4.1.3. Post-fonctionnalisation de phosphonylpyrazoles.....	94
4.1.4. Bilan et Perspectives .....	96
<b>4.2. Synthèse et fonctionnalisation de phosphonylpyrazoles par activation pallado-catalysée de liaisons C-H .....</b>	<b>98</b>

4.2.1. Rappels bibliographiques: fonctionnalisation pallado-catalysée C-H de pyrazoles .....	99
4.2.2. Phosphonylation par activation de liaisons C-H du noyau pyrazole.....	106
4.2.2.1. Résultats préliminaires .....	106
4.2.2.2. Utilisation d'acides carboxyliques .....	109
4.2.2.2. Utilisation d'amides .....	110
4.2.2.2. Utilisation d'éthers d'oxime .....	111
4.2.3. Arylation par activation de liaisons C-H du noyau phosphonylpyrazole .....	112
4.2.3.1. Résultats préliminaires .....	112
4.2.3.2. Tentatives d'optimisation.....	113
4.2.4. Bilan .....	117
<b>5. Conclusion .....</b>	<b>119</b>
<b>Partie Expérimentale: Chapitre 1.....</b>	<b>121</b>
<b>Chapitre 2: Synthèse de Fluoropyridazines par Réactions de Cycloadditions [2+1]/[3+2] Séquentielles.....</b>	<b>205</b>
<b>1. Activité biologique, structure, synthèse et réactivité des pyridazines .....</b>	<b>207</b>
<b>1.1. Activité biologique .....</b>	<b>207</b>
<b>1.2. Structure et propriétés physico-chimiques.....</b>	<b>210</b>
<b>1.3. Principales méthodes de synthèses .....</b>	<b>210</b>
1.3.1. Condensation d'hydrazine sur des composés de type 1,4-dicarbonylés.....	211
1.3.2. Condensation d'hydrazones ou d'hydrazides possédant un groupe méthylène activé sur des composés de type 1,2-dicarbonylés.....	212
1.3.3. Réaction de Diels-Alder des 1,2,4,5-tétrazines.....	213
1.3.4. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire .....	214
<b>1.4. Réactivité des pyridazines .....</b>	<b>223</b>
1.4.1. Aperçu général de la réactivité.....	223
1.4.2. Réactivité vis-à-vis des électrophiles .....	223
1.4.2.1. En position azotée.....	223
1.4.2.2. En position carboné .....	224
1.4.3. Réactivité vis-à-vis des nucléophiles .....	225
1.4.3.1. Alkylation et arylation directes par des composés organométalliques.....	225



1.4.3.2. Réaction de type $S_EAr$ .....	225
1.4.4. Réaction de métallation.....	225
<b>2. Structure, synthèse et réactivité des 3,3-difluorocyclopropènes .....</b>	<b>228</b>
<b>2.1. Structure des 3,3-difluorocyclopropènes .....</b>	<b>228</b>
<b>2.2. Synthèse des 3,3-difluorocyclopropènes .....</b>	<b>229</b>
2.2.1. Par cycloaddition [2+1] du difluorocarbène .....	229
2.2.2. Par déshalogénéation ou déshydrohalogénéation de 3,3-difluorocyclopropanes .....	238
2.2.3. Par échange d'halogène à partir de 3,3-dihalogénocyclopropènes.....	240
2.2.4. Méthodes diverses.....	241
<b>2.3 Réactivité des 3,3-difluorocyclopropènes .....</b>	<b>243</b>
2.3.1. Réactivité vis-à-vis des électrophiles.....	244
2.3.2. Réactivité vis-à-vis des nucléophiles.....	247
2.3.2.1. Réactions d'addition-élimination sur la double liaison $C1=C2$ .....	248
2.3.2.2. Réactions d'addition 1,4 sur la double liaison $C1=C2$ .....	251
2.3.2.3. Réactions de migration exocyclique de la double liaison $C1=C2$ initiées par un nucléophile .....	252
2.3.2.4. Réaction de déprotonation de la double liaison suivie de la réaction avec un électrophile.....	254
2.3.3. Réactivité vis-à-vis des radicaux.....	255
2.3.4. Réactions d'oxydo-réduction.....	257
2.3.5. Réactions Péricycliques .....	259
2.3.5.1. Réactions de cycloadditions [2+1], [2+2] et [3+2] .....	259
2.3.5.2. Réactions de cycloadditions [4+2] .....	260
<b>2.4. Bilan .....</b>	<b>262</b>
<b>3. Contexte et objectifs de l'étude.....</b>	<b>262</b>
<b>4. Résultats et discussion .....</b>	<b>265</b>
<b>4.1. Résultats préliminaires.....</b>	<b>265</b>
<b>4.2. Synthèse de 5-fluoropyridazine par séquence de cycloadditions [2+1]/[3+2] à     partir d'alcyne terminaux.....</b>	<b>267</b>
4.2.1. Synthèse des substrats requis pour l'étude .....	267
4.2.2. Champ d'application et limites.....	270

4.2.2.1. Utilisation d'alcynes terminaux substitués par des groupements aryles et alkyles.....	270
4.2.2.2. Utilisation d'alcynes terminaux substitués par des hétérocycles .....	276
4.2.2.3 Montée en échelle.....	282
4.2.2.4 Utilisation de divers dipôles 1,3 .....	284
4.2.2.4.1. Utilisation de composés diazo .....	284
4.2.2.4.2. Utilisation d'ylures d'azométhine.....	285
4.2.2.4.3. Utilisation de nitrilimines .....	287
4.2.2.4.4. Utilisation d'oxydes de nitrile .....	288
4.2.3. Bilan .....	289
<b>4.3. Synthèse de 5-fluoropyridazines par cycloadditions [3+2] de 3,3-difluorocyclopropènes disubstitués .....</b>	<b>290</b>
4.3.1. Synthèse de 3,3-difluorocyclopropènes substitués par des hétérocycles .....	291
4.3.1.2. Synthèse des substrats requis pour l'étude.....	291
4.3.1.2.1. Synthèse de 1-iodo-3,3-difluorocyclopropènes .....	291
4.3.1.2.2. Synthèse d'hétérocycles tributylstannylés .....	292
4.3.1.3. Optimisation du couplage.....	293
4.3.1.4. Champ d'application du couplage.....	298
4.3.2. Champ d'application de la réaction de cycloaddition [3+2].....	300
4.3.3. Bilan .....	303
<b>4.4. Post-fonctionnalisation de 5-fluoropyridazines.....</b>	<b>304</b>
4.4.1. Post-fonctionnalisation en position C3 .....	305
4.4.2. Post-fonctionnalisation en position C4 .....	306
4.4.3. Post-fonctionnalisation en position C5 .....	311
4.4.4. Bilan .....	314
<b>4.5. Conclusion et perspectives .....</b>	<b>315</b>
<b>Partie Expérimentale: Chapitre 2.....</b>	<b>317</b>
<b>Conclusion Générale .....</b>	<b>405</b>
<b>Références Bibliographiques.....</b>	<b>409</b>



## Liste des Abréviations

18-C-6	: 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadécane
Å	: angström
Ac	: acétyle
Ad	: adamantyle
acac	: acétylacétonate
ACh	: acétylcholine
AChE	: acétylcholine estérase
Amyl	: amyle
$\beta_n$	: angle de morsure naturel
<i>bpt</i>	: bipyramide trigonale
BINAP	: 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BHT	: 2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol
Bn	: benzyle
BQ	: benzoquinone
BPhen	: bathophénantroline
Boc	: <i>tert</i> -butyloxycarbonyle
Bz	: benzoyle
Bu	: butyle
<i>c</i>	: concentration
cat.	: catalytique/catalyseur
CB	: <i>conjugated base</i>
CCM	: chromatographie sur couche mince
CMD	: <i>concerted metallation-deprotonation</i>
CuTC	: thiophèncarboxylate de cuivre
Cy	: cyclohexyle
DAST	: trifluorure de diéthylaminosulfure
dba	: dibenzylidèneacétone
DABCO	: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-1,4-ène
DCE	: 1,2-dichloroéthane
DDQ	: 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIAD	: azodicarboxylate de diisopropyle
DIBAL-H	: hydrure de diisobutylaluminium
DMA	: diméthylacétamide
DMAP	: 4-( <i>N,N</i> -diméthylamino)pyridine
DMF	: <i>N,N</i> -diméthylformamide
DMPU	: 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1 <i>H</i> )pyrimidinone
DMSO	: diméthylsulfoxyde
dcpf	: 1,1'-bis(dicyclohexylphosphino)ferrocène
dppe	: 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dppf	: 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppp	: 1,2-bis(diphénylphosphino)propane
dtpf	: 1,1'-bis(di- <i>tert</i> -butylphosphino)ferrocène
E	: élimination
E <sup>+</sup>	: électrophile
<i>ee</i>	: excès énantiomérique
<i>e.g.</i>	: <i>exempli gratia</i>

EG	: éthylène glycol
EPN	: <i>O</i> -Ethyl <i>O</i> -(4-nitrophenyl)phenylphosphonothioate
éq.	: équation
équiv	: équivalent
Et	: éthyle
IR	: infrarouge
J	: joule
<i>J</i>	: constante de couplage de spin
<i>k</i> <sub>obs</sub>	: constante de vitesse apparente
GC/MS	: chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
GD	: groupement directeur
GEA	: groupement électro-attracteur
GED	: groupement électro-donneur
GP	: groupement protecteur
h	: heure
Hal	: halogène
Het	: hétérocycle
His	: histidine
HFIP	: hexafluoroisopropanol
HFPO	: oxyde d'hexafluoropropylène
HMPA	: hexaméthylphosphoramide
HOMO	: <i>highest occupied molecular orbital</i>
HRMS	: spectrométrie de masse à haute résolution
<i>i.e.</i>	: <i>id est</i>
LDA	: diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	: bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LUMO	: <i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
<i>m</i>	: <i>meta</i>
[M]	: complexe métallique
<i>m</i> -CPBA	: acide <i>meta</i> -chloroperbenzoïque
Me	: méthyle
Mes	: mésityle
min	: minute
Mp	: point de fusion ( <i>melting point</i> )
MW	: <i>microwaves</i>
NBS	: <i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	: <i>N</i> -chlorosuccinimide
ND	: non déterminé
NIS	: <i>N</i> -iodosuccinimide
NMMI	: <i>N</i> -méthylmaléïmide
NMP	: <i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidine
Nu	: nucléophile
nOe	: effet Overhauser nucléaire
Oct	: octyle
<i>o</i>	: <i>ortho</i>
<i>p</i>	: <i>para</i>
<i>pb</i> c	: pyramide à base carré
<i>pc</i>	: plan carré
Pent	: pentyle
Ph	: phényle

Phen	: 1,10-phénantroline
Piv	: pivalate
Pr	: propyle
Py	: pyridine
quant	: quantitatif
R	: groupement non défini
Rdt	: rendement
rt	: <i>room temperature</i>
RMN	: résonance magnétique nucléaire
SEM	: [2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl
S <sub>E</sub>	: substitution électrophile
Ser	: sérine
S <sub>N</sub>	: substitution nucléophile
ta	: température ambiante
TBA-DPP	: diphenylphosphate de tétrabutylammonium
TBAF	: fluorure de tétrabutylammonium
Tf	: triflate
TFA	: acide trifluoroacétique
TFDA	: triméthylsilyl 2-(fluorosulfonyl)-2,2-difluoroacétate
tfp	: tris(2-furyl)phosphine
THF	: tétrahydrofurane
TM	: tamis moléculaire
TMEDA	: <i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMP	: 2,2,6,6-tetraméthylpipéridine
TMS	: triméthylsilyle
Tol	: tolyle
Ts	: tosyle
TS <sup>#</sup>	: état de transition
Tyr	: tyrosine
vs.	: <i>versus</i>



# **Introduction Générale**





L'importance des hétérocycles dans les processus biologiques a été reconnue il y a plus de 200 ans lors de l'isolement des premiers alcaloïdes, tels que la morphine, la quinine ou la strychnine. De nos jours, les hétérocycles sont retrouvés dans plus de 90% des nouvelles molécules bioactives de provenance synthétique.<sup>1</sup>

La valeur des hétérocycles pour les industries pharmaceutiques et agrochimiques trouve son origine dans les propriétés physico-chimiques et bio-isostériques de ces composés. Ainsi, l'introduction d'un motif hétérocycle dans une molécule bioactive permet de moduler sa solubilité et sa lipophilie, et donc ses propriétés pharmacocinétiques. D'autre part, les hétérocycles possèdent généralement une structure rigide dans laquelle sont inclus de nombreux sites d'interactions potentiels avec des récepteurs biologiques, ce qui peut modifier les propriétés pharmacodynamiques des molécules dans lesquelles ces hétérocycles sont introduits.

Il est donc peu surprenant de constater que la chimie des hétérocycles est dotée d'une histoire particulièrement ancienne et riche, et représente un des domaines les plus vastes de la chimie organique. Un observateur non averti pourrait en conclure qu'effectuer des recherches dans ce domaine n'a plus guère d'intérêt de nos jours. Rien ne saurait être plus faux. En effet, les industries pharmaceutiques et agrochimiques sont soumises à des pressions croissantes d'ordre économique et scientifique, et le développement de molécules bioactives qui soient à la fois efficaces, sûres, et économiquement accessibles représente un défi en perpétuelle évolution. Une manière de répondre à ce défi est de proposer des méthodes de synthèse permettant d'accéder à des hétérocycles originaux, et dans des conditions compatibles avec la recherche industrielle, *e.g.* des méthodes flexibles, non dangereuses et opérationnellement simples.

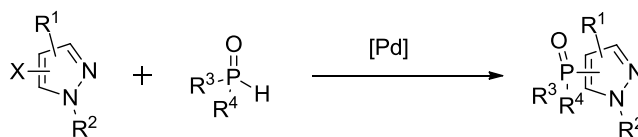
Nos travaux s'inscrivent dans cette optique et ont été réalisés en partenariat avec Bayer CropScience. En termes d'organisation, ce manuscrit a été divisé en deux chapitres traitant de deux sujets très distincts. Ces chapitres incluent les préambules bibliographiques spécifiques au sujet traité, ainsi que les résultats qui ont été obtenus.

Le **premier chapitre** est consacré à la synthèse de pyrazoles phosphonylés par réaction de couplage croisé pallado-catalysé (Schéma I). Des rappels bibliographiques concernant la chimie générale des pyrazoles, ainsi que la formation de liaisons C(sp<sup>2</sup>)-P par couplage croisé métallo-catalysé seront exposés. La partie dédiée aux résultats comporte deux sections

---

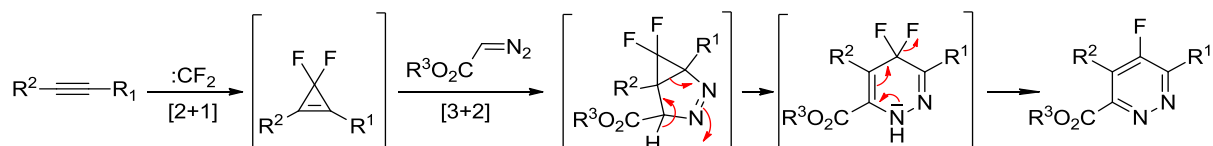
<sup>1</sup> *Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Pharmaceuticals and Agrochemicals*; Lamberth, C.; Dinges, J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2012**.

principales: la première traitera de la phosphorylation d'halogéno-pyrazoles par un couplage croisé de type Hirao, tandis que la deuxième section sera consacrée à la synthèse et à la fonctionnalisation de pyrazoles phosphorylés par fonctionnalisation pallado-catalysée de liaisons C-H.



**Schéma I**

Le **deuxième chapitre** est dévolu à la synthèse de 5-fluoropyridazines par des cycloadditions séquentielles [2+1]/[3+2] entre des alcynes, le difluorocarbène  $:CF_2$  et des diazoacétates d'alkyle (Schéma II). Des rappels bibliographiques concernant la chimie générale des pyridazines, ainsi que la chimie générale des 3,3-difluorocyclopropènes seront présentés. La partie dédiée aux résultats comporte trois sections principales: la première traitera de l'utilisation d'alcynes terminaux dans la séquence de cycloadditions [2+1]/[3+2], la deuxième section sera consacrée à l'utilisation d'alcynes disubstitués dans la séquence de cycloadditions [2+1]/[3+2], et la troisième section abordera la post-fonctionnalisation des 5-fluoropyridazines obtenues dans la séquence de cycloadditions [2+1]/[3+2].



**Schéma II**

Les molécules, schémas, figures et graphiques seront numérotés par ordre d'apparition croissant, et de façon indépendante entre les deux chapitres. Les structures générales de molécules (structure-type) seront désignées par une lettre dans l'ordre alphabétique. Dans les sections relatives à la bibliographie, les numéros des molécules seront précédés de la mention **L1** pour le premier chapitre, et de **L2** pour le deuxième chapitre.

CHAPITRE



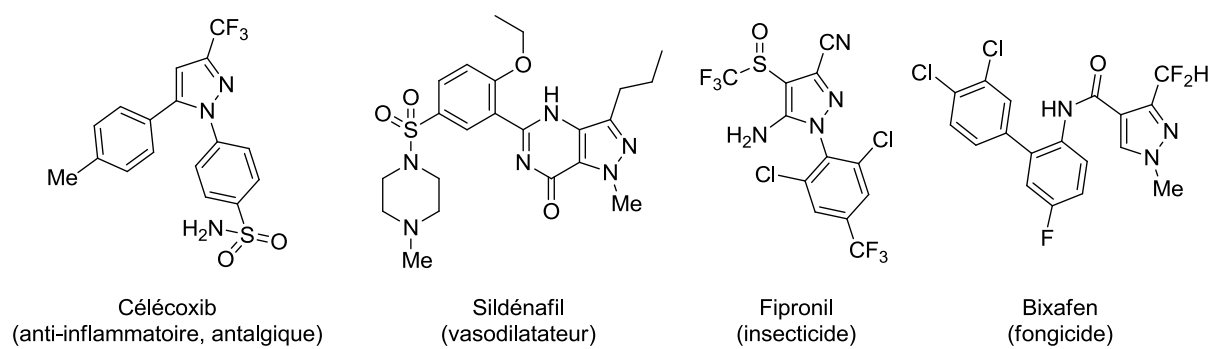
**Synthèse de Phosphonylpyrazoles  
par Couplage Croisé Pallado-Catalysé**



# 1. Structure, synthèse et réactivité des pyrazoles

Les pyrazoles sont des hétérocycles aromatiques à 5 chaînons possédant deux atomes d'azotes en position relative 1,2. Ils appartiennent à la famille des azoles (*i.e.* cycles à 5 chaînons azotés contenant au moins un autre atome d'azote, d'oxygène ou de soufre).

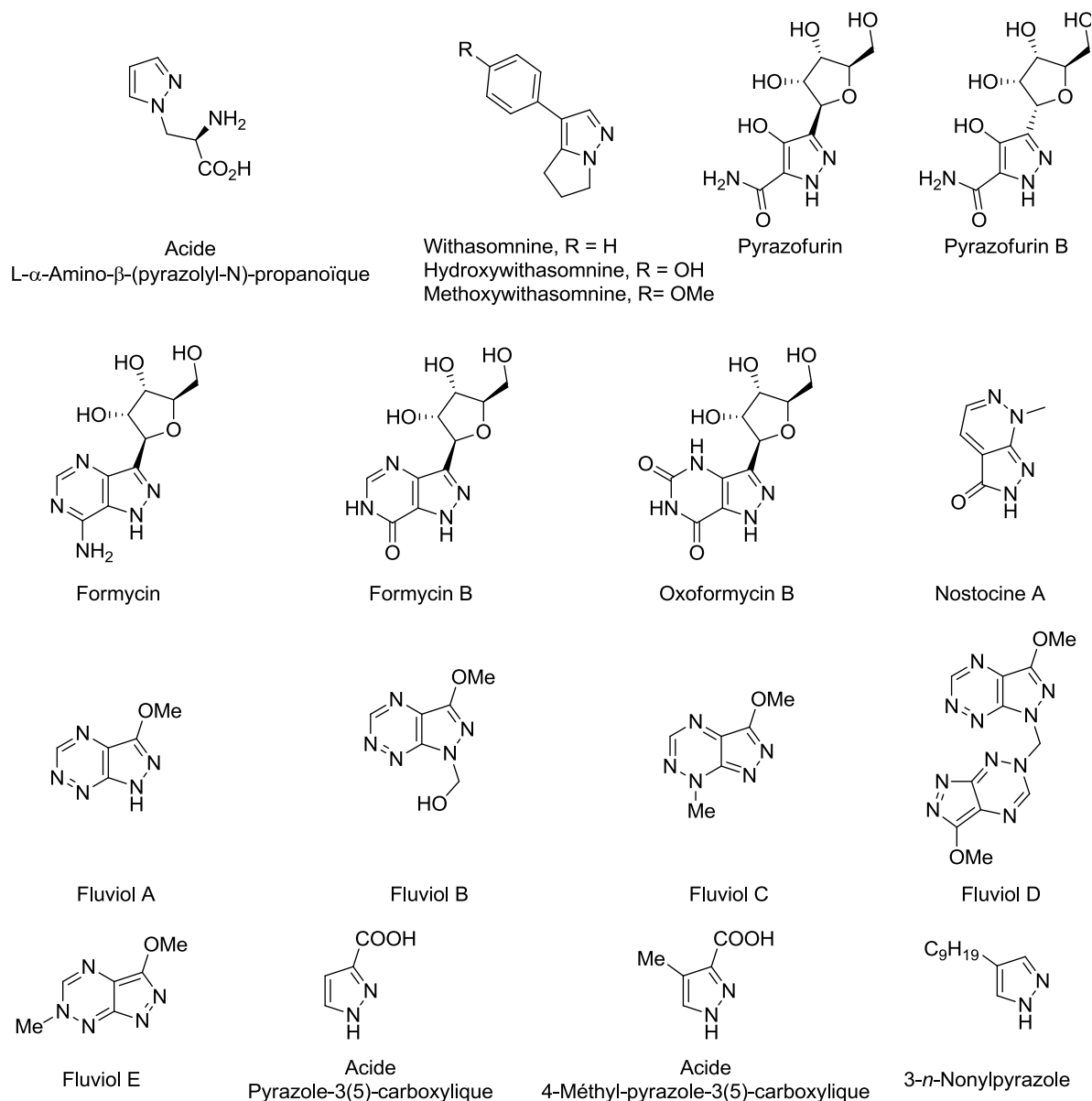
Les pyrazoles sont présents dans un grand nombre de produits non naturels biologiquement actifs, avec des applications en chimie médicinale ou dans le domaine phytosanitaire. Le célécoxib (anti-inflammatoire, antalgique), le sildénafil (vasodilatateur), le fipronil (insecticide) ou encore le bixafen (fongicide) sont quelques exemples représentatifs (Figure 1).



**Figure 1**

En revanche, le motif pyrazole est rarement trouvé dans les produits d'origine naturelle, et seules 18 molécules ont été rapportées à ce jour (Figure 2). Celles-ci peuvent présenter des activités biologiques extrêmement variées, comme la withasomnine qui est un déprimeur du système nerveux central, la nostocine A qui est un antitumoral, ou encore les fluviols A à E qui sont des antibiotiques.<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Kumer, V.; Kaur, K.; Gupta, G. K.; Sharma, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 735.



**Figure 2**

Les pyrazoles sont également d'excellents ligands des métaux de transition,<sup>3</sup> et leur utilisation dans le domaine des matériaux a aussi été largement décrite.<sup>4</sup>

De par cette très large palette de propriétés, la structure, la synthèse et la réactivité des pyrazoles ont fait le sujet de nombreuses études. Par souci de concision, seul un très bref résumé de ces différents aspects sera présenté dans ce manuscrit. De nombreuses et

<sup>3</sup> Trofimenko, S. *Chem. Rev.* **1972**, 72, 497.

<sup>4</sup> Soria, L.; Ovejero, P.; Cano, M.; Campo, J. A.; Torres, M. R.; Núñez, C.; Lodeiro, C. *Dyes Pigm.* **2014**, 110, 159.

excellentes revues sont parues dans la bibliographie et, sauf indication contraire, toutes les informations présentées dans cette partie sont issues de ces revues.<sup>5</sup>

## 1.1. Nomenclature, structure et propriétés physico-chimiques

### 1.1.1. Nomenclature

De façon trompeuse, le terme « pyrazole » peut désigner trois classes de composés : les *1H*-pyrazoles, mais également leurs isomères non-aromatiques, les *3H*-pyrazoles et les *4H*-pyrazoles (Figure 3). Seuls les *1H*-pyrazoles seront discutés dans ce manuscrit, et le terme « pyrazole » sera par la suite entièrement réservé à cet isomère. De même, les formes insaturées des pyrazoles, les  $\Delta^1$ -,  $\Delta^2$ - et  $\Delta^3$ -pyrazolines, ne seront abordées que dans le cadre de la synthèse des *1H*-pyrazoles.

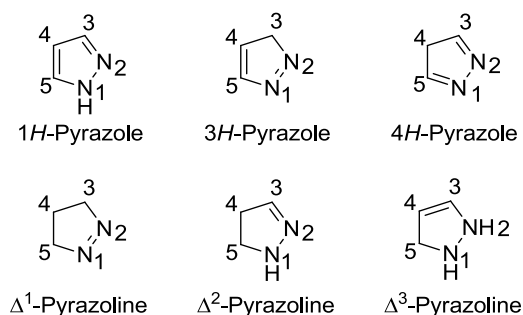


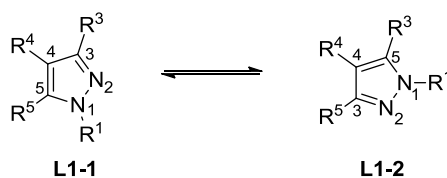
Figure 3

### 1.1.2. Structure

Une des caractéristiques structurales les plus importantes des pyrazoles est l'existence d'un équilibre tautomérique entre les formes **L1-1** et **L1-2** (Schéma 1). Cette tautomérie annulaire a principalement été observée pour  $R^1 = H$  (prototropie), mais également pour  $R^1 = C(O)R$  (acylotropie) et  $R^1 = \text{métal}$  (métallotropie). En solution, les aspects cinétiques et thermodynamiques de cet équilibre peuvent être fortement influencés par des effets de solvant et par la nature des substituants portés par le cycle. Par exemple, la cinétique d'équilibre prototropique et acylotropique est considérablement ralentie dans des solvants polaires aprotiques, comme le DMSO.

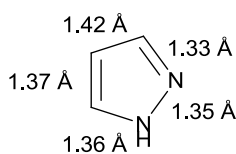
<sup>5</sup> a) Elguero, J. Pyrazole and their benzo derivatives. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1984**, Vol. 5, pp 169-303. b) Elguero, J.; Silva, A. M. S.; Tomé, A. C. Five-Membered Heterocycles: 1,2-Azoles. Part 1. Pyrazoles. In *Modern Heterocyclic Chemistry*; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2011**, Vol. 2, pp 635-725. c) Fustero, S.; Sanchez-Rosello, M.; Barrio, P.; Simon-Fuentes, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984.





**Schéma 1**

D'un point de vue géométrique, le pyrazole est une molécule plane de par sa nature aromatique, mais présentant néanmoins des liaisons d'ordres différents avec une alternance de doubles liaisons (N2-C3)/(C4-C5) et de liaisons simples (C3-C4)/(C5-N1) (Figure 4).



**Figure 4**

### 1.1.3. Propriétés physico-chimiques

Le *1H*-pyrazole fondamental est un hétérocycle légèrement  $\pi$ -excédentaire dont l'énergie de résonance, calculée à partir de l'enthalpie de combustion, est de 123 kJ/mol, ce qui le place entre le benzène (150 kJ/mol) et le thiophène (100–129 kJ/mol).<sup>6</sup> Il est faiblement basique avec un pKa de 2.52 pour sa forme protonée, et faiblement acide avec un pKa de 14.21.

## 1.2. Principales méthodes de synthèse

Il existe de très nombreuses méthodes de synthèse permettant d'accéder aux pyrazoles **L1-1**, les deux plus importantes en termes de généralité étant la réaction entre des hydrazines **L1-3** et des composés  $\alpha,\beta$ -difonctionnalisés tels que **L1-4** ou **L1-5** (Schéma 2, voie a), ainsi que les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires entre des composés diazo **L1-7** ou nitrilimines **L1-8** et des alcynes ou des alcènes **L1-6** (Schéma 2, voie b). Des azométhines imines **L1-9** peuvent également être utilisées en tant que 1,3-dipôles dans cette dernière méthode de synthèse, mais ces azométhines imines mènent généralement aux analogues saturés des pyrazoles, et elles ne seront donc pas présentées ici.

<sup>6</sup> Katrizky, A. R.; Jug, K.; Oniciu, D. C. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1421.

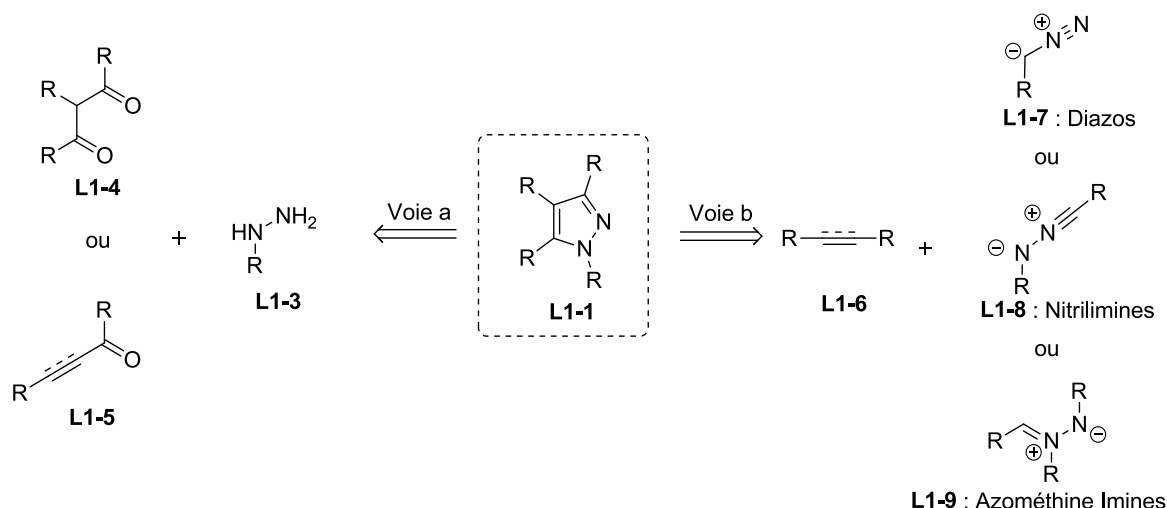


Schéma 2

### 1.2.1. Réaction entre des hydrazines et des composés $\alpha,\beta$ -difonctionnalisés

Les réactions d'addition d'hydrazines **L1-3** sur des composés possédant deux centres électrophiles carbonés en position relative 1,3 font parties des méthodes les plus utilisées pour synthétiser les pyrazoles **L1-1**. L'exemple le plus représentatif est sans doute la condensation des hydrazines **L1-3** sur des 1,3-dicétones **L1-4** (Schéma 3).

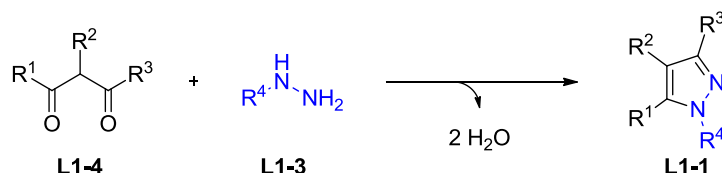
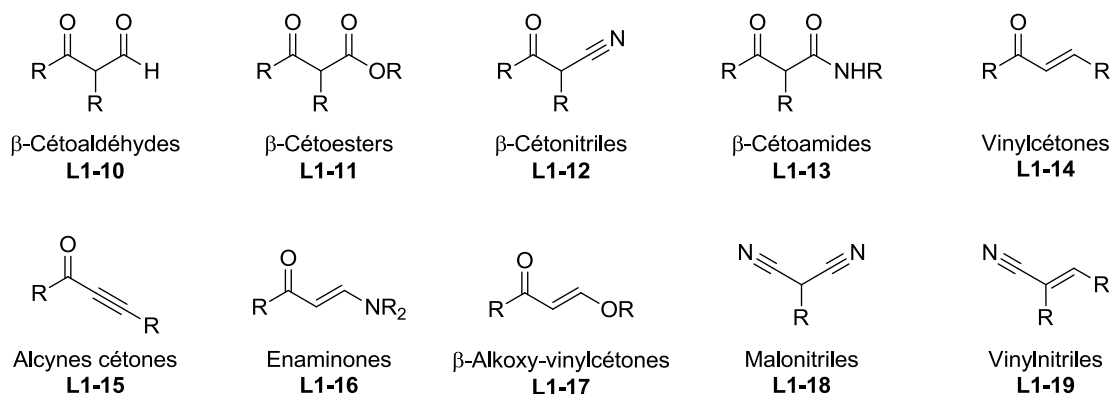


Schéma 3

De nombreux autres 1,3-bis-électrophiles réagissent de façon similaire, tels que les  $\beta$ -cétoaldéhydes **L1-10**, les  $\beta$ -cétoesters **L1-11**, les  $\beta$ -cétonitriles **L1-12**, les  $\beta$ -cétoamides **L1-13**, les vinyl cétones **L1-14**, les alcynes cétones **L1-15**, les énamines **L1-16**, les  $\beta$ -alkoxy-vinylcétones **L1-17**, les malonitriles **L1-18** ou encore les vinylnitriles **L1-19** (Schéma 4). Cette grande flexibilité dans le choix de l'électrophile permet d'accéder à une grande variété de pyrazoles diversement substitués. Cependant, des mélanges de régioisomères sont souvent obtenus si l'électrophile utilisé n'est pas symétrique. Ainsi, le produit majoritaire sera dépendant de la nature des centres électrophiles, de la différence de nucléophilicité entre les deux azotes de l'hydrazine, et des conditions opératoires utilisées (*i.e.* basiques, neutres ou acides). Il n'existe donc pas de mécanisme unifiant permettant la

rationalisation de la régiosélectivité pour ce type de réaction, et celle-ci est faite au cas par cas.



**Schéma 4**

### 1.2.2. Cycloadditions 1,3-dipolaires

Depuis leur popularisation par Huisgen *et al.*,<sup>7</sup> les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires de composés diazo ou de nitrilimines avec des alcynes ou des alcènes se sont imposées comme étant une méthode de choix pour synthétiser des noyaux pyrazoles. Bien que ces réactions puissent mener à des mélanges de régioisomères lorsqu'un dipolarophile non symétrique est utilisé, elles présentent l'avantage d'être extrêmement bien comprises d'un point de vue théorique.

Ainsi, les composés diazo **L1-7** réagissent avec les alcènes **L1-6** et les alcynes **L1-6'** pour donner respectivement des  $\Delta^1$ -pyrazolines **L1-20** et des 3*H*-pyrazoles **L1-21** (Schéma 5, éq 1 et 2). Une tautomérisation en  $\Delta^2$ -pyrazolines **L1-22** ou en *IH*-pyrazoles **L1-1** peut ensuite avoir lieu. De nombreux réactifs d'oxydation, tels que la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), le chloranile,  $\text{KMnO}_4$ , ou encore Pd/C, peuvent être utilisés pour réaliser l'aromatisation des  $\Delta^2$ -pyrazolines en *IH*-pyrazoles.

L'orientation dipôle-dipolarophile est principalement gouvernée par des effets électroniques et peut être prédite en appliquant les principes de la Théorie des Orbitales Frontières. Le composé diazo réagit généralement par son orbitale HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*), tandis que le dipolarophile réagit par son orbitale LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*). Signalons que les énamines et ynamines, de par leur LUMO haute en énergie, ne sont généralement pas réactives dans ces réactions de cycloadditions [3+2].

<sup>7</sup> a) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 565. b) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 633.

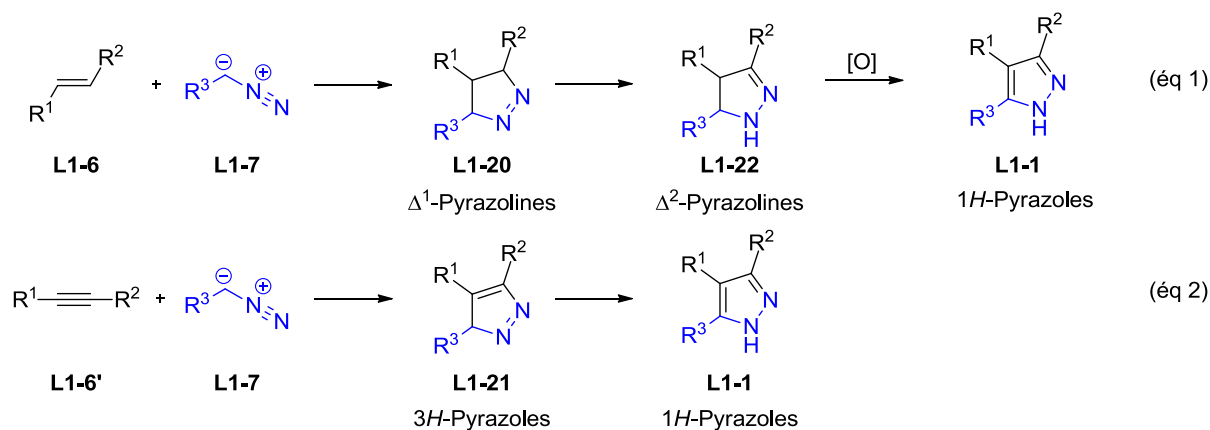


Schéma 5

Les nitrilimines **L1-8** ont été largement utilisées en tant que 1,3-dipôles afin d'accéder aux pyrazoles. Ces nitrilimines sont aisément accessibles par déshydrohalogénération d'halogénures d'hydrazoyle **L1-23**, ou par cycloréversion de tétrazoles **L1-24**, d'oxathiadiazolinones **L1-25** ou d'oxadiazolinones **L1-26**.<sup>8</sup> Les nitrilimines **L1-8** ainsi générées réagissent avec des alcènes **L1-6** ou des alcynes **L1-6'** pour donner respectivement des  $\Delta^2$ -pyrazolines **L1-22** et des *1H*-pyrazoles **L1-1** (Schéma 6).

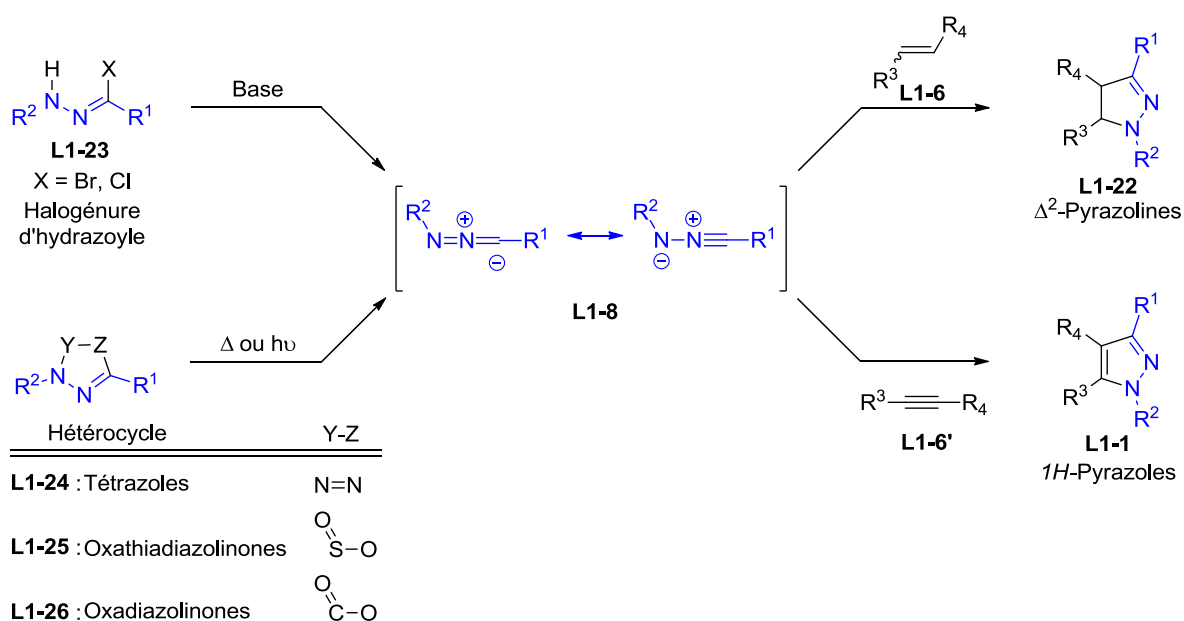


Schéma 6

<sup>8</sup> Bianchi, G., De Michelli, C., Gandolfi, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 721.

## 1.3. Réactivité des pyrazoles

### 1.3.1. Généralités

La réactivité des pyrazoles est fortement liée à l'existence de l'équilibre tautomérique entre les formes neutres **L1-1** et **L1-2**, mais également à l'équilibre acido-basique entre ces formes neutres et leurs acides et bases conjuguées (Schéma 7).

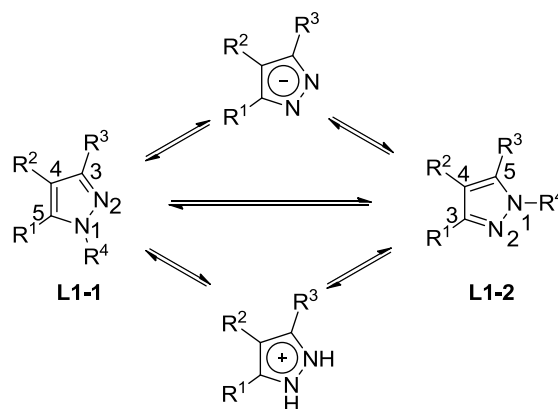


Schéma 7

Les formes neutres du pyrazole sont similaires en termes de structure à la pyridine (fragment N2-C3) et au pyrrole (fragment C4-C5-N1), et leur réactivité est influencée par ces deux similarités. Ainsi l'azote "pyridinique" N2 peut subir des attaques électrophiles, tandis que l'azote "pyrrolique" N1 est inerte. La position C4 est réactive vis-à-vis des électrophiles, tandis que les attaques nucléophiles sont peu courantes sur le noyau pyrazole.

Les cations pyrazoliums **L1-27** sont significativement moins réactifs vis-à-vis des électrophiles que les pyrazoles, mais ils peuvent subir des réactions de type  $S_NAr$  beaucoup plus facilement que leur homologues neutres. Les cations pyrazoliums sont des espèces fragiles, susceptibles de subir des réactions de déquaternarisation par des nucléophiles, ou de réduction par les hydrures et par les métaux alcalins (Schéma 8).

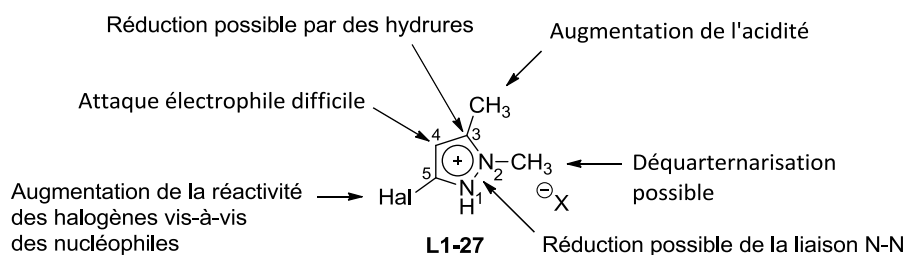


Schéma 8

L'anion pyrazolate présente, quant à lui, une inversion de réactivité par rapport au cation pyrazolium. Il est plus réactif vis-à-vis des électrophiles, aussi bien en position C4 qu'en position N1 ou N2, et il est inerte vis-à-vis des nucléophiles.

### 1.3.2. Réactivité avec des électrophiles

#### 1.3.2.1. En position azotée

##### 1.3.2.1.1. *N*-Alkylation, *N*-Arylation et *N*-Acylation

Les pyrazoles **L1-28** non substitués en position N1 peuvent être *NI*-alkylés par une large gamme de réactifs, notamment les phosphates de trialkyles, les sulfates de dialkyles, le diazométhane, les halogénures d'alkyles ou de benzyles, les dérivés  $\alpha$ -halogénocarbonyles, les accepteurs de Michael activés ou les époxydes, aboutissant ainsi aux pyrazoles **L1-29** à **L1-33**. L'orientation du groupe entrant sur le noyau pyrazole est fortement dépendante des conditions opératoires, de la nature de l'agent alkylant, ainsi que de la position et de la nature des substituants présents sur le pyrazole. Les pyrazoles *NI*-acylés **L1-34** sont également obtenus à partir de leurs homologues N1 non substitués par traitement avec les chlorures d'acyle ou les anhydrides d'acide. Contrairement aux *N*-alkylations dont la régiochimie est difficilement prédictible, les *N*-acylations mènent généralement au composé le moins encombré *NI*,*C3*-disubstitué. Cette particularité est due aux réactions d'acylotropie évoquées en Section 1.1.2. (Schéma 9).

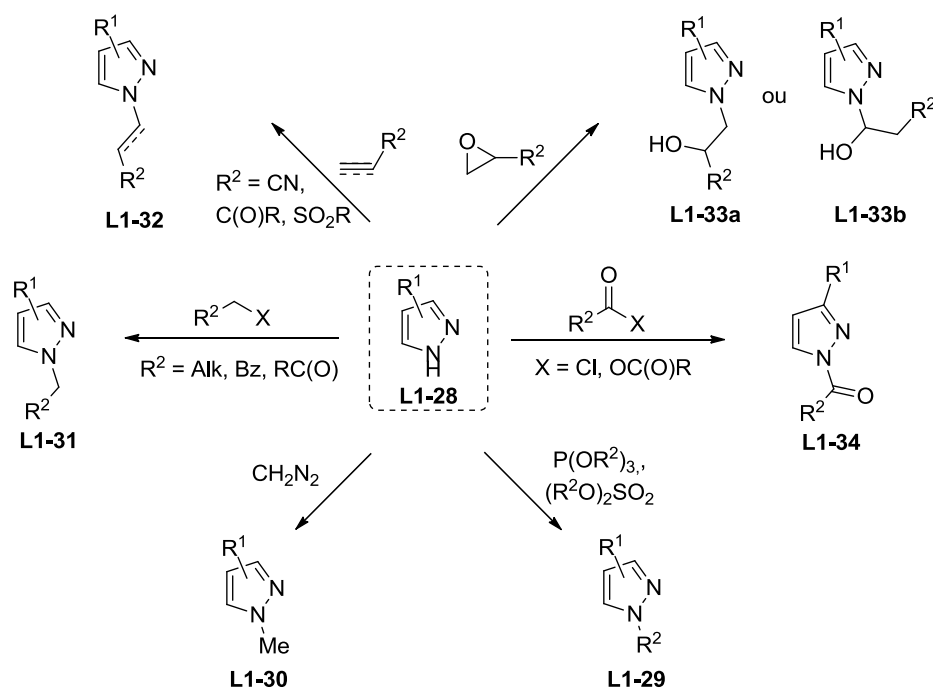
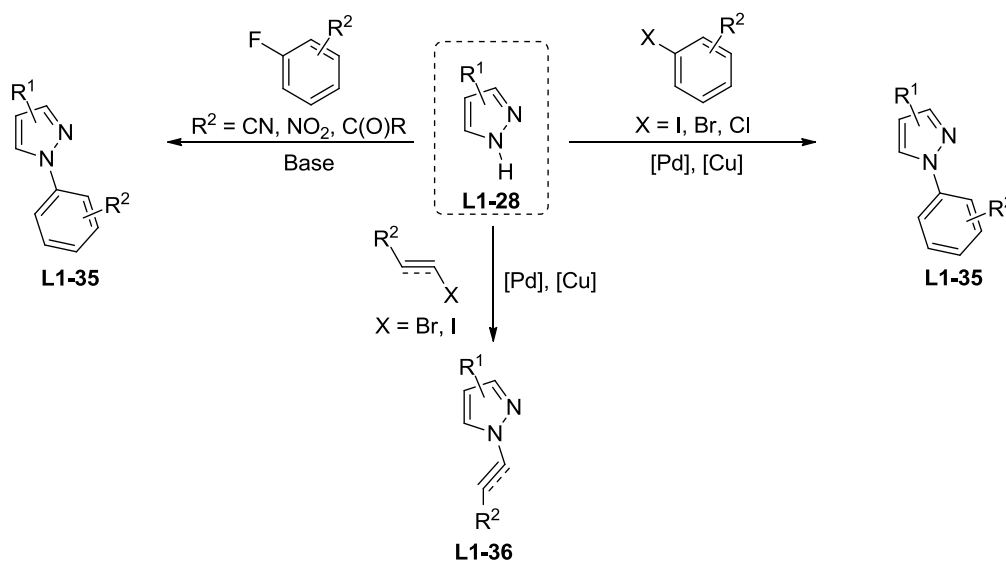


Schéma 9

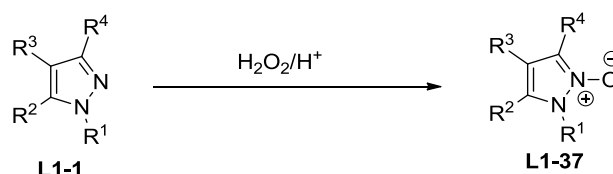
Les *N*-arylations de type  $S_NAr$  ne prennent place que sur une position N1 non substituée (par opposition à une position N1 substituée ou une position N2), et seuls les halogénures d'aryle fortement désactivés (*e.g.* fluoronitroaryles) peuvent être utilisés comme partenaires réactionnels. Ainsi, les *N*-arylations de pyrazoles sont généralement effectuées par des couplages croisés de type Buchwald-Hartwig catalysés au cuivre ou au palladium.<sup>9</sup> Il s'agit également d'une méthode générale pour synthétiser les *N*-vinyl-<sup>10</sup> et les *N*-alcynylpyrazoles **L1-36**.<sup>11</sup> (Schéma 10).



**Schéma 10**

### 1.3.2.1.2. *N*-Oxidation

Les pyrazoles *N1*-substitués **L1-1** peuvent être transformés en pyrazoles *N2*-oxyde **L1-37** par l'action du peroxyde d'hydrogène en présence d'un solvant acide tel que l'acide formique, l'acide acétique, ou l'acide trifluoroacétique (Schéma 11). L'anhydride dichloropermaléïque ou l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) sont également utilisés.



**Schéma 11**

<sup>9</sup> a) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727. b) Cristau, H.-J.; Cellier, P. P.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 695. c) Anderson, K. W.; Tundel, R. E.; Ikawa, T.; Altman, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6523

<sup>10</sup> a) Taillefer, M.; Ouali, A. Renard, B. Spindler, J.-F. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5301. b) Deagostino, A.; Prandi, C.; Zavattaro, C. Venturello, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1318.

<sup>11</sup> Burley, G. A.; Davies, D. L.; Griffith, G. A.; Lee, M.; Singh, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 980.

### 1.3.2.2. En position carbonée

#### 1.3.2.2.1. Nitration, sulfonation, acylation

Les réactions de nitration des pyrazoles par  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$  ou  $\text{HNO}_3/\text{Ac}_2\text{O}$  sont sélectives de la position C4 lorsque celle-ci n'est pas substituée. Si un groupement est déjà présent en cette position, un mélange d'isomères C3 et C5 est obtenu. L'oxydation ou la sur-nitration du noyau pyrazole n'est en général pas observée.

La sulfonation directe des pyrazoles en position C4 peut être effectuée par le chauffage prolongé dans l'oléum à 20%.

Les pyrazoles peuvent être aisément formylés dans les conditions de Vilsmeier-Haack ou acétylés dans les conditions de Friedel-Crafts. Ces deux réactions sont sélectives de la position C4. Elles sont accélérées par des substituants électro-donneurs et fortement inhibées par des groupements électro-attracteurs (Schéma 12).

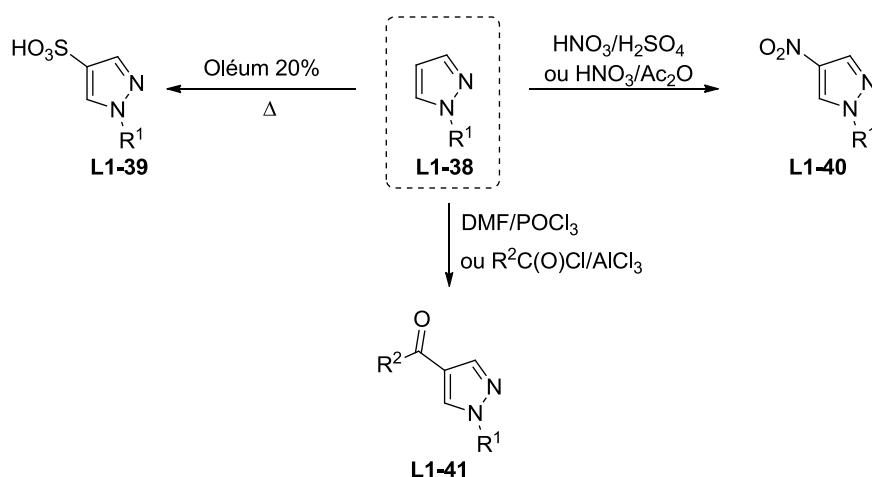


Schéma 12

#### 1.3.2.2.2. Halogénéation

L'halogénéation électrophile du pyrazole est sans doute la réaction de fonctionnalisation la plus étudiée de ce noyau aromatique. En ce qui concerne la chloration, la bromation ou la iodation, la plupart des agents classiques ( $\text{NIS}$ ,  $\text{NBS}$ ,  $\text{NCS}$ ,  $\text{I}_2$ ,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{Cl}_2$ ) sont efficaces pour halogéner sélectivement la position C4 en conditions douces. Les réactions de polyhalogénéation requièrent ensuite des conditions plus dures ou la présence d'un catalyseur. Lorsque la position C4 est déjà substituée, il est parfois possible d'halogéner préférentiellement la position C5 par rapport à la position C3 si les conditions sont soigneusement contrôlées.



Cependant, une sélectivité totale par rapport à la *bis*-halogénéation est rarement observée, et les produits formés sont souvent difficiles à purifier (Schéma 13).<sup>12</sup>

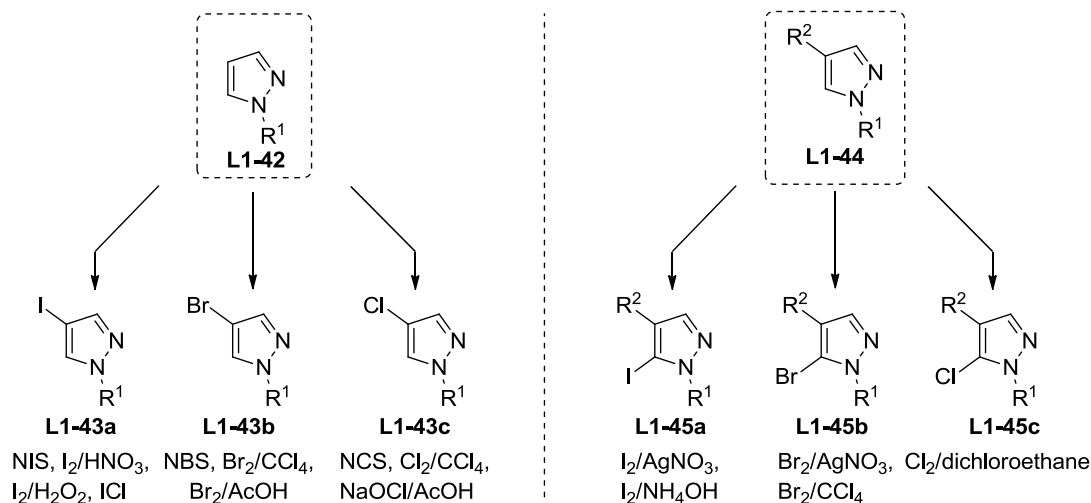


Schéma 13

Les réactions de fluoration directe du noyau pyrazole ne sont devenues possibles que récemment grâce au développement d'agents de fluoration plus doux et moins dangereux que le difluor F<sub>2</sub>. Ainsi, le Sélectfluor permet d'introduire directement un atome de fluor en position C4 des pyrazoles, bien que des réactions de sur-fluorations soient parfois observées sur les positions benzyliques ou aryliques (Schéma 14).<sup>13</sup>

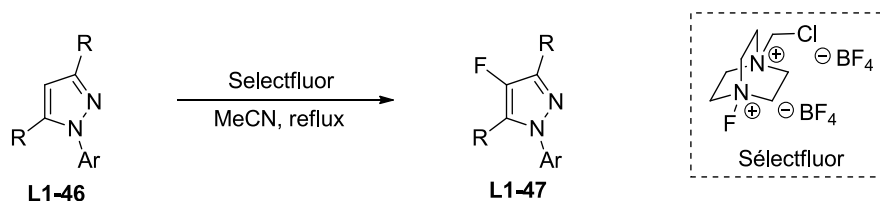


Schéma 14

### 1.3.3. Réactivité vis-à-vis des nucléophiles

Très peu d'attaques nucléophiles sur des pyrazoles ont été rapportées, et il semblerait que les positions carbonées et azotées soient essentiellement inertes, sauf dans le cas de pyrazoles très désactivés (*e.g.* nitropyrazoles) ou de pyrazoliums.

<sup>12</sup> Janin, Y. L. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3924.

<sup>13</sup> a) Sloop, J. C.; Jackson, J. L.; Schmidt, R. D. *Heteroat. Chem.* **2009**, *20*, 341. b) Katoch-Rouse, R.; Pavloa, O. A.; Caulder, T.; Hoffman, A. F.; Mukhin, A. G.; Horti, A. G. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 642.

### 1.3.4. Réaction de métallation en position carbonée

Les réactions de métallation stœchiométriques font parties des méthodes les plus générales pour fonctionnaliser un noyau pyrazole par un électrophile. Elles ont fait l'objet de nombreuses études, et deux revues ont été publiées sur ce sujet.<sup>14</sup>

L'hydrogène en position C5, en l'absence de chaînes latérales acides, est l'hydrogène le plus acide dans les pyrazoles *N1*-substitués. La métallation directe de cette position est possible via l'utilisation de bases fortes, tels que le *n*-BuLi, le LDA, ou la base de Knochel-Hauser TMP-MgCl.LiCl. L'échange halogène-métal ou l'addition oxydante de Mg(0) sur des 5-bromo- ou 5-iodopyrazoles **L1-48** sont également possible. Les 5-métallopyrazoles **L1-49** résultants peuvent ensuite réagir avec un très grand nombre d'électrophiles ou être engagés dans des transmétallations, elles-mêmes suivies d'un couplage croisé de type Negishi (Schéma 15).

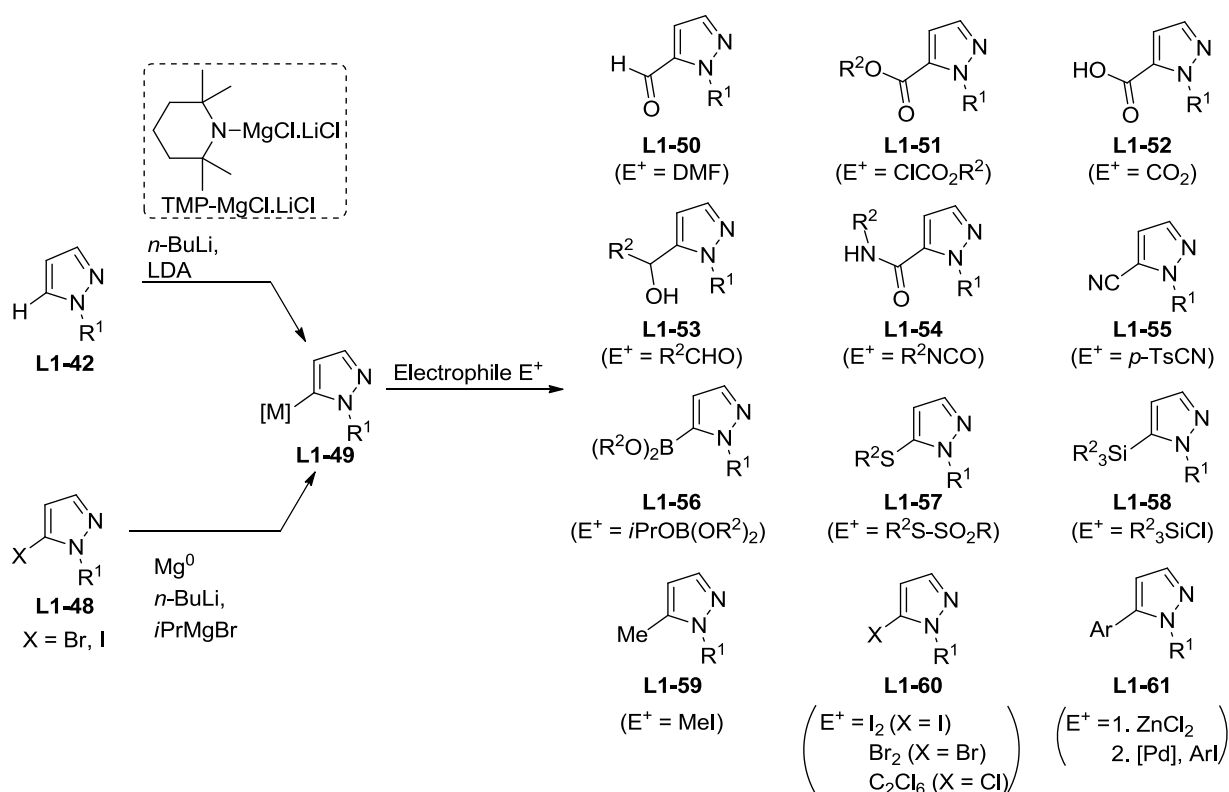
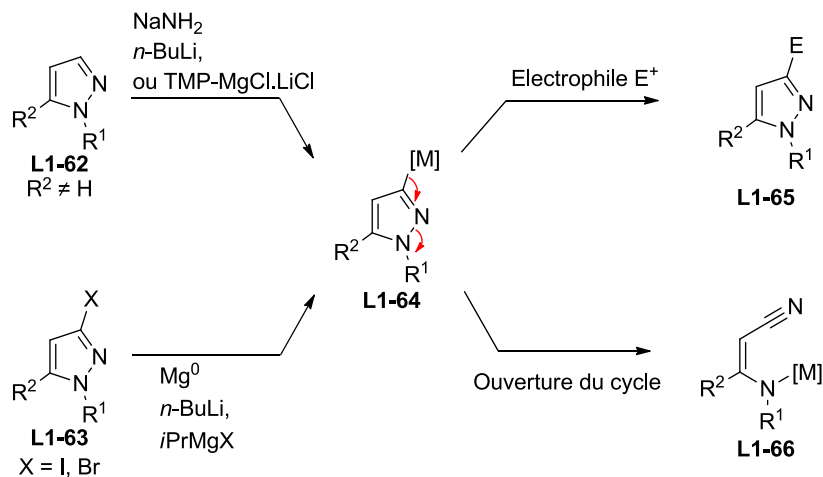


Schéma 15

Lorsque la position C5 est déjà substituée, il est possible de déprotoner sélectivement la position C3 grâce à l'utilisation de TMP-MgCl.LiCl. L'utilisation de *n*-BuLi ou de NaNH<sub>2</sub> a déjà été décrite, mais les espèces générées sont moins stables, ce qui entraîne généralement

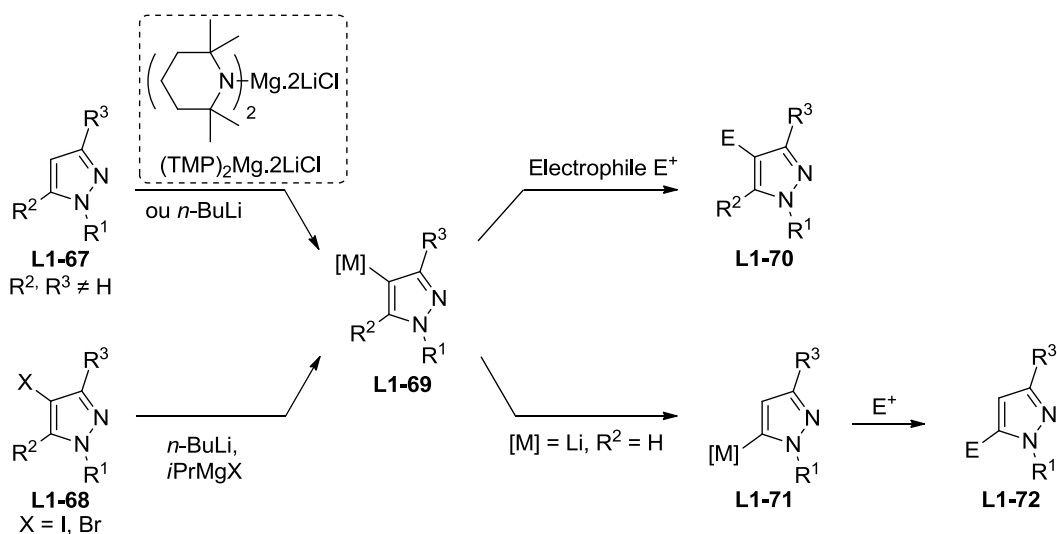
<sup>14</sup> a) Grimmet, M. R.; Iddon, B. *Heterocycles* **1994**, 37, 2087. b) Roy, S.; Roy, S.; Gribble, G. W. Metalation of Pyrazoles and Indazoles. In *Topics in Heterocyclic Chemistry*; Gribble, G. W. Ed.; Springer: Berlin, **2012**; Vol. 29, pp 155-260.

l'ouverture du cycle (Schéma 16). Des échanges halogène-métal ou des additions oxydantes de Mg(0) sur des 3-bromo- ou 3-iodopyrazoles **L1-63** ont également été décrits. Les 3-métallopyrazoles **L1-64** ainsi générés réagissent avec le même type d'électrophiles précédemment décrits dans le Schéma 15.



**Schéma 16**

La métallation directe de la position C4 est possible lorsque les positions C3 et C5 sont substituées, bien qu'elle n'ait été que rarement décrite. L'utilisation de *n*-BuLi est limitée aux pyrazoles très pauvres en électrons, et l'utilisation de la *bis*-amide (TMP)<sub>2</sub>Mg.2LiCl n'a été décrite que pour un type de substrat par Knochel *et al.* ( $\text{R}^1 = \text{Me}$  ou SEM;  $\text{R}^2 = \text{SMe}$  ou SPh;  $\text{R}^3 = \text{Cl}$  ou Br).<sup>15</sup> Ainsi, le protocole le plus général pour accéder aux 4-métallopyrazoles **L1-69** est l'échange halogène métal. Lorsqu'un organolithien est utilisé et lorsque la position C5 n'est pas substituée, une migration du métal peut avoir lieu, et les pyrazoles C5-substitués **L1-72** sont typiquement obtenus en tant que sous-produits de la réaction (Schéma 17).

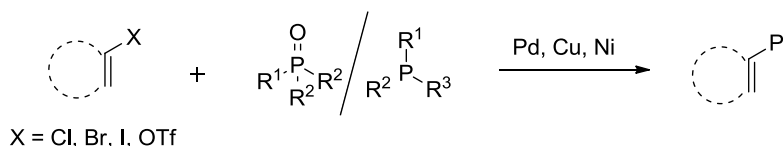


**Schéma 17**

<sup>15</sup> Despotopoulou, C.; Klier, L.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3326.

## 2. Formation de liaisons C(sp<sup>2</sup>)-P par couplage croisé métallo-catalysé.

A ce jour, les couplages croisés métallo-catalysés font partis des méthodes les plus polyvalentes pour former des liaisons C-C, C-O ou C-N. Moins connus mais tout aussi flexibles, les couplages croisés métallo-catalysés appliqués à la formation de liaisons C(sp<sup>2</sup>)-P font également partis des méthodes les plus utilisées pour synthétiser des composés organophosphorés. Ces couplages font généralement intervenir un partenaire électrophile halogéné, un partenaire nucléophile phosphoré, ainsi qu'un catalyseur métallique au cuivre, au palladium ou au nickel (Schéma 18).<sup>16</sup> Notons que de très nombreux protocoles permettant de réaliser l'hydrophosphonylation métallo-catalysée de composés insaturés ont été rapportés, mais que ceux-ci ne seront pas abordés dans cette partie.<sup>17</sup>

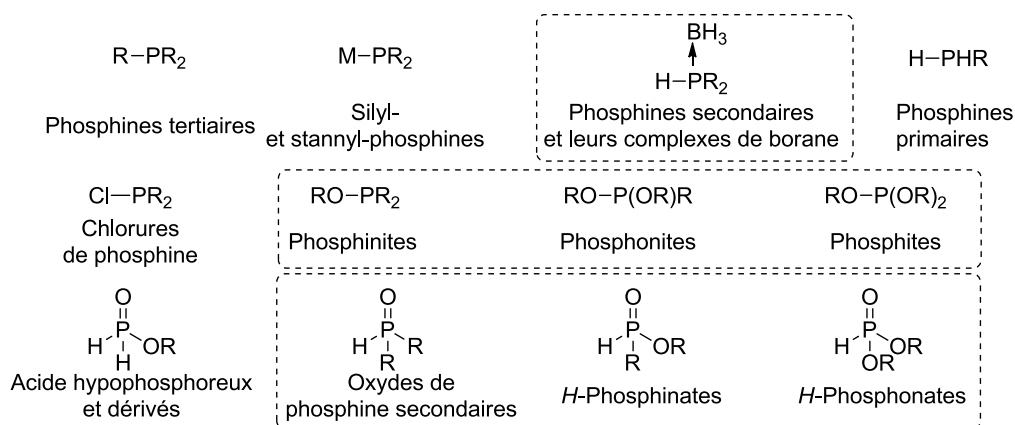


**Schéma 18**

De nombreux partenaires phosphorés peuvent être impliqués dans ces couplages, et de très nombreux protocoles généraux sont maintenant utilisables. Parmi les partenaires phosphorés, les phosphines secondaires et leurs complexes de borane, les phosphinites, les phosphonites, les phosphites, les oxydes de phosphines secondaires, les *H*-phosphinates, et les *H*-phosphonates ont fait l'objet de nombreuses études (Schéma 19). Ces composés phosphorés ont donc acquis une importance particulière en termes d'application et seront les seuls abordés dans cette partie. Les aspects relatifs à leur réactivité ne seront abordés que dans le cadre de leur implication dans des couplages croisés métallo-catalysés.

<sup>16</sup> Pour des revues récentes, voir: a) Tappe, F. M. J.; Trepohl, V. T.; Oestreich, M. *Synthesis* **2010**, 3037. b) Schwan, A. L. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 218. b) Prim, D.; Campagne, J.-M.; Joseph, D.; Andrioletti, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2041.

<sup>17</sup> Pour une revue sur ce sujet particulier, voir: a) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079.



**Schéma 19**

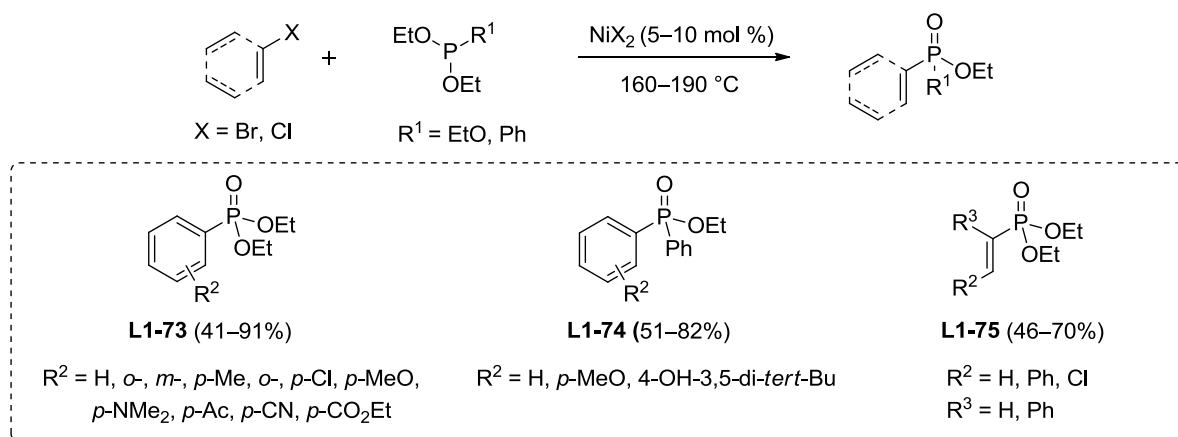
Bien que les couplages croisés soient généralement classés et présentés en fonction de la nature du partenaire phosphoré, les mécanismes réactionnels mis en jeu sont plus spécifiques du catalyseur métallique, et ces couplages seront donc présentés ici en fonction des catalyseurs utilisés.

## 2.1. Catalyse au nickel

Le premier exemple de couplage croisé métallo-catalysé appliqué à la création de liaisons  $C(sp^2)-P$  remonte à l'année 1970, et a été reporté par Tavs.<sup>18</sup> Ce couplage, dérivé de la réaction d'Arbuzov, met en jeu un catalyseur au nickel, un iodure ou bromure d'aryle, ainsi qu'un phosphite de trialkyle ou un arylphosponite de dialkyle (Schéma 20). Bien que les conditions rapportées soient particulièrement dures (160–190 °C, sans solvant), une bonne tolérance fonctionnelle au niveau du partenaire halogéné a été démontrée. Tavs et Korte ont également étendu ce couplage aux halogénures de vinyle, menant ainsi aux vinylphosponates de dialkyle **L1-75** avec rétention complète de la configuration de la double liaison.<sup>19</sup>

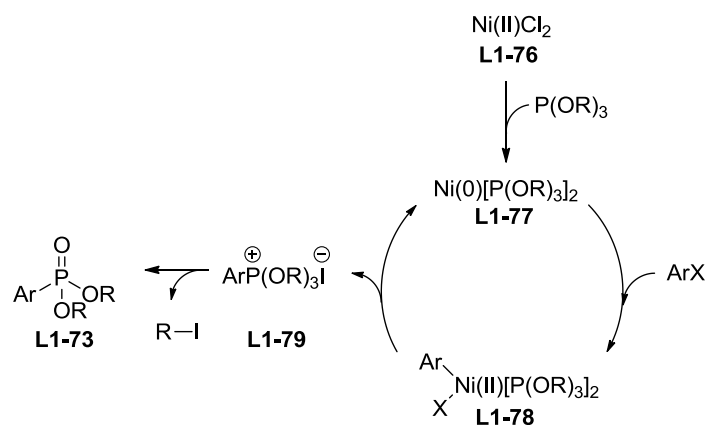
<sup>18</sup> Tavs, P. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2428.

<sup>19</sup> Tavs, P.; Korte, F. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5529.



**Schéma 20**

Une étude mécanistique a été rapportée 10 ans plus tard par Balthazar et Grabiak,<sup>20</sup> et ces auteurs ont montré que le partenaire organophosphoré jouait un double rôle dans le système catalytique en tant qu'agent réducteur d'une part, et en tant qu'agent phosphorylant d'autre part (Schéma 21). En effet, le sel de nickel(II) **L1-76** est initialement réduit en complexe de nickel(0) **L1-77** par l'action du phosphite. Ce complexe subit ensuite une addition oxydante rapide avec le partenaire halogéné, suivi d'une élimination réductrice pour générer le sel de phosphonium **L1-79**. Ce dernier est ensuite transformé en arylphosphonate **L1-73** par une réaction d'Arbuzov.



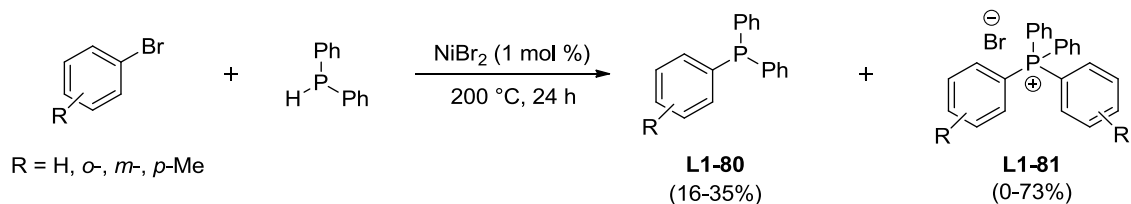
**Schéma 21**

Inspiré par les travaux de Tavs *et al.*, le groupe de Cristau a décrit pour la première fois en 1980 une réaction d'arylation de la diphenylphosphine catalysée par des sels de nickel (Schéma 22).<sup>21</sup> Aucune étude mécanistique n'a été réalisée pour ce type de couplage, et il est

<sup>20</sup> Balthazar, T. M.; Grabiak, R. C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5425.

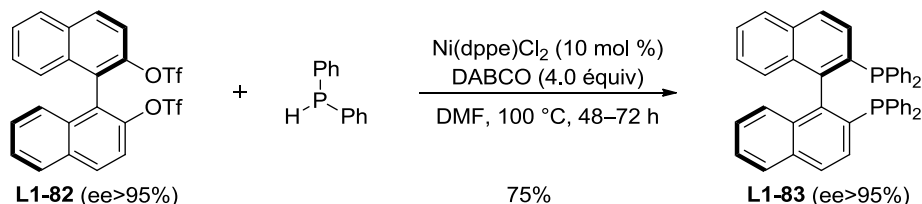
<sup>21</sup> Cristau, H.-J.; Chêne, A.; Christol, H. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *185*, 283.

supposé que celui-ci procède de façon similaire au couplage de Tavs précédemment décrit (Schéma 21).



**Schéma 22**

Bien que nécessitant de hautes températures et présentant de mauvais rendements dus à des sur-arylations, ces premiers couplages ont mené au développement de conditions réactionnelles plus douces utilisant d'autres complexes de nickel(II), tels que  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$ ,  $\text{Ni}(\text{acac})_2$  ou  $\text{Ni}(\text{dppe})\text{Cl}_2$ . Notamment, le groupe de Cai a décrit une voie d'accès au BINAP **L1-83** par double phosphination du *bis*-triflate **L1-82** (Schéma 23).<sup>22</sup> Les bons rendements obtenus dans ce couplage, ainsi que la conservation totale de l'excès énantiomérique, ont poussé de nombreux autres groupes de recherche à adopter cette méthode pour réaliser la synthèse de ligands de type naphtyles.<sup>23</sup>



**Schéma 23**

<sup>22</sup> Cai, D.; Payack, J. F.; Bender, D. R.; Hughues, D. L.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7180.

<sup>23</sup> a) Enev, V.; Ewers, Ch. L. J.; Harre, M.; Nickisch, K.; Mohr, J. T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7092. b) McCarthy, M.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3061. c) Knöpfle, T. F.; Aschwanden, P.; Ichikawa, T.; Watanabe, T.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5971. d) Nakamura, Y.; Takeuchi, S.; Zhang, S.; Okumura, K.; Ohgo, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3053.

## 2.2. Catalyse au palladium

### 2.2.1. Synthèse de phosphonates

Les travaux pionniers dans le domaine de la catalyse au palladium appliquée à la formation de liaisons C(sp<sup>2</sup>)-P ont été réalisés par le groupe d'Hirao en 1980.<sup>24</sup> Dans une série de publications, les auteurs décrivent le couplage d'halogénures d'aryle ou de vinyle avec différents *H*-phosphonates de dialkyle, en présence d'un catalyseur au palladium Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> et d'une base organique, la triéthylamine (Et<sub>3</sub>N) (Schéma 24). Ainsi, les arylphosphonates de dialkyle **L1-84** et **L1-85** ont été obtenus avec d'excellents rendements, mais également les vinylphosphonates de dialkyle de configuration (*E*) **L1-86** et de configuration (*Z*) **L1-87**, la configuration de la double liaison étant entièrement conservée au cours du couplage. De par ses conditions douces et les bons rendements obtenus, ce protocole offre une bonne alternative au couplage de Tavs pour la synthèse d'arylphosphonates de dialkyle et de vinylphosphonates de dialkyle.

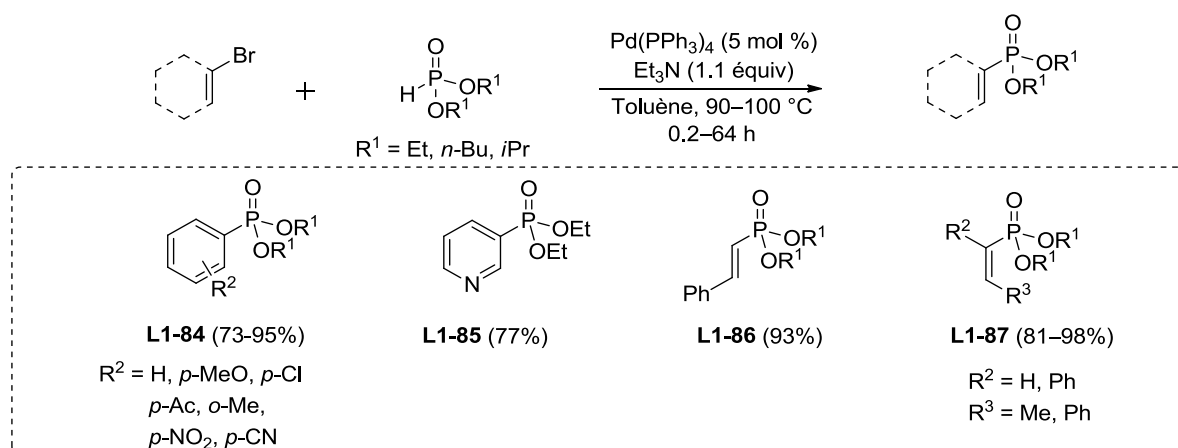


Schéma 24

Ces conditions dites de type "Hirao" ont depuis été largement adoptées pour préparer un très grand nombre de phosphonates de dialkyle, et des modifications du système réactionnel ont permis d'effectuer la réaction de couplage dans des conditions douces (Tableau 1, entrée 1),<sup>25</sup> ou d'étendre le champ d'application de la réaction aux halogénures d'aryle portant des groupements fortement complexants (Tableau 1, entrée 2),<sup>26</sup> aux chlorures d'aryle activés

<sup>24</sup> a) Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3595. b) Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Synthesis* **1981**, 56. c) Hirao, T.; Masunaga, T.; Yamadan, N.; Ohshiro, Y.; Agawa, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 909.

<sup>25</sup> Kohler, M. C.; Sokol, J. G.; Stockland Jr., R. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 457.

<sup>26</sup> Bessmertnykh, A.; Douaihy, C. M.; Muniappan, S.; Guillard, R. *Synthesis* **2008**, 1575.



(Tableau 1, entrée 3)<sup>27</sup> ou aux triflates d'aryle (Tableau 1, entrée 4).<sup>28</sup> Signalons que les couplages d'Hirao sont caractérisés par une rétention complète de la configuration absolue du centre stéréogène phosphoré.<sup>29</sup> Par exemple, lorsque les deux *H*-phosphonates de dithymidines **L1-92a** et **L1-92b**, différenciés par la configuration absolue de leur centre phosphoré, sont couplés au bromure de benzène, seuls les arylphosphonates de dithymidine **L1-93a** et **L1-93b** sont respectivement obtenus (Tableau 1, entrée 5).<sup>30</sup> La réaction semble donc procéder de manière énantiosélective.

Entrée	
1	<p><math>R^1 = H, o-, p\text{-MeO}, p\text{-Me}, p\text{-OH}, p\text{-NH}_2, p\text{-Cl}</math></p> <p>Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol %) dpePhos (10 mol %) THF, rt, 16 h</p> <p><b>L1-88</b> (44–92%)</p>
2	<p>Pd(OAc)<sub>2</sub> (12 mol %) PPh<sub>3</sub> (30 mol %) EtOH, 78 °C, 48 h</p> <p><b>L1-89</b> (31–80%)</p>
3	<p><math>R^1 = p\text{-CN}, p\text{-CO}_2\text{Me}, p\text{-C(O)Me}, m-, p\text{-NO}_2, o-, m-, p\text{-CHO}, p\text{-NHC(O)Me}</math></p> <p>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mol %) Et<sub>3</sub>N, PEG-600, 130 °C, 15–25 h</p> <p><b>L1-90</b> (60–79%)</p>
4	<p><math>X = I, Br, OTf</math> <math>R^1 = H, p\text{-NO}_2, p\text{-F}, p\text{-MeO}, o\text{-Me}</math></p> <p>Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.5 mol %) dppf (5 mol %) KOAc (10 mol %) Et<sub>3</sub>N, THF, 68 °C</p> <p><b>L1-91</b> (72–98%)</p>
5	<p>Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.5 mol %) dppf (5 mol %) KOAc (10 mol %) Et<sub>3</sub>N, THF, 68 °C</p> <p><b>(R<sub>p</sub>)-L1-92a</b> <b>(S<sub>p</sub>)-L1-92b</b></p> <p><b>(R<sub>p</sub>)-L1-93a</b> (63%) <b>(S<sub>p</sub>)-L1-93b</b> (56%)</p>

Tableau 1

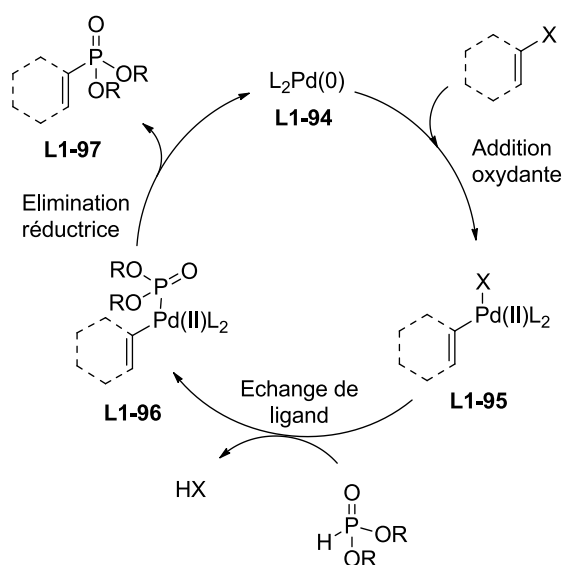
<sup>27</sup> Wang, P.; Lu, J.; Zhang, Z.-H. *Journal of Chemical Research* **2013**, 37, 359.

<sup>28</sup> Kalek, M.; Stawinski, J. *Organometallics* **2007**, 26, 5840.

<sup>29</sup> a) Xu, Y.; Zhang, J. *J. Chem. Soc. Commun.* **1986**, 1606. b) Zhang, J.; Xu, Y.; Huang, G.; Guo, H.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1955. c) Johansson, T.; Stawinski, J. *Chem. Commun.* **2001**, 2564.

<sup>30</sup> Kalek, M.; Jezowska, M.; Stawinski, J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3207.

D'un point de vue mécanistique, le couplage d'Hirao est particulièrement représentatif des couplages croisés catalysés par le palladium pour la création de liaison C(sp<sup>2</sup>)-P. Le cycle catalytique débute par l'addition oxydante du partenaire halogéné sur l'espèce catalytiquement active Pd(0)L<sub>2</sub> **L1-94**, et l'espèce générée **L1-95** est ensuite coordonnée par le *H*-phosphonate, menant ainsi à l'intermédiaire **L1-96** après déprotonation. Une élimination réductrice conduit à la régénération de Pd(0)L<sub>2</sub> ainsi qu'au phosphonate **L1-97** (Schéma 25).



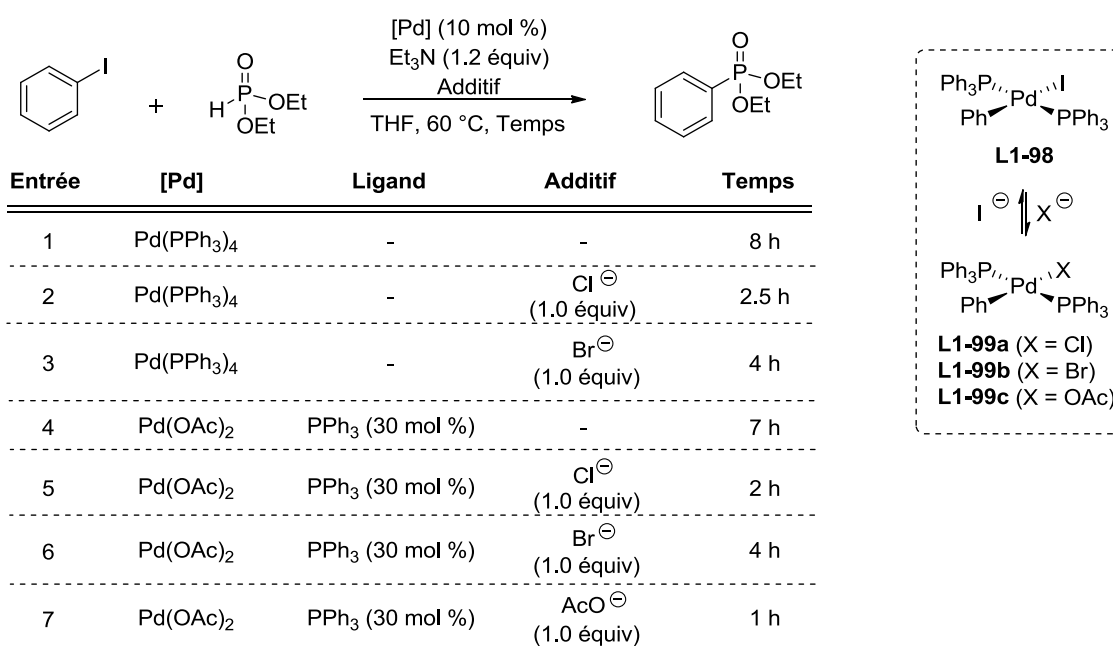
**Schéma 25**

Bien que ce cycle catalytique simplifié n'ait jamais été remis en question, de nombreuses interrogations ont longtemps persisté, et persistent encore, concernant le mécanisme exact de l'étape d'échange de ligands, ou sur les paramètres influant la cinétique des diverses étapes élémentaires du cycle.

Les modèles mécanistiques les plus élaborés à ce jour ont été proposés par le groupe de Stawinski lors d'une étude sur l'influence d'additifs anioniques sur le couplage croisé entre *H*-phosphonates et halogénures d'aryle.<sup>31</sup> Les auteurs observèrent initialement une diminution considérable du temps nécessaire au couplage pour parvenir à une conversion totale lorsque des additifs anioniques étaient présents dans le milieu réactionnel (Tableau 2). Après un suivi méthodique de la réaction par RMN du noyau <sup>31</sup>P, les auteurs ont mis en évidence un équilibre entre l'espèce palladé **L1-98** initialement formée par l'addition oxydante de PhI sur

<sup>31</sup> a) Kalec, M.; Stawinski, J. *Organometallics* **2007**, *26*, 5840. b) Kalec, M.; Stawinski, J. *Organometallics* **2008**, *27*, 5876. c)

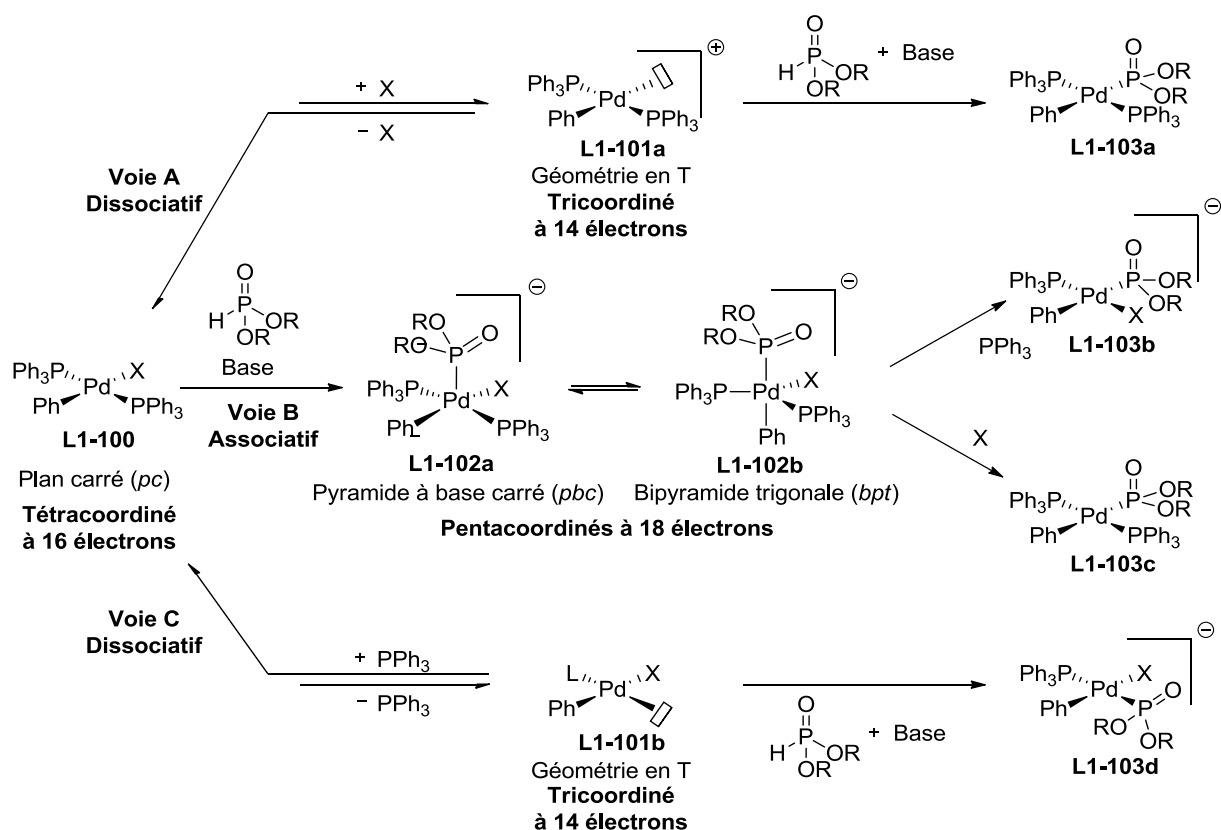
$\text{Pd}(0)\text{L}_2$ , et les espèces palladées **L1-99a-c**. Or il s'est également avéré que les espèces **L1-99a-c** étaient significativement plus réactives que **L1-98** dans l'étape d'échange de ligands, menant ainsi à une accélération globale du cycle catalytique en présence d'additifs anioniques. Notons que cet effet accélérateur est particulièrement accentué dans le cas d'un additif acétate (Tableau 2, entrée 7). Sur la base de ces résultats, il a été conclu que l'étape limitante de la cinétique, dans les conditions décrites par les auteurs, était l'étape d'échange de ligands. Cependant, les raisons sous-jacentes menant à l'accélération de cette étape d'échange de ligand restaient incomprises car le mécanisme de l'échange de ligand n'était toujours pas élucidé.



**Tableau 2**

Il était en effet toujours inconnu si l'échange de ligands procédait par des voies dissociatives **A** ou **C**, *via* des intermédiaires **L1-101a-b** tricoordinés à 14 électrons, ou par une voie dissociative **B** *via* des intermédiaires **L1-102a-b** pentacoordinés à 18 électrons (Schéma 26). La voie dissociative **A** est initiée par la dissociation réversible d'un ligand anionique X à partir du complexe plan carré (*pc*) à 16 électrons **L1-100** issu de l'addition oxydante, formant ainsi un complexe cationique insaturé à 14 électrons **L1-101a**. Celui-ci réagit ensuite avec  $\text{H-P}(\text{O})(\text{OR})_2$  en présence d'une base pour produire le complexe de phosphonate de palladium **L1-103a**. La deuxième voie dissociative **C** est initiée de façon différente par la dissociation réversible d'un ligand neutre  $\text{PPh}_3$ , suivie de l'addition du *H*-phosphonate  $\text{H-P}(\text{O})(\text{OR})_2$  pour mener au complexe anionique de phosphonate de palladium **L1-103d**. Dans la voie

associative **B**, le *H*-phosphonate commence par se coordonner au complexe **L1-100** pour conduire à des intermédiaires pentacoordinés de géométrie pyramide à base carré (*pbc*) ou bipyramide trigonale (*bpt*), tels que **L1-102a** ou **L1-102b**. Un ligand anionique X ou un ligand neutre PPh<sub>3</sub> peuvent ensuite se décoordonner, aboutissant ainsi respectivement aux complexes de palladium **L1-103b** ou **L1-103c**.



**Schéma 26**

Afin d'évaluer l'implication éventuelle de ces différents mécanismes dans les réactions de couplage, Stawinski *et al.* mesurèrent la constante de vitesse apparente  $k_{\text{obs}}$  de la réaction entre le complexe **L1-100** et un *H*-phosphonate en présence d'une base, en faisant varier indépendamment la nature de l'halogène X (X = Cl, Br, I), la concentration en *H*-phosphonate (de 10 à 30 équiv par rapport à la concentration initiale en **L1-100**  $[\text{L1-100}]_{\text{init}}$ ), la concentration en base (de 10 à 30 équiv par rapport à  $[\text{L1-100}]_{\text{init}}$ ), la force de la base (Et<sub>3</sub>N, pyridine ou *N*-méthylmorpholine) et la concentration en PPh<sub>3</sub> (de 1 à 20 équiv par rapport à  $[\text{L1-100}]_{\text{init}}$ ). Il est ainsi apparu que:

1) La constante de vitesse apparente  $k_{\text{obs}}$  est insensible à la concentration de PPh<sub>3</sub>. Cette première observation permet d'écarter la voie dissociative **C** comme mécanisme potentiel.

2) La constante de vitesse apparente  $k_{\text{obs}}$  est insensible à la concentration ou à la force de la base.

3) La constante de vitesse apparente  $k_{\text{obs}}$  montre une dépendance linéaire positive vis-à-vis de la concentration en *H*-phosphonate et en complexe de départ **L1-100**. Les auteurs en tirent l'équation de la loi de vitesse pour la réaction de substitution de ligand :

$$v = - \frac{d[\text{PhPd}(\text{PPh}_3)_2\text{X}]}{dt} = k_{\text{obs}} [\text{PhPd}(\text{PPh}_3)_2\text{X}] \quad \text{avec } k_{\text{obs}} = k[\text{H-P(O)(OR)}_2]$$

4) La constante de vitesse apparente  $k_{\text{obs}}$  varie en fonction de l'halogène X présent initialement dans le complexe  $\text{PhPd}(\text{PPh}_3)_2\text{X}$  **L1-100**, dans l'ordre suivant:  $k_{\text{obs}}(\text{Cl}) > k_{\text{obs}}(\text{Br}) > k_{\text{obs}}(\text{I})$ .

Si l'étape de substitution suit la voie dissociative **A**,  $k_{\text{obs}}$  devrait diminuer à mesure que l'affinité de l'halogène X pour le palladium augmente. Or il a été démontré que dans les complexes  $\text{PhPd}(\text{PPh}_3)_2\text{X}$ , cette affinité décroît dans l'ordre  $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ .<sup>32</sup> La constante de vitesse apparente  $k_{\text{obs}}$  devrait donc augmenter dans l'ordre  $k_{\text{obs}}(\text{Cl}) < k_{\text{obs}}(\text{Br}) < k_{\text{obs}}(\text{I})$ , ce qui est à l'opposé de l'observation expérimentale. Les auteurs en concluent donc que la voie dissociative **A** n'est pas opérationnelle pour ce type de complexe, et que seul la voie associative **B** permet d'expliquer les points 1), 2), 3) et 4). En effet, dans le contexte de la voie associative **B**, il est raisonnable de supposer que la coordination initiale du *H*-phosphonate sur **L1-100** est facilitée par une densité électronique faible au niveau du palladium, et la vitesse de réaction du complexe **L1-100** devrait donc suivre l'ordre d'électronégativité des halogènes présents dans ce complexe, ce qui correspond à l'observation expérimentale.

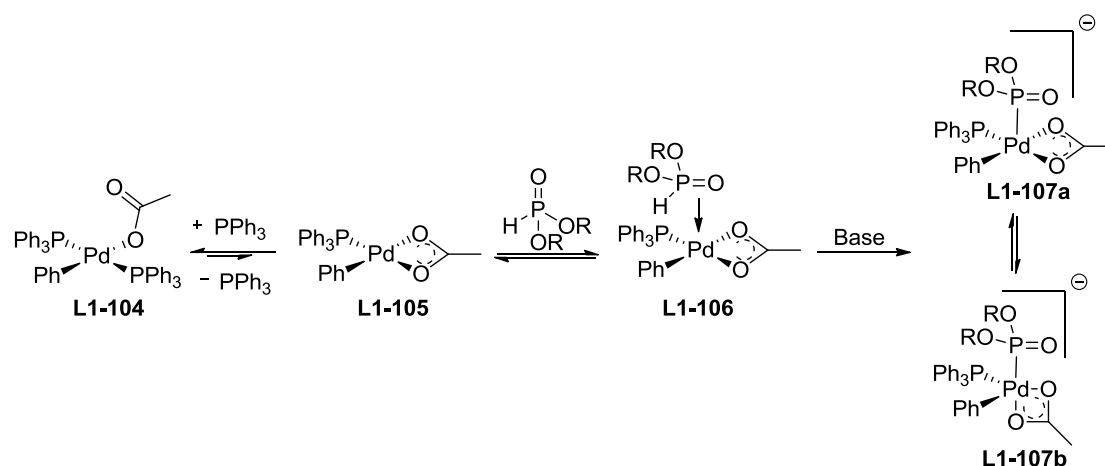
Il ressort donc de l'étude de Stawinski *et al.* que les ligands anioniques X permettent de moduler la densité électronique du complexe **L1-100**, ce qui joue un rôle crucial dans l'échange de ligand de par la nature associative du mécanisme de cette étape, lorsque X = Cl, Br ou I.

Cependant, cette explication reposant sur un argument "électronégatif" ne peut être invoquée pour expliquer l'effet accélérateur observé par les ions acétates (Tableau 2, entrée 7). Ainsi, il est possible qu'un mécanisme différent soit à l'œuvre lorsque X = OAc. Il est notamment connu que les ions acétates peuvent avoir un comportement monodentate, comme dans le

---

<sup>32</sup> a) Flemming, J. P.; Pilon, M. C.; Borbulevitch, O. Y.; Antipin, M. Y.; Grushin, V. V. *Inorg. Chem. Acta* **1998**, 280, 87. b) Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A.; Meyer, G. *Organometallics*, **1995**, 14, 5605.

complexe **L1-104**, ou bidentate comme dans le complexe **L1-105** (Schéma 27). Ce complexe **L1-105**, plus pauvre en électrons que **L1-104**, serait alors plus enclin que **L1-104** à subir un échange de ligand avec  $\text{H-P(O)(OR)}_2$  par voie associative, aboutissant ainsi aux phosphonates de palladium **L1-107a** et **L1-107b**. L'implication de ce mécanisme, lorsque  $\text{X} = \text{OAc}$ , semble confirmée par le fait que la constante de vitesse apparente  $k_{\text{obs}}$  ( $\text{X} = \text{OAc}$ ) diminue lorsque la concentration de  $\text{PPh}_3$  augmente, ce qui n'était pas le cas lorsque  $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ .



En ce qui concerne l'étape d'élimination réductrice à partir de complexes d'arylpalladium(II) phosphonates tels que **L1-108a-h** (Tableau 3), il a été démontré par le groupe de Stockland que ce processus était favorisé par des ligands phosphines bidentates à grand angle de morsure naturel  $\beta_n$ , et qu'il était défavorisé lorsque des groupements électro-attracteurs étaient présent sur le noyau aryle.<sup>33</sup> Ainsi, le complexe **L1-108b** comportant un ligand diphénylphosphinepropane (dppp,  $\beta_n = 91^\circ$ ) se décompose en  $\text{Pd}(0)$  **L1-109** et en phosphonate **L1-110** à une vitesse 110 fois supérieure à celle du complexe **L1-108a** comportant un ligand diphénylphosphineéthane (dppe,  $\beta_n = 85^\circ$ ) (Tableau 3, entrées 1 et 2). De même, le complexe **L1-108h**, dont le noyau aryle comporte un groupement *p*-MeO, se décompose 727 fois plus rapidement que **L1-108a**, dont le noyau aryle comporte un groupement *p*-NO<sub>2</sub> (Tableau 3, entrée 1 et 8). Notons également l'importance considérable de l'encombrement stérique au niveau du noyau aryle, la présence d'un groupement méthyle en position *ortho* plutôt qu'en position *para* diminuant la vitesse de réaction d'un facteur 3 (Tableau 3, entrée 6 et 7).

<sup>33</sup> a) Kohler, M. C.; Grimes, T. V.; Wang, X.; Cundari, T. R.; Stockland, R. A. *Organometallics* **2009**, *28*, 1193. b) Kohler, M. C.; Stockland, R. A.; Rath, N. P. *Organometallics* **2006**, *25*, 5746. c) Stockland, R. A.; Levine, A. M.; Giovine, M. T.; Guzei, I. A.; Cannistra, J. C. *Organometallics* **2004**, *23*, 647. d) Levine, A. M.; Stockland, R. A.; Clark, R.; Guzei, I. *Organometallics* **2002**, *21*, 3278.

Entrée	Complexe	R	Ligand	Vitesse de réaction relative des complexes L1-108
1	L1-108a		dppe	1
2	L1-108b	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	dppp	110
3	L1-108c		dppe	42
4	L1-108d	<i>p</i> -CN	dppp	127
5	L1-108e	H	dppe	91
6	L1-108f	<i>p</i> -Me	dppe	200
7	L1-108g	<i>o</i> -Me	dppe	73
8	L1-108h	<i>p</i> -MeO	dppe	727

Tableau 3

## 2.2.2. Synthèse de phosphonites, d'oxydes de phosphine secondaires et de phosphines

Inspirés par les travaux d'Hirao *et al.*, Xu *et al.* publièrent quelques années plus tard une série d'études démontrant que des conditions expérimentales quasi-identiques à celles d'Hirao pouvaient également être appliquées au couplage croisé des *H*-phosphinates L1-111<sup>34</sup> et des oxydes de phosphines secondaires L1-112 avec des halogénures d'aryle et de vinyle,<sup>35</sup> menant respectivement aux phosphinates L1-113-114 et aux oxydes de phosphines tertiaires L1-115-116 (Schéma 28).

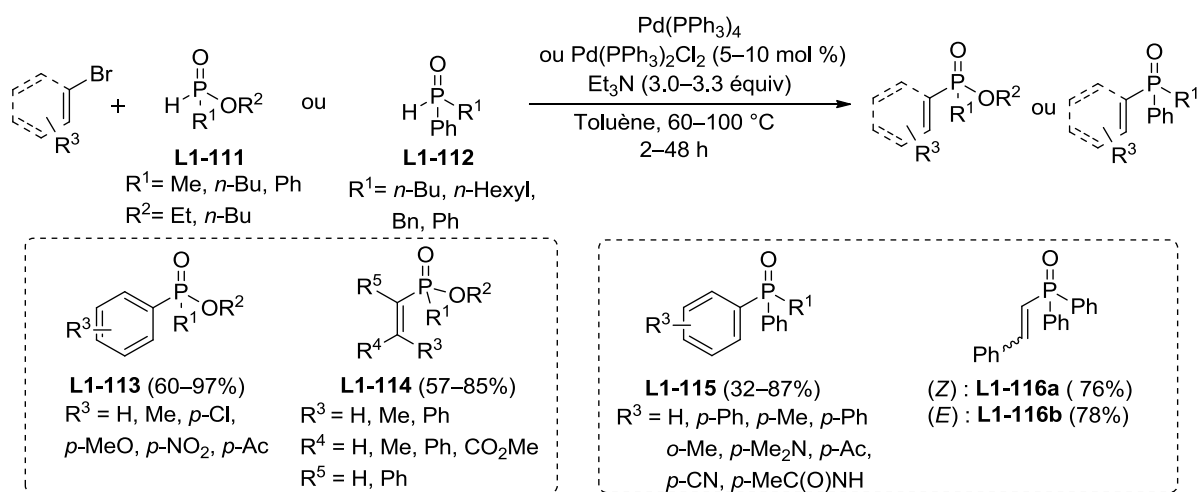


Schéma 28

<sup>34</sup> Xu, Y.; Li, Z.; Xia, J.; Guo, H.; Huang, Y. *Synthesis* **1983**, 37.

<sup>35</sup> a) Xu, Y.; Li, Z.; Xia, J.; Guo, H.; Huang, Y. *Synthesis* **1984**, 781. b) Xu, Y.; Xia, J.; Guo, H. *Synthesis* **1986**, 691.

En 1992, dans le cadre de leurs travaux sur la réactivité des complexes de phosphines-boranes chiraux, Imamoto *et al.* ont décrit pour la première fois l'utilisation de phosphines secondaires dans un couplage croisé pallado-catalysé, celles-ci se trouvant sous leur forme complexée par  $\text{BH}_3$  **L1-117** (Schéma 29). De façon remarquable, le couplage croisé peut être effectué avec rétention ou inversion de la configuration du centre phosphoré en modulant les conditions réactionnelles. Ainsi, en utilisant 5 mol % de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , les deux énantiomères **L1-118a** ou **L1-118b** ont pu être obtenus préférentiellement par simple modification du solvant.

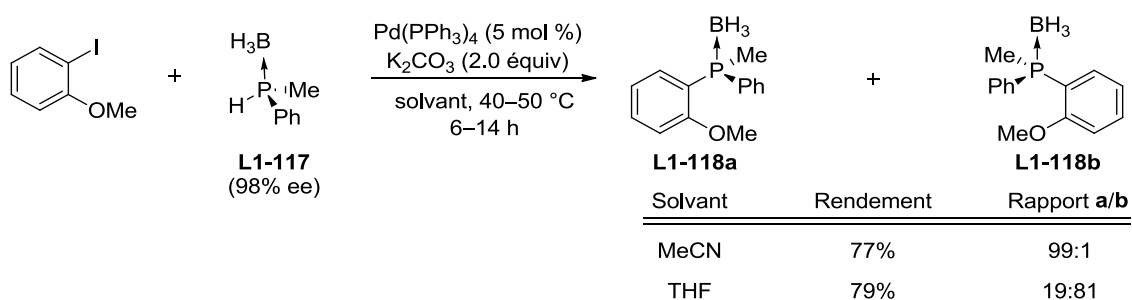


Schéma 29

Afin de rationaliser ce résultat, il a été proposé que cette inversion ou rétention de configuration s'effectue lors de l'étape d'échange de ligands (Schéma 30). Ainsi, dans les solvants polaires tels que MeCN, le complexe de phosphine-borane **L1-117** est déprotoné par  $\text{K}_2\text{CO}_3$  pour donner l'anion **L1-121** avec rétention de configuration, et celui-ci effectue ensuite un échange de ligand sur l'espèce  $\text{Ar-Pd(II)-I}$  **L1-119** précédemment générée par l'addition oxydante de  $\text{Ar-I}$  sur  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$  (Schéma 30, éq 1). Inversement, dans les solvants peu polaires tel que le THF, la déprotonation et l'attaque sur  $\text{Ar-Pd(II)-I}$  se déroulent de façon concertée avec inversion de configuration (Schéma 30, éq 2). Dans les deux cas, une élimination réductrice des espèces **L1-122a** et **L1-122b** mène respectivement aux phosphines **L1-118a** et **L1-118b**, ainsi qu'à une régénération de l'espèce catalytique active.

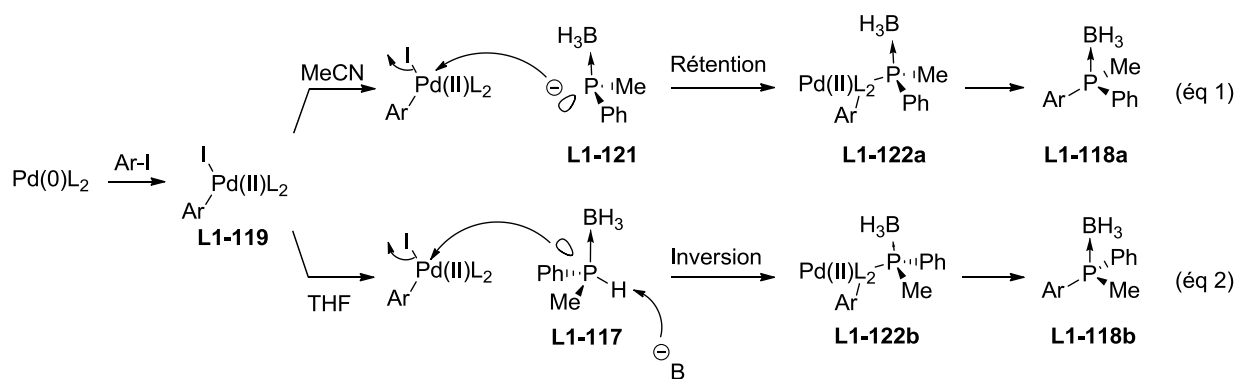
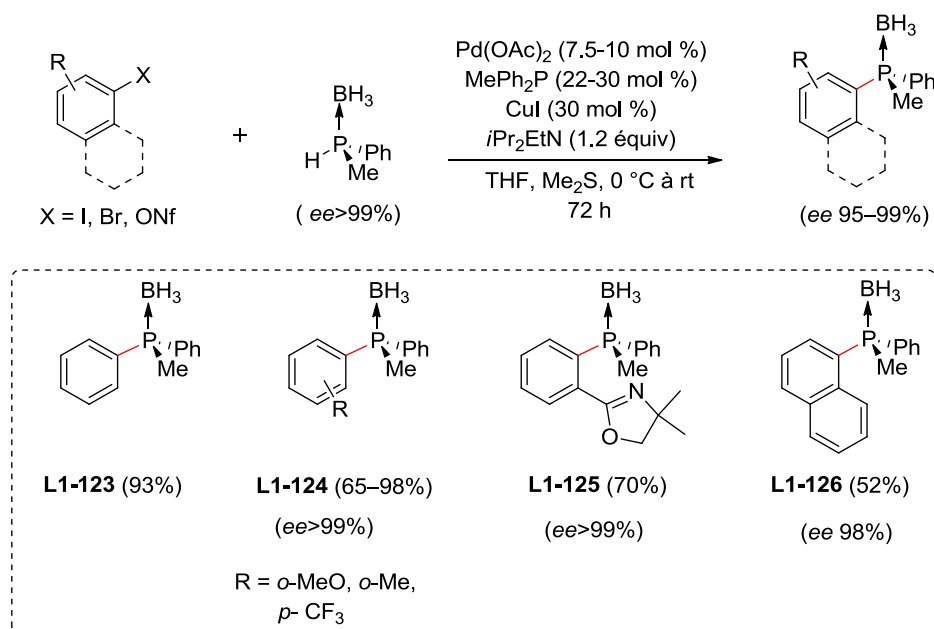


Schéma 30



Une autre caractéristique notable de cette réaction est l'utilisation de conditions réactionnelles douces. Un protocole particulièrement doux a été développé par Livingstone *et al*, qui ont montré qu'en présence d'un co-catalyseur au cuivre, le couplage peut être opéré à basse température (0 °C à rt), avec rétention quasi-complète de la configuration du centre phosphoré, et avec des rendements variant de bons à quantitatifs (Schéma 31).



**Schéma 31**

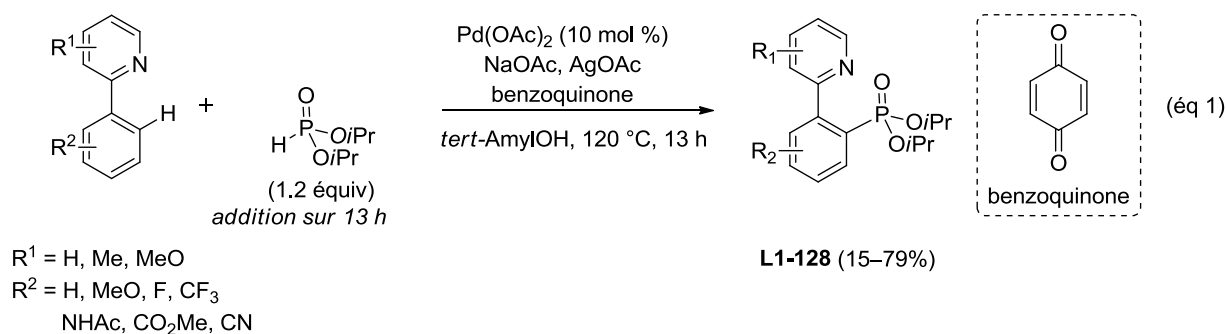
### 2.2.3. Phosphonylation par activation de liaison C-H

Très récemment sont également apparus des protocoles permettant la phosphonylation intermoléculaire de cycles aromatiques par activation de liaisons C-H catalysée par le palladium. Ces deux protocoles ont été rapportés indépendamment par le groupe de Yu (Schéma 32, éq 1)<sup>36</sup> et de Murakami (Schéma 32, éq 2),<sup>37</sup> et présentent tous deux des caractéristiques extrêmement similaires, à savoir: 1) L'utilisation du catalyseur  $\text{Pd(OAc)}_2$ ; 2) une base inorganique ( $\text{NaOAc}$  vs.  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ); 3)  $\text{AgOAc}$  en tant que réoxydant; 4) un ligand oléfinique pauvre en électrons (benzoquinone vs. *N*-méthylmaleimide (NMMI)); 5) un solvant alcoolique encombré (*tert*-AmylOH vs. *tert*-BuOH); et 6) un groupement directeur pyridine.

<sup>36</sup> Feng, C.-G.; Ye, M.; Xiao, K.-J.; Li, S.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9322.

<sup>37</sup> Li, C.; Yano, T.; Ishida, N.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9801.

Yu *et al.*



Murakami *et al.*

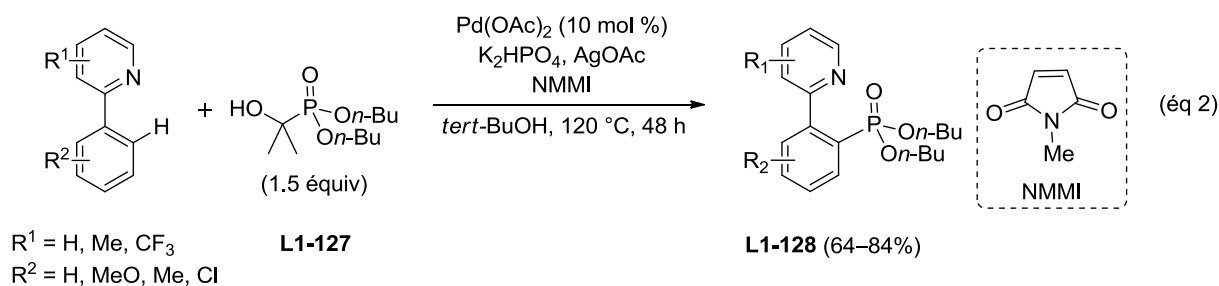


Schéma 32

La principale différence entre les deux protocoles provient de la méthode choisie par les auteurs pour éviter la désactivation du catalyseur par le partenaire organophosphoré. Il est en effet connu que les *H*-phosponyles peuvent empoisonner les systèmes catalytiques au palladium(II) en formant les espèces **L1-129** (Schéma 33).

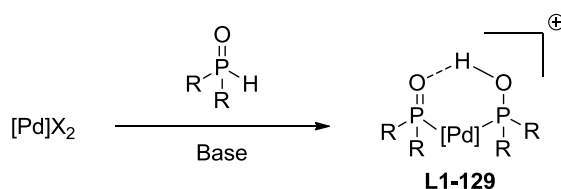


Schéma 33

Ainsi, dans le protocole publié par Yu *et al.*, le *H*-phosponate est ajouté goutte-à-goutte sur une période de 13 h, tandis que Murakami *et al.* utilisent l'espèce phosphorée **L1-127**, qui permet de générer lentement le *H*-phosponate correspondant après élimination d'une molécule d'acétone.

Les études mécanistiques réalisées par ces deux groupes ont conduit à la proposition d'un même cycle catalytique commençant par l'étape d'activation de la liaison C-H située en  $\alpha$  du groupement pyridine pour générer le palladacycle **L1-130** (Schéma 34). Un déplacement de

ligand par le *H*-phosphonate suivi d'une élimination réductrice mène à la génération de palladium(0) ainsi qu'au phosphonate **L1-128**. La réoxydation du palladium(0) par AgOAc permet de boucler le cycle catalytique. Après isolement et caractérisation du palladacycle **L1-131**, Murakami *et al.* ont démontré que le NMMI était nécessaire à l'étape d'élimination réductrice, et que la benzoquinone produisait le même effet. Les auteurs proposent que ces composés se coordinent au palladium(II), ce qui a pour effet d'appauvrir le centre métallique en électrons, et donc de promouvoir l'élimination réductrice.

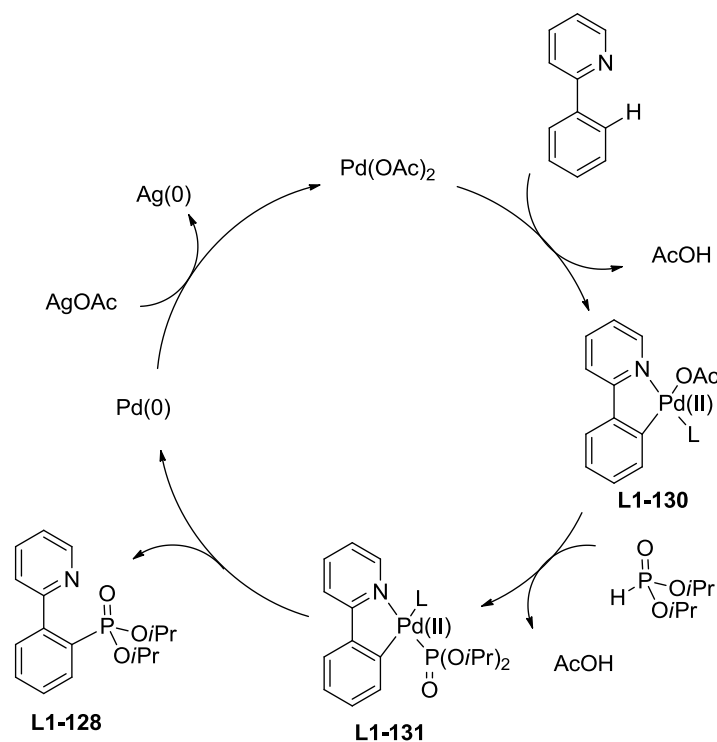


Schéma 34

### 2.3. Catalyse au cuivre

Comparé au nickel et au palladium, peu de couplages croisés catalysés au cuivre pour la création de liaisons C(sp<sup>2</sup>)-P ont été rapportés.<sup>38</sup> Les premiers exemples sont relativement récents et remontent à 2003, où les groupes de Buchwald<sup>39</sup> (Tableau 1, entrée 1) et de

<sup>38</sup> Pour un aperçu historique complet sur les couplages croisés catalysés au cuivre pour la synthèse de liaisons C-P, voir: Zhang, H.; Zhang, X.-Y.; Dong, D.-Q.; Wang, Z.-L. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 52824.

<sup>39</sup> Gelman, D.; Jiang, L.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2315.

Venkataraman<sup>40</sup> (Tableau 1, entrée 2) ont décrit indépendamment le couplage de phosphines secondaires en présence d'une quantité catalytique de CuI. Ces deux couplages ne diffèrent que par l'usage d'un ligand diamine dans le protocole proposé par Buchwald, ce qui permet aux auteurs de réaliser le couplage d'iodures d'aryle portant des groupements complexants. Des conditions similaires ont par la suite été appliquées à différents partenaires carbonés (bromures d'aryle,<sup>41</sup> acides boroniques,<sup>42</sup> sels d'iodoniums<sup>43</sup>) et phosphorylés (phosphites, *H*-phosphinates, *H*-phosphonates, oxydes de phosphines secondaires) (Tableau 4).

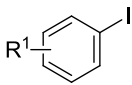
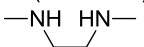
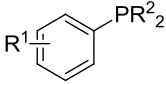
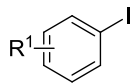
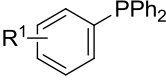
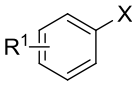

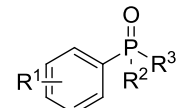
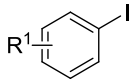
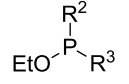
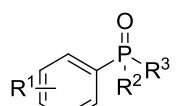
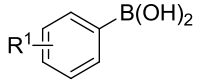
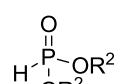
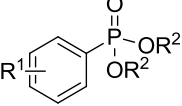
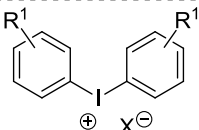

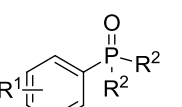
---

<sup>40</sup> Allen, D. W.; Venkataraman, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4590.

<sup>41</sup> Huang, C.; Tang, X.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5020.

<sup>42</sup> Zhuang, R. R.; Xu, J.; Cai, Z. S.; Tang, G.; Fang M. J.; Zhao, Y. F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2110.

<sup>43</sup> Xu, J.; Zhang, P. B.; Gao, Y. Z.; Chen, Y. Y.; Tang G.; Zhao, Y. F. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8176.

Entrée	Partenaire Carboné	Partenaire Phosphorylé	Conditions	Produits (Rendements)
1	 $R^1 = \text{H, } o\text{-Br, } p\text{-Br, } o\text{-Ph, } o\text{-MeO, } o\text{-NH}_2, p\text{-NH}_2, p\text{-CO}_2\text{Me, } p\text{-CN}$	$\text{H}-\text{PR}^2_2$ $R^2 = \text{Ph, Tol, Cy, } i\text{-Bu}$	Cul (5.0 mol %)  (20–35 mol %) Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Toluène 110 °C, 9–24 h	 <b>L1-132</b> (70–91%)
2	 $R^1 = \text{H, } o\text{-, } p\text{-Me, } o\text{-MeO, } p\text{-CO}_2\text{Me, } p\text{-C(O)Me}$	$\text{H}-\text{PPh}_2$	Cul (5–10 mol %) Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> Toluène, 110 °C 18–24 h	 <b>L1-133</b> (67–83%)
3	 $X = \text{I, Br}$ $R^1 = \text{H, } p\text{-NO}_2, p\text{-Me, } p\text{-Br, } p\text{-Cl}$	 $R^2, R^3 = \text{aryl, alkoxy}$	Cul (10–15 mol %) Proline (40 mol %) Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> Toluène, 110 °C	 <b>L1-134</b> $X = \text{I}$ (66–91%) $X = \text{Br}$ (31–47%)
4	 $R^1 = \text{H, } p\text{-OMe, } p\text{-OH, } p\text{-Me, } p\text{-NO}_2, p\text{-C(O)Me, } p\text{-CN, } p\text{-Br, } p\text{-Cl, } p\text{-F}$	 $R^2, R^3 = \text{Ph, OEt}$	Cul (10 mol %) Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> Toluène, 110 °C	 <b>L1-135</b> (62–90%)
5	 $R^1 = \text{H, } p\text{-OMe, } p\text{-Me, } o\text{-Me, } m\text{-NO}_2, p\text{-C(O)Me, } p\text{-CN, } p\text{-CF}_3, p\text{-F}$	 $R^2 = \text{Me, Et, } i\text{Pr, Bn}$	Cu <sub>2</sub> O (5 mol %) 1,10-phénantroline (10 mol %) <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt, MeCN, rt	 <b>L1-136</b> (54–96%)
6	 $R^1 = \text{H, } p\text{-F, } p\text{-Br, } 2,4,6\text{-Me, } p\text{-OMe, } m\text{-NO}_2, m\text{-CO}_2\text{H}$ $X = \text{OTf, BF}_4, \text{Br}$	 $R^2 = \text{Aryl, alkyl, alkoxy}$	CuCl (5 mol %) Et <sub>3</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt	 <b>L1-137</b> (70–98%)

**Tableau 4**

De par la complexité de la chimie du cuivre et de par la nouveauté de ces réactions, l'aspect mécanistiques des couplages croisés catalysés par les sels de cuivre pour la création de liaisons C(sp<sup>2</sup>)-P reste largement inexploré. Au vu de la grande variété structurale possible au niveau des partenaires du couplage, il semble néanmoins douteux qu'un mécanisme unique puisse intervenir au cours de ces réactions de couplage.

### 3. Contexte de l'étude et objectifs

#### 3.1. Composés organophosphorés: Activités biologiques, modes d'actions et relations bioisostériques

Les composés organophosphorés (*i.e.* contenant au moins une liaison carbone-phosphore) sont des produits ayant de nombreuses applications en agrochimie et en médecine,<sup>44</sup> mais également dans le domaine des matériaux et en chimie de synthèse en tant que ligands de métaux de transition,<sup>45</sup> photoinitiateurs<sup>46</sup> ou retardateurs de flammes.<sup>47</sup> Ils sont également plus sinistrement connus pour être des gaz de combat d'une extrême efficacité.<sup>48</sup>

Dans le domaine phytosanitaire, les composés organophosphorés présentent typiquement des activités insecticides comme l'EPN, le dyfonate ou le trichlorfon, mais également des activités herbicides comme le clacyfos, le glyphosate et ses dérivés, ou la fosamine (Schéma 35).

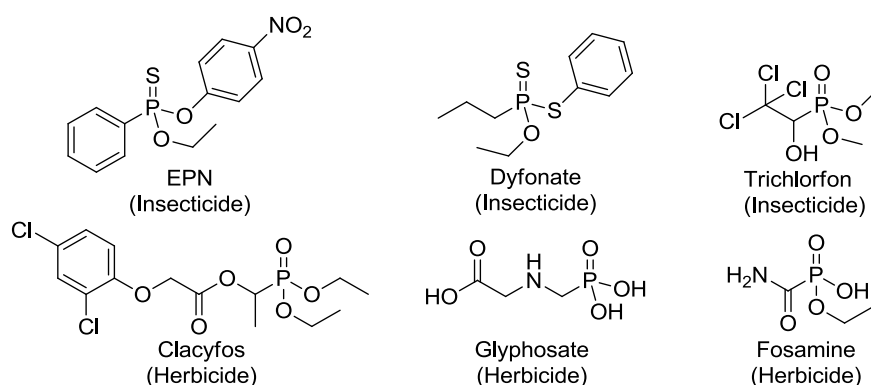


Schéma 35

Le mode d'action de ces composés organophosphorés est intimement lié à leur structure et ils peuvent interagir avec de nombreux récepteurs biologiques, aussi bien chez les insectes que chez les mammifères ou les plantes. Cependant, le mode d'action le plus courant et le plus étudié des organophosphorés et les phosphates (ces derniers ne possédant par de liaisons C-P,

<sup>44</sup> a) Boyne, M.; Stratton, C.; Johson, F.; Tonge, P.; *ACS Chem. Biol.* **2006**, *1*, 43. b) Magedov, I. V.; Manpadi, M.; Van Slambrouk, S.; Steelant, W. F. A.; Rozhkova, E.; Przhivalskii, N. M.; Rogelj, S.; Kornienko, M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5183. c) Rovnyak, G. C.; Millonig, R. C.; Schwartz, J.; Shu., V. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1492. d) Ozdemir, Z.; Kandilici, B.; Gumusel, B.; Calis, U.; Bilgin, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 373. e) Palaska, E.; Aytemir, M.; Uzbay, I. T.; Erol, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 539. f) Sener, A.; Kasimogullari, R.; Sener, M. K.; Mattes, J. F.; Mihan, B.; Tosi, T.; Mondoro, D.; McCaleb, M. L. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3920.

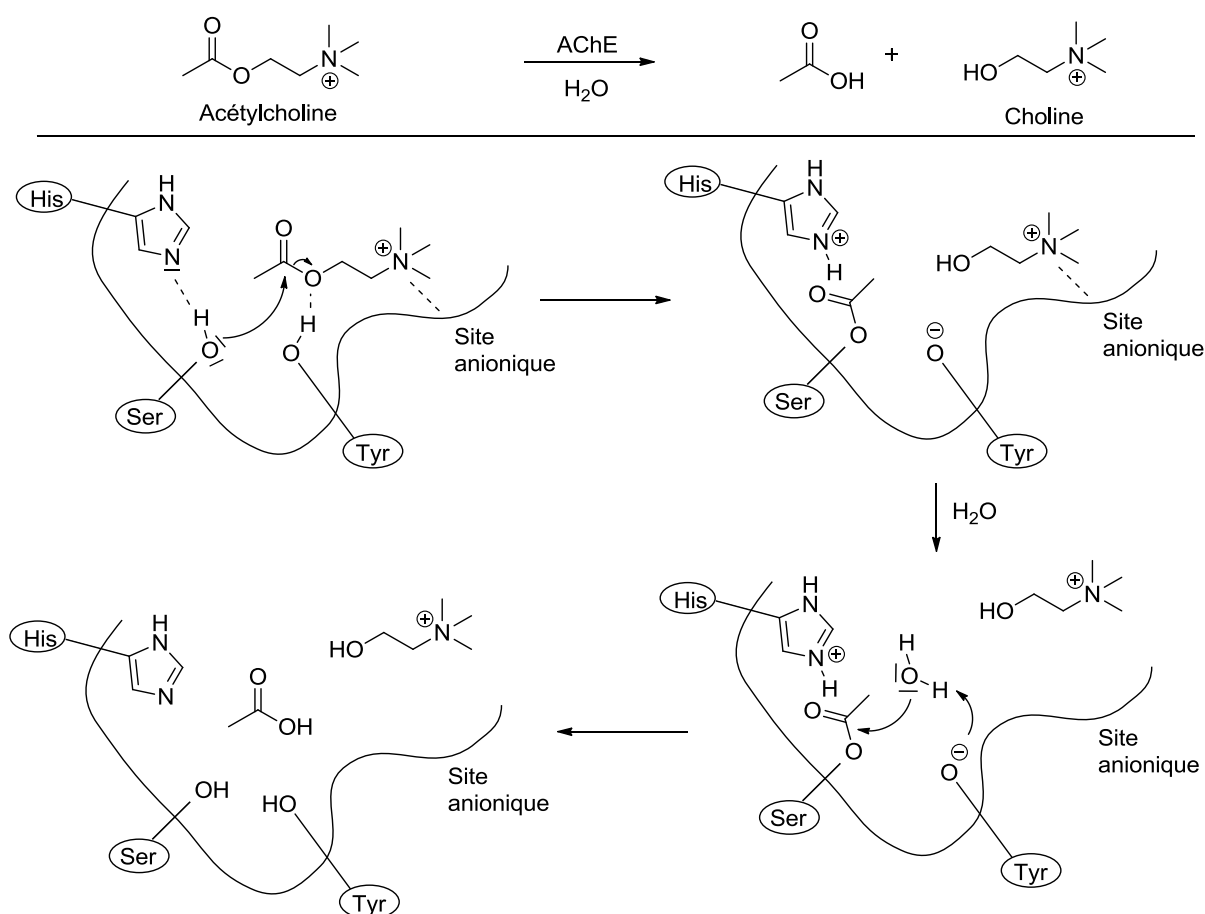
<sup>45</sup> *Phosphorus(III) ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*; Kamer, P. C. J.; Van Leeuwen, P. W. N. M., Eds.; John Wiley and Sons, Ltd.: Pondicherry, 2012.

<sup>46</sup> Macarie, L.; Petrean, A.; Ilia, G.; Iliescu, S.; Popa, A.; Abadie, M. J. M. *J. Polym. Res.* **2005**, *12*, 331.

<sup>47</sup> Van der Veen, I.; De Boer, J. *Chemosphere* 2012, *88*, 1119.

<sup>48</sup> *A FOA briefing book on chemical weapons: threat, effects, and protection*. Ivarsson, U.; Nilsson, H.; Santesson, J.; Eds.; National Defense Research Establishment: Umeå, 1992.

et ne faisant donc pas partie des organophosphorés au sens strict du terme) est l'inhibition de l'enzyme acétylcholinestérase (AChE). Cette enzyme est présente dans un grand nombre d'animaux, tels que les mammifères, les oiseaux, les poissons, les reptiles et les insectes. Elle est responsable de la dégradation rapide d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine (ACh), en choline et en acide acétique. Le mécanisme le plus couramment accepté est représenté dans le Schéma 36. L'ACh est attirée dans le site actif par interaction électrostatique entre le résidu positivement chargé de l'ACh et un site anionique de l'enzyme. L'ACh est déacétylée ultérieurement par une triade catalytique His/Ser/Tyr pour générer la choline et l'enzyme acétylé. La déacétylation de l'enzyme s'effectue rapidement par l'action d'une molécule d'eau et le site catalytique de l'enzyme est régénéré.<sup>49</sup>

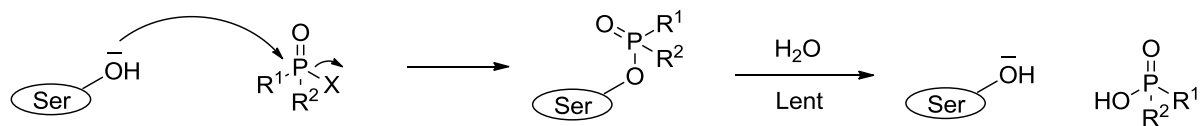


**Schéma 36**

Dans le cas d'un composé organophosphoré possédant un groupe partant X, le site actif de l'AChE est phosphorylé d'une façon analogue à l'étape d'acylation, ce qui empêche la régénération rapide de l'enzyme (Schéma 37). Une accumulation d'ACh a donc lieu au niveau des récepteurs synaptiques, ce qui provoque rapidement une paralysie neuromusculaire dans

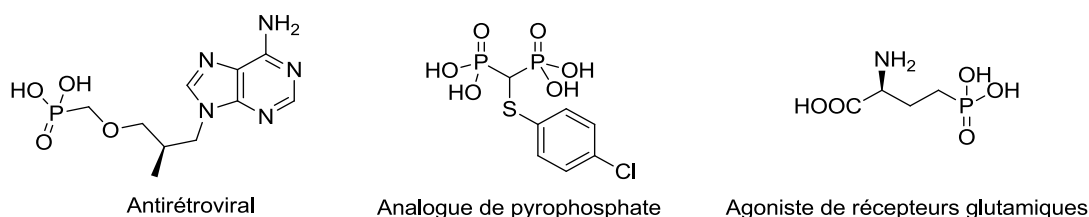
<sup>49</sup> Fukuto, T. R. *Environ. Health Persp.* **1990**, 87, 245.

tout le corps (*i.e.* une contraction musculaire continue) et à terme, la mort. Il s'agit du mode d'action primaire de la plupart des pesticides organophosphorés ainsi que des gaz de combat de type innervant (agents G, agents V, agents Novichok).



**Schéma 37**

On retrouve également des composés organophosphorés en tant qu'antirétroviraux pour le traitement du VIH<sup>50</sup> ou de l'hépatite C,<sup>51</sup> en tant qu'analogues du pyrophosphate pour le traitement de l'ostéoporose,<sup>52</sup> ou encore en tant que mime du glutamate pour le traitement de diverses maladies neurologiques comme la schizophrénie ou la maladie de Parkinson (Schéma 38).<sup>53</sup> Dans ces composés, le groupement organophosphoré se comporte comme un bioisostère de phosphate, d'acide carboxylique, ou encore d'alcool tertiaire, leur conférant ainsi leur activité biologique.<sup>54</sup>



**Schéma 38**

<sup>50</sup> Fung, H. B.; Stone, E. A.; Piacenti, F. *J. Clin. Ther.* **2002**, *24*, 1515.

<sup>51</sup> Sheng, X. C.; Casarez, A.; Cai, R.; Clarke, M.O.; Chen, X.; Cho, A.; Delaney, W.E., IV.; Doerffler, E.; Ji, M.; Mertzman, M.; Pakdaman, R.; Pyun, H.-J.; Rowe, T.; Wu, Q.; Xu, J.; Kim, C.U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1394.

<sup>52</sup> Murakami, H.; Takahashi, N.; Tanaka, S.; Nakamura, I.; Udagawa, N.; Nakajo, S.; Nakaya, K.; Abe, M.; Yuda, Y.; Konno, F.; Barbier, A.; Suda, T. *Bone* **1997**, *20*, 399.

<sup>53</sup> Selvam, C.; Goudet, C.; Oueslati, N.; Pin, J.-P.; Acher, F. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4656.

<sup>54</sup> Virieux, D.; Volle, J.-N.; Bakalara, N.; Pirat, J.-L. Synthesis and Biological Applications of Phosphinates and Derivatives. In *Top. Curr. Chem.*; Montchamp, J.-L. Ed.; Springer International Publishing: Switzerland, 2015; Vol. 360, pp 39-114.



## 3.2. Le cas particulier des phosphonylpyrazoles

Comme nous l'avons déjà souligné dans la première partie, les pyrazoles sont des hétérocycles omniprésents dans les industries agrochimique et pharmaceutique. De par les propriétés régulatrices du phosphore dans de nombreux processus biologiques, les pyrazoles phosphonylés ont donc été l'objet d'une certaine attention, et leur structure peut être retrouvée dans 4 brevets, où ils sont décrits en tant qu'agents phytosanitaire (Schéma 39).<sup>55</sup>

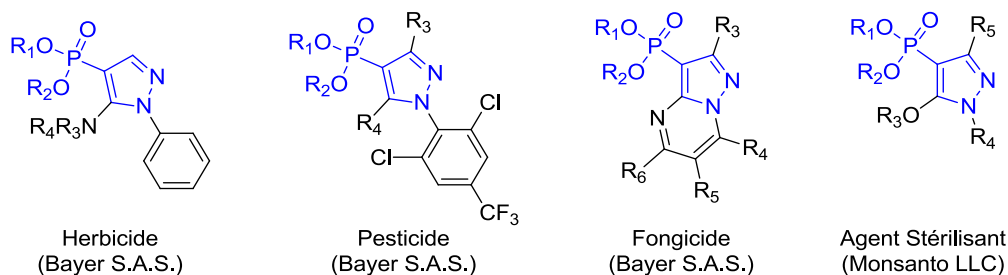


Schéma 39

D'un point de vue synthétique, trois voies d'accès principales au noyau phosphonylpyrazole peuvent être distinguées:<sup>56</sup> 1) La cycloaddition [3+2] de précurseurs phosphorés; 2) La cyclisation de précurseurs phosphorés; 3) La phosphonylation du noyau pyrazole.

### 3.2.1. Cycloaddition [3+2]

#### 3.2.1.1. Dipolarophile phosphonylé

Le premier exemple de cycloaddition 1,3-dipolaire permettant d'accéder au motif phosphonylpyrazole a été rapporté par Sanders et Simpson en 1963 dans le cadre d'une étude sur la réactivité des esters de l'acide éthylnylphosphonique. Ces auteurs décrivent la réaction d'un alcyne terminal phosphonylé avec un large excès de diazométhane pour donner le pyrazole méthylé **L1-138** avec un rendement modeste de 28% (Tableau 5, entrée 1).<sup>57</sup> Cette réaction entre des alcynes et des composés diazo a par la suite été appliquée avec plus de succès, bien que de façon sporadique et peu exemplifiée, à divers alcynes phosphonylés tels

<sup>55</sup> a) Schallner, O.; Gehring, R.; Klauke, E.; Stetter, J.; Wroblowsky, H.-J.; Schmidt, R. R.; Stande, H.-J. *Herbizide Mittel auf Basis von Pyrazolderivaten*, DE Pat. 3402308, January 24, 1984. b) Döller, U.; Maier, M.; Kuhlmann, A.; Jans, D.; Michailovich, P. A.; Pavlovich, M. A.; Nikolaevich, K. G. *4-Phosphonylpyrazoles for Pesticidal Uses*, PCT Int. Appl. WO 082917, September 9, 2005. c) Gebauer, O.; Gayer, H.; Heinemann, S.; Hillebrand, S.; Elbe, H.-L.; Ebbert, R.; Wachendorff-Neumann, Dahmen, P.; Kuck, K.-H. *Pyrazolopyrimidines* U.S. Pat. 0187224, August 25, 2005. d) Miller, P.; Curtis, J. M.; Molyneaux, J. M.; Owen, T. J. *Production of Phosphonopyrazoles* PCT. Int. Appl. WO 046229, August 10, 2000.

<sup>56</sup> Pour une revue récente, voir: E. Ali, T.; M. Abdel-Kariem, S. *Heterocycles* **2012**, 85, 2073.

<sup>57</sup> Saunders, B. C.; Simpson, P. *J. Chem. Soc.* **1963**, 3351.

que l'oxyde d'éthynyldiphénylphosphine (Tableau 5, entrée 2),<sup>58</sup> l'acétylènephosphonate de tétraméthyle (Tableau 5, entrée 3),<sup>59</sup> ou des perfluoroalkynephosphonates (Tableau 5, entrée 4), et les produits de cycloaddition [3+2] correspondants **L1-139-141** ont été obtenus avec de bons rendements.<sup>60</sup> Des alcènes possédant un **groupe partant** ont également été utilisés comme partenaires dipolarophiles, et la réaction d'aromatisation peut être spontanée (Tableau 5, entrée 6),<sup>61</sup> ou provoquée par des bases (Tableau 5, entrée 5)<sup>62</sup> ou des acides (Tableau 5, entrée 7).<sup>63</sup> Notons que les sydnones sont également des 1,3-dipôles pouvant être impliqués dans cette réaction de cycloaddition, bien que les rendements obtenus soient modestes (Tableau 5, entrée 8).<sup>64</sup>

---

<sup>58</sup> a) Slobodyanyuk, E. Y.; Artamonov, O. S.; Shishkin, O. V.; Mykhailiuk, P. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2487.  
b) Mykhailiuk, P. K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 16.

<sup>59</sup> Seyferth, D.; Paetsch, J. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1483.

<sup>60</sup> Shen, Y.; Zheng, J.; Xin, Y.; Lin, Y.; Qi, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 997.

<sup>61</sup> Midura, W. H.; Krysiak, J. A.; Mikolajczyk, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14791.

<sup>62</sup> Minami, T.; Tokumasu, S.; Mimasu, R.; Hirao, I. *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 1099.

<sup>63</sup> Goulioukina, N. S.; Makukhin, N. N.; Beletskaya, I. P. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9535.

<sup>64</sup> Gonzalez-Nogal, A. M.; Cuadrado, P.; Sarmentero, M. A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9610.

Entrée	Dipolarophile	Dipôle	Réaromatisation	Produits (Rendements)
1		CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	Spontanée	 L1-138 (28%)
2		R-CH=N <sub>2</sub> R = CF <sub>3</sub> , C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	Spontanée	 L1-139 (95–99%)
3		CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	Spontanée	 L1-140 (95%)
4		EtO <sub>2</sub> C-CH=N <sub>2</sub>	Spontanée	 L1-141a (75%)    L1-141b (14%)
5		CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	NaH	 L1-142a : X = SO <sub>2</sub> Me (83%) L1-142b : X = CN (33%)
6		R-CH=N <sub>2</sub> R = H, CO <sub>2</sub> Et	Spontanée	 L1-143 (90–100%)
7		R-CH=N <sub>2</sub> R = H, Me, Ph	MeOH TMS-Cl (cat.)	 L1-144a : R = H (61%) L1-144b : R = Me (37%) L1-144c : R = Ph (93%)
8			Spontanée	 L1-145a (42%)    L1-145b (11%)

Tableau 5

### 3.2.1.2. Dipôle 1,3 Phosphonylé

Bien que le réactif de Seyferth-Gilbert  $\text{N}_2\text{CHP}(\text{O})(\text{OMe})_2$  ait été découvert en 1971,<sup>65</sup> il semblerait que ce réactif n'ait jamais été directement utilisé avec succès dans la synthèse de pyrazole par cycloaddition [3+2] sur des alcynes. Notons cependant que des exemples de cycloaddition de diazophosphonates  $\alpha,\alpha$ -substitués **L1-146** sur des dipolarophiles existent, mais que les *3H*-pyrazoles **L1-147** ainsi générés sont instables, et ne permettent généralement pas d'accéder aux phosphonylpyrazoles, comme illustré dans le Schéma 40.<sup>66</sup>

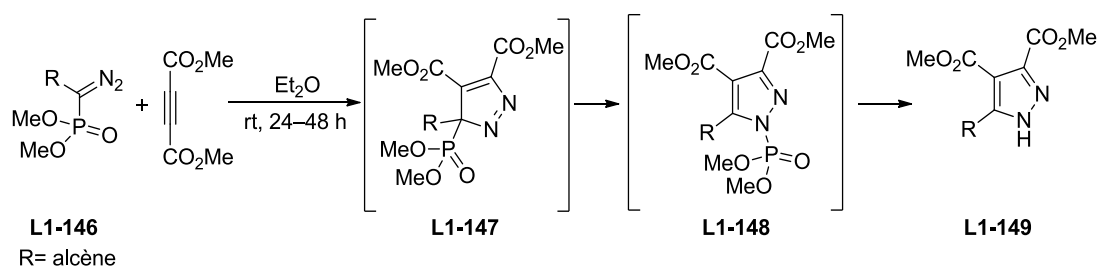


Schéma 40

Cependant, le groupe de Namboothiri a récemment proposé l'utilisation du réactif d'Ohira-Bestman **L1-150** comme précurseur du réactif de Seyfert-Gilbert **L1-151**, celui-ci étant ensuite capturé *in situ* par des nitroalcènes **L1-152** (Schéma 41).<sup>67</sup> Le cycloadduit **L1-153** ainsi engendré subit ensuite une élimination de  $\text{HNO}_2$ , pour mener aux pyrazoles **L1-154** avec des rendements remarquablement homogènes allant de 53% à 68%. Des nitroalcènes mono- ou *bis*-substitués par des groupements électro-donneurs comme électro-accepteurs sont tolérés.

<sup>65</sup> Seyferth, D.; Marmor, R. D.; Hilbert, P. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379.

<sup>66</sup> Theis, W.; Regitz, M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2625.

<sup>67</sup> Muruganatham, R.; Mobin, S. M.; Namboothiri, I. N. *N. Org. Lett.* **2007**, *9*, 1125. b) Muruganatham, R.; Namboothiri, I. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2197.

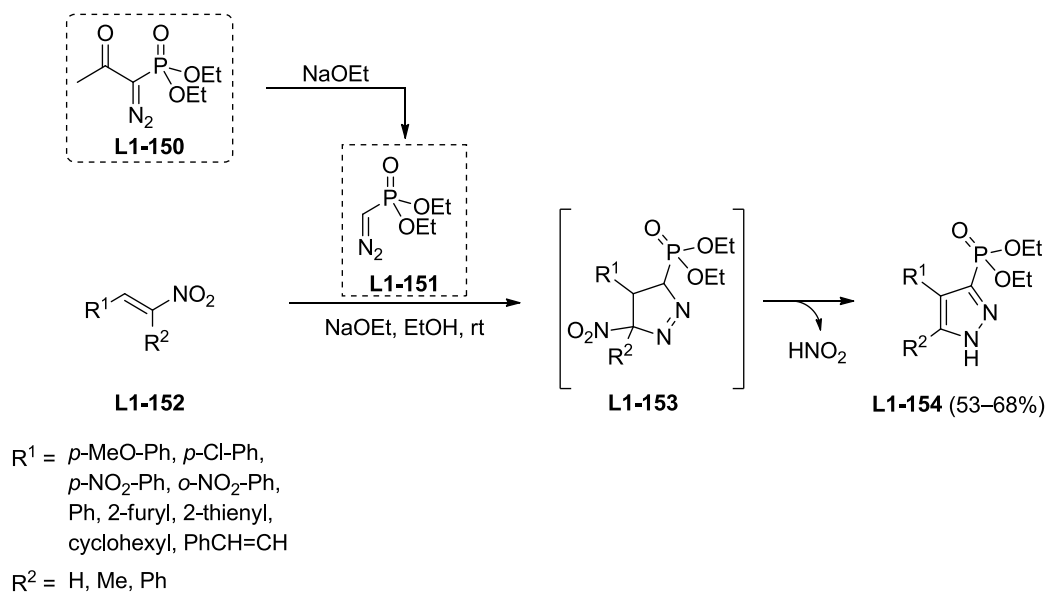


Schéma 41

Dans une extension de cette méthode, Namboothiri *et al.* proposèrent un protocole séquentiel permettant d'accéder aux phosphonylpyrazoles **L1-157** à partir des aldéhydes aromatiques **L1-155** (Schéma 42).<sup>68</sup> Soulignons l'importance de CuI, utilisé en quantité catalytique lors de la deuxième étape, sans lequel l'alcyne intermédiaire **L1-156** reste inerte. Notons également que la fourchette basse des rendements correspond aux aldéhydes riches en électrons, ou présentant un encombrement stérique en position *ortho* de l'aldéhyde.

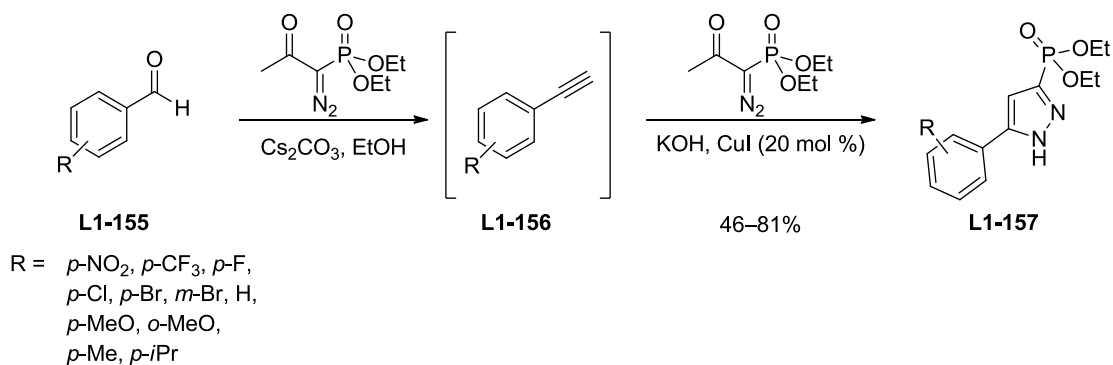


Schéma 42

Inspirés par ces travaux, Smietana et Vasseur ont récemment décrit un protocole monotope multi-composant mettant en jeu un aldéhyde **L1-158**, un nitrile **L1-159**, et le réactif d'Ohira-Bestmann (Schéma 43).<sup>69</sup> L'aldéhyde **L1-158** subit initialement une condensation de type Knoevenagel pour générer l'alcène activé **L1-160**, qui réagit ensuite avec le réactif de Seyfert-Gilbert engendré *in situ*, donnant ainsi la pyrazoline **L1-161**. Une élimination ultérieure de

<sup>68</sup> Kumar, R.; Verma, D.; Mobin, S. M.; Namboothiri, I. N. N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4070.

<sup>69</sup> Mohanan, K.; Martin, A. R.; Toupet, L.; Smietana, M.; Vasseur, J.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3196.

HCN suivie d'une prototropie mènent au pyrazole **L1-162**. D'excellents rendements sont obtenus indépendamment de la substitution de l'aldéhyde ou de la nature du dérivé nitrile.

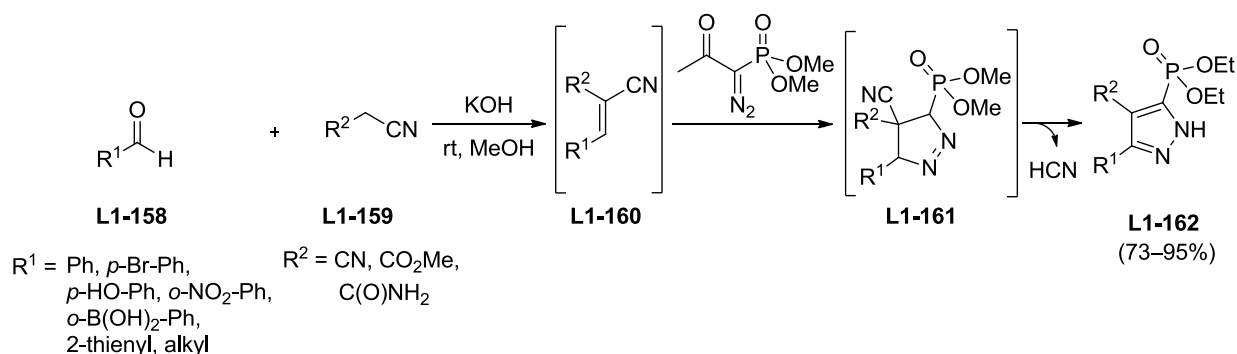


Schéma 43

Divers protocoles dérivés des travaux de Smietana *et al.* et de Namboothiri *et al.* ont également été publiés, complétant ainsi le champ d'application de cette méthode.<sup>70</sup> Il est néanmoins nécessaire de souligner que même si ces protocoles basés sur l'utilisation du réactif de Ohira-Bestmann permettent d'accéder à des phosphonylpyrazoles présentant des substituants très divers sur le noyau pyrazole, aucune diversité ou post-fonctionnalisation au niveau du substituant phosphonylé n'ont été proposées.

### 3.2.2. Cyclisation de précurseurs phosphonylés

La majorité des protocoles de cyclisation permettant d'accéder à des pyrazoles phosphonylés mettent en jeu une hydrazine R-NHNH<sub>2</sub> ainsi qu'un **électrophile  $\alpha,\beta$ -fonctionnalisé** possédant un **groupe partant** (Tableau 6). Lorsque l'électrophile  $\alpha,\beta$ -fonctionnalisé est un dérivé de type acrylonitrile, des 5-amino-phosphonylpyrazoles peuvent être synthétisés (Tableau 6, entrées 1–4).<sup>71</sup> Il s'agit de la voie d'accès préférentielle pour accéder à ce type de substrat.

<sup>70</sup> a) Ahamad, S.; Gupta, A. K.; Kant, R.; Mohanan, K. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1492. b) Martin, A. R.; Mohanan, K.; Toupet, L.; Vasseur, J.-J.; Smietana, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3184. c) Pramanik, M. M. D.; Kant, R.; Rastogi, N. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5214.

<sup>71</sup> a) Neidlein, R.; Eichinger, T. *Helv. Chem. Acta.* **1992**, *75*, 124–136. b) Lu, R.; Yang, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5201. c) Krug, H. G.; Neidlein, R.; Boese, R.; Kramer, W. *Heterocycles* **1995**, *41*, 721. d) Issleib, K.; Schmidt, H. *Z. anorg. allg. Chem.* **1979**, *459*, 131.

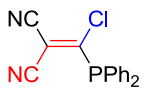
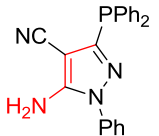
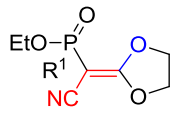
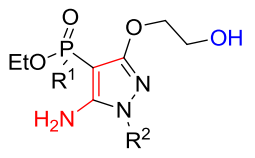
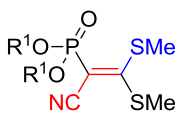
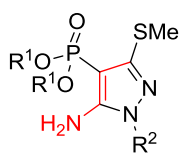
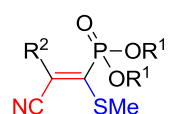
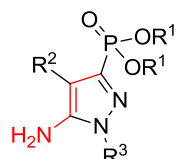
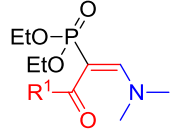
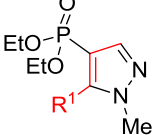
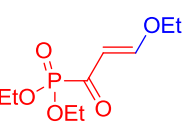
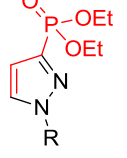
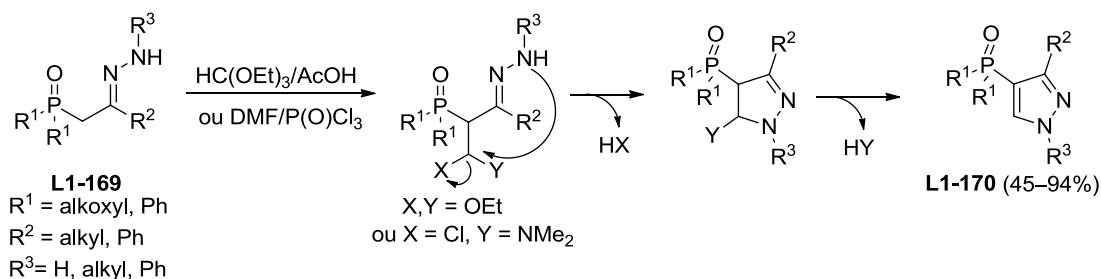
Entrée	Electrophiles	Hydrazine	Produits (Rendements)
1		Ph-NHNH <sub>2</sub>	 L1-163 (Rdts non rapportés)
2	 R <sup>1</sup> = OEt, Me, Ph	R <sup>2</sup> -NHNH <sub>2</sub> R <sup>2</sup> = H, Me, <i>tert</i> -Bu, Ph	 L1-164 (48–69%)
3	 R <sup>1</sup> = Alkyl	R <sup>2</sup> -NHNH <sub>2</sub> R <sup>2</sup> = H, Ph, pyridin-2-yl, 6-chloro-pyridine-2-yl, pyrazin-2-yl, 6-chloropyridazin-3-yl	 L1-165 (72–91%)
4	 R <sup>1</sup> = Et, <i>i</i> Pr R <sup>2</sup> = CN, CO <sub>2</sub> Et	R <sup>3</sup> -NHNH <sub>2</sub> R <sup>3</sup> = H, Ph	 L1-166 (89–95%)
5	 R <sup>1</sup> = H, Me	Me-NHNH <sub>2</sub>	 L1-167a : R <sup>1</sup> = H (65%) L1-167b : R <sup>1</sup> = Me (18%)
6		R-NHNH <sub>2</sub> R = H, Me, Ph, <i>p</i> -Tol	 L1-168 (26–41%)

Tableau 6

La cyclisation des  $\beta$ -hydrazonométhylphosphonyles **L1-169** induite par un réactif de formylation, tel que HC(OEt)<sub>3</sub> ou DMF/P(O)Cl<sub>3</sub> représente également un protocole typique pour accéder aux 4-phosphonylpyrazoles **L1-170** (Schéma 44).<sup>72</sup>

<sup>72</sup> a) Akacha, A.; Ayed, N.; Bacchar, B.; Charrier, C. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1988**, *40*, 63. b) Hassen, Z.; Akacha, A. B.; Hajjen, B. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2003**, *178*, 2349. c) Chen, H.; Qian, D.-Q.; Xu, G.-X.; Liu, Y.-X.; Chen, X.-D.; Shi, X.-D.; Cao, R.-Z.; Liu, L.-Z. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 4025.

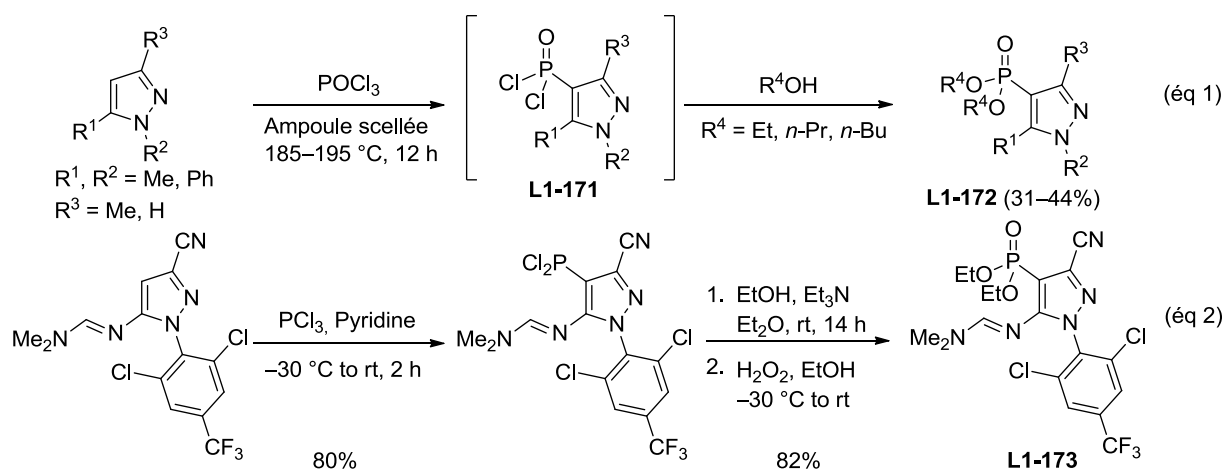


**Schéma 44**

### 3.2.3. Phosphonylation du noyau pyrazole

Contrairement aux protocoles de cycloaddition et de cyclisation qui ont été bien exemplifiés, il existe peu de voies d'accès aux phosphonylpyrazoles par phosphonylation d'un noyau pyrazole préexistant.

Les protocoles les plus anciens consistent à chauffer le noyau pyrazole en présence de  $\text{POCl}_3$  en ampoule scellée, menant ainsi aux phosphonates **L1-172** après solvolysé de l'intermédiaire **L1-171** (Schéma 45, éq 1).<sup>73</sup> Des conditions plus douces sont utilisables lorsque  $\text{PCl}_3$  est employé en tant qu'électrophile, mais une étape d'oxydation supplémentaire est alors nécessaire afin d'accéder aux phosphonates **L1-173** (Schéma 45, éq 2).<sup>74</sup> Ce type de protocole est limité à la phosphonylation de la position nucléophile C4 du pyrazole.



**Schéma 45**

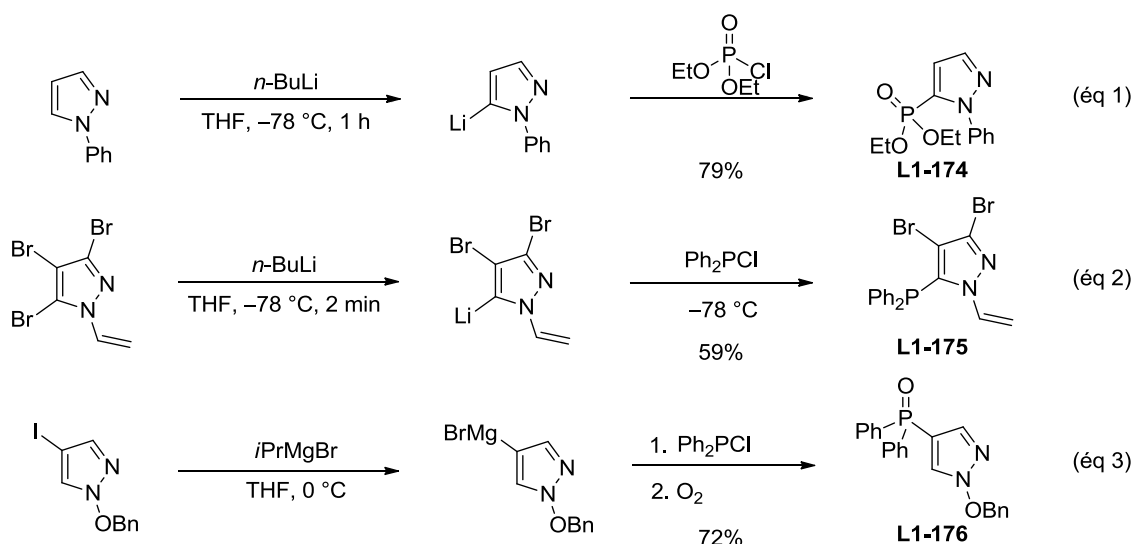
Une méthode plus fiable et plus générale consiste en la métallation d'un noyau pyrazole, suivie de la capture de l'anion formé par un électrophile phosphoré présentant une liaison P-Cl

<sup>73</sup> a) Michaelis, A.; Pasternak, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 2398. b) Grandberg, I. I.; Kost, A. N. *Zh. Obshch. Khim.*, **1961**, 31, 129.

<sup>74</sup> a) Döller, U.; Maier, M.; Kuhlmann, A.; Jans, D.; Michailovich, P. A.; Pavlovich, M. A.; Nikolaevich, K. G. *4-Phosphonylpyrazoles for Pesticidal Uses*, PCT Int. Appl. WO 082917, September 9, 2005. b) Marchenko, P.; Koidan, N.; Kostyuk, A. N.; Tolmachev, A. A.; Kapustin, E. G.; Pinchuk, A. M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8633.

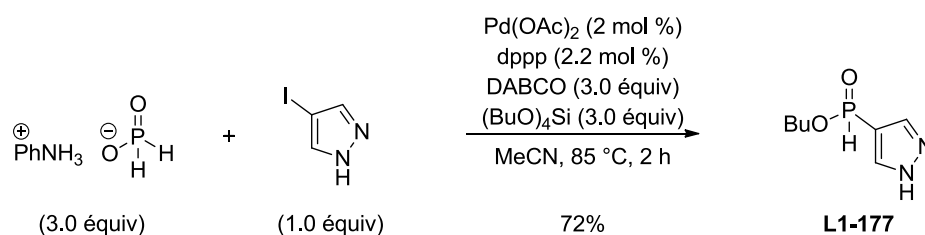


ou P-Br. Lorsqu'un lithien est utilisé, le partenaire organophosphoré peut être un halogénure de phosphonyle  $R_2P(O)-X$ <sup>75</sup> ou un halogénure de phosphine  $R_2P-X$ <sup>76</sup> (Schéma 46, éq 1 et 2). La phosphorylation de réactifs de Grignard est d'ordinaire effectuée avec des halogénures de phosphine  $R_2P-X$  (Schéma 46, éq 3).<sup>77</sup> En effet, leur réaction avec les halogénures de phosphonyle  $R_2P(O)-X$  se déroule généralement de façon erratique et peu reproductible.<sup>78</sup> L'origine de cette limite est peu claire et n'a jamais fait l'objet d'études poussées.



**Schéma 46**

Comme souligné précédemment, les couplages croisés catalysés par les métaux de transition se sont imposés comme des méthodes de choix pour former des liaisons  $C(sp^2)-P$ , et de multiples hétérocycles ont été phosphorylés en utilisant ces protocoles.<sup>79</sup> Cependant, les pyrazoles n'ont fait l'objet d'aucune étude spécifique, et seul un exemple isolé a pu être retrouvé dans la bibliographie (Schéma 47).<sup>80</sup>



**Schéma 47**

<sup>75</sup> Shekhar, S.; Franczyk, T. S.; Barnes, D. M.; Dunn, T.B.; Haight, A. R.; Chan, V. S. *Preparations and use of phosphine ligands for catalytic reactions*, U.S. Pat. 0217876, August 22, 2013.

<sup>76</sup> Iddon, B.; Tonder, J. E.; Hosseini, M.; Begtrup, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 56.

<sup>77</sup> Felding, J.; Kristensen, J.; Bjerregaard, T.; Sander, L.; Vedsø, P.; Begtrup, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4196.

<sup>78</sup> D.E.C. Corbridge *Phosphorous – An outline of its Chemistry, Biochemistry and Technology* 4th Ed., Elsevier: Amsterdam, **1990**.

<sup>79</sup> Van der Jeught, S.; Stevens, C. V. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2672.

<sup>80</sup> Huang, Z.; Bravo-Altamirano, K.; Montchamp, J.-L. *C. R. Chimie* **2004**, *7*, 763.

### 3.3. Objectifs des travaux

Comme nous venons de le voir, les phosphonylpyrazoles représentent une cible synthétique intéressante pour l'industrie agrochimique de par leur activité biologique potentielle, mais également de par le fait qu'ils ont été très peu brevetés. Cependant, les voies d'accès disponibles à ce jour nécessitent généralement la synthèse d'intermédiaires avancés, ou font intervenir des réactifs sensibles et dangereux (*e.g.*  $\text{PCl}_3$ ). Elles ne répondent donc pas aux critères désirés pour une application dans un contexte de recherche industrielle (*i.e.* flexibilité/modularité, simplicité, sécurité).

Il nous a cependant semblé qu'un couplage pallado-catalysé entre un pyrazole halogéné et un *H*-phosphonyle puisse répondre à tous ces critères. Dans un premier temps, nous avons donc étudié la phosphorylation d'halogéno-pyrazoles en nous attachant à explorer le champ d'application au niveau de la substitution du noyau pyrazole, mais également au niveau de la structure du partenaire organophosphoré (Schéma 48).

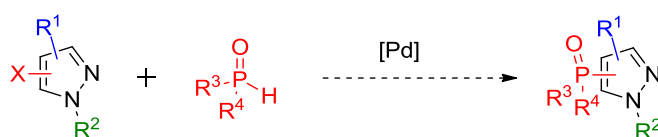


Schéma 48

Dans un deuxième temps, nous avons étudié des réactions de fonctionnalisation C-H du noyau pyrazole, en explorant deux stratégies distinctes: la première approche est basée sur une réaction de phosphorylation C-H dirigée par un groupement complexant, tandis que la deuxième approche est basée sur l'arylation C-H d'un noyau phosphonylpyrazole (Schéma 49).

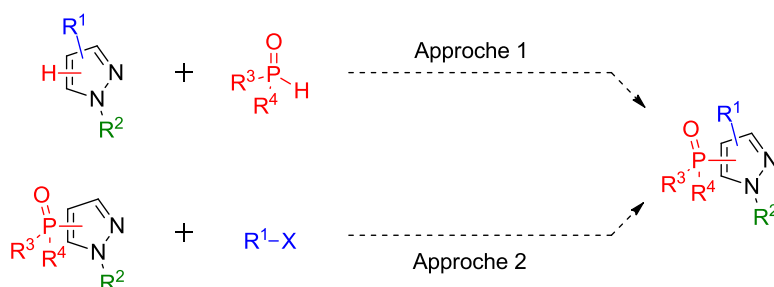


Schéma 49

## 4. Résultats et discussion

### 4.1. Phosponylation pallado-catalysée d'halogénopyrazoles

Dans un premier temps, notre étude sur la phosponylation pallado-catalysée d'halogénopyrazoles a été réalisée sur des substrats ne comportant pas d'autre fonctionnalité que l'halogène destiné au couplage. Il s'agissait en effet d'évaluer la faisabilité du couplage, ainsi que l'étendue de son champ d'application vis-à-vis de différents partenaires organophosphorés.

#### 4.1.1. Utilisation de 3-, 4- et 5-halogénopyrazoles non fonctionnalisés

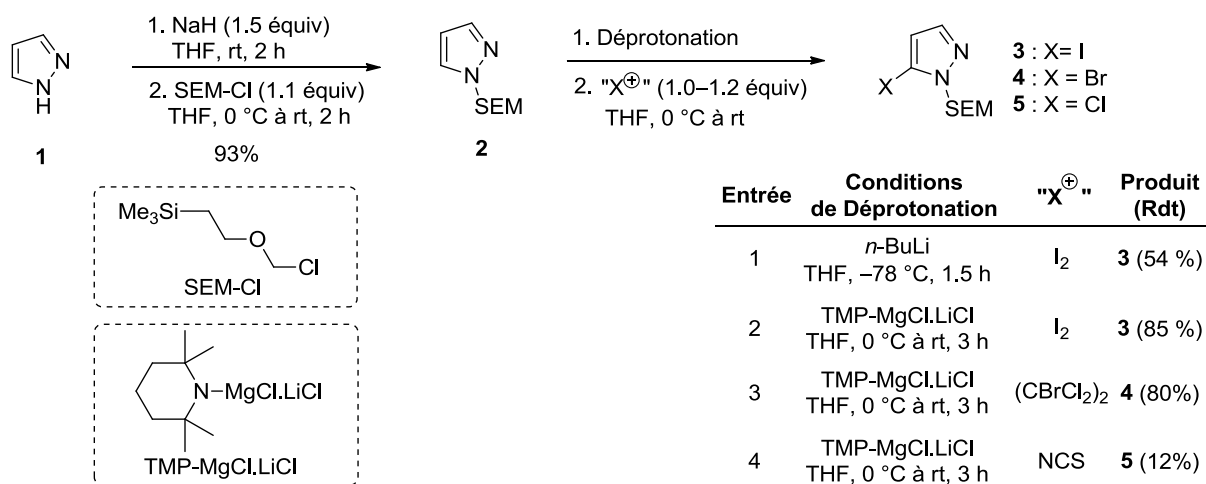
##### 4.1.1.1. Synthèse des substrats requis pour l'étude

###### 4.1.1.1.1. Synthèse de 3-, 4- et 5-halogénopyrazoles non fonctionnalisés

Comme souligné précédemment en Section 1.3.4., les 5-halogénopyrazoles *N*-protégés sont aisément accessibles par métallation de la position C5, suivie du piégeage de l'anion formé par un électrophile halogéné. Le *1H*-pyrazole **1** a donc été protégé par un groupement [2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyle (SEM) (NaH, SEM-Cl), particulièrement robuste en conditions basiques, et le *N*-SEM-*1H*-pyrazole **2** résultant a ensuite été halogéné en utilisant diverses conditions réactionnelles (Schéma 50).<sup>81</sup> Ainsi, le traitement de **2** par le *n*-BuLi à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  suivi de l'addition de  $\text{I}_2$  mène au 5-iodopyrazole **3** avec des rendements modestes (54%). La formation d'un réactif de Grignard par déprotonation du pyrazole **2** par TMP-MgCl.LiCl à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  permet d'augmenter le rendement en 5-iodopyrazole **3** à 85%. Le 5-bromopyrazole **4** a été obtenu de manière similaire avec un rendement de 80% en utilisant le 1,2-dibromotétrachloroéthane ( $\text{CBrCl}_2$ )<sub>2</sub> comme source d'halogène électrophile. Signalons que la *N*-chlorosuccinimide (NCS) ne s'est pas révélée être efficace dans cette réaction d'halogénéation, puisque le 5-chloropyrazole **5** correspondant a été obtenu avec un rendement faible (12%).

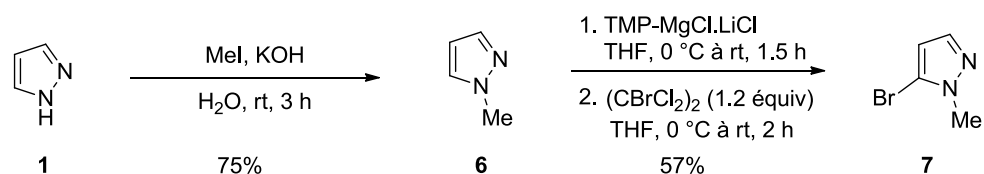
---

<sup>81</sup> Despotopoulou, C.; Klier, L.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3326.



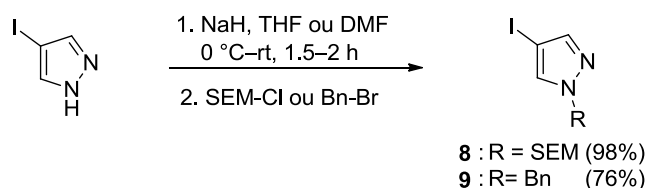
### Schéma 50

Après méthylation de **1** en conditions biphasiques (KOH, MeI, H<sub>2</sub>O), puis déprotonation de la position C5 par TMP-MgCl.LiCl et bromation avec (CBrCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, le 5-bromo-*N*-méthyl-1*H*-pyrazole **7** a été obtenu avec un rendement global de 43% (Schéma 51).



### Schéma 51

Les 4-iodopyrazoles **8** et **9** sont aisément accessibles par simple *N*-protection du 4-iodo-1*H*-pyrazole correspondant (NaH, THF, puis RX) (Schéma 52).<sup>82</sup>



### Schéma 52

Les 3-halogéno-pyrazoles **L1-178** non-substitués en position C4 ou C5 sont d'ordinaire synthétisés sélectivement par déhydroxyhalogénéation des 3-hydroxypyrazoles **L1-179** ou par

<sup>82</sup> a) Malamas, M. S.; Erdei, J.; Gunawan, I.; Barnes, K.; Hui, Y.; Johnson, M.; Robichaud, A.; Zhou, P.; Yan, Y.; Solvibile, W.; Turner, J.; Fan, K. Y.; Chopra, R.; Bard, J.; Pangalos, M. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5164. b) Kahraman, M.; Borchardt, A. J.; Davis, R. L.; Noble, S. A.; Malecha, J. W. *Preparation of carbazole compounds as inhibitors of histamine receptors*. U.S. Pat. 808056, June 11, 2009.

réaction de Sandmeyer à partir des 3-aminopyrazoles **L1-180** (Schéma 53).<sup>83</sup> Nous avons cependant préféré exploiter l'aptitude du groupement protecteur *N*-SEM à être transféré de l'azote N1 vers l'azote N2, par une réaction de *N*2-alkylation, en utilisant une quantité catalytique de SEM-Cl, suivie de la *N*1-déprotection du cation pyrazolium **10** par le contre-ion chlorure (Schéma 53).<sup>84</sup> Cette réaction étant sous contrôle thermodynamique, le pyrazole **11** est formé préférentiellement après 26 h à 95 °C avec un rendement de 75%.

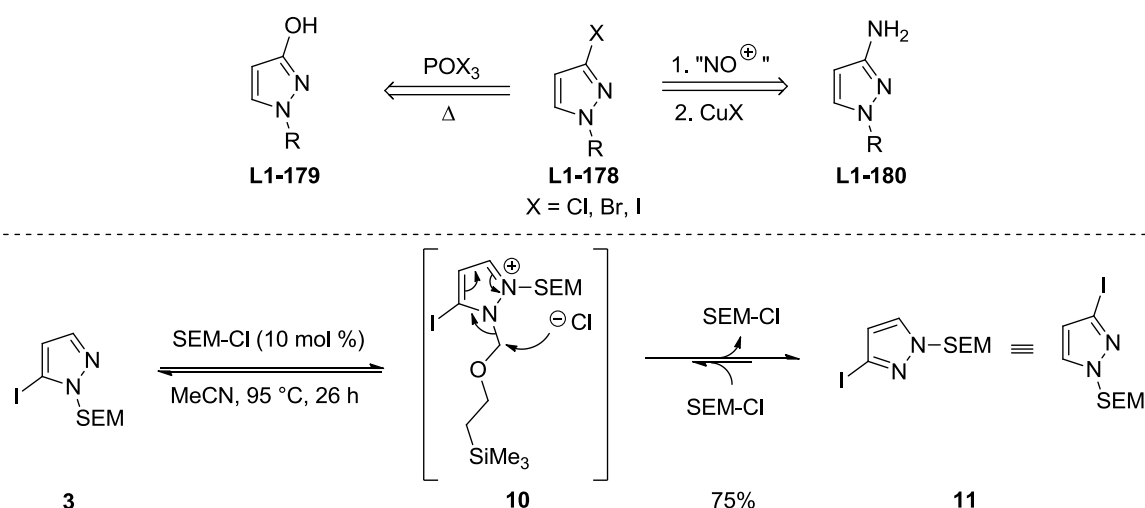


Schéma 53

#### 4.1.1.1.2. Synthèse de *H*-phosphinates et d'oxydes de phosphine secondaires

Si de nombreux *H*-phosphonates  $\text{H-P(O)(OR)}_2$  sont commercialement disponibles, tel n'est pas le cas pour les *H*-phosphinates  $\text{H-P(O)R(OR)}$  ou les oxydes de phosphines secondaires  $\text{H-P(O)R}_2$ . Cependant, de nombreuses méthodes sont disponibles pour effectuer leur synthèse. Ainsi, le traitement du triéthylphosphite **12** par une solution de  $\text{EtMgBr}$  suivi de l'hydrolyse acide du phosphonite résultant **13** a permis de synthétiser le *H*-phosphinate **14** avec un rendement faible de 16% (Schéma 54, éq 1).<sup>85</sup> Le *H*-phosphinate **16** a pu être synthétisé avec un bon rendement de 84% par estérification de l'acide phosphonique **15** en présence de cyclohexanol (Schéma 54, éq 2).<sup>86</sup> Les oxydes de phosphines secondaires **18**<sup>87</sup> et **19** ont été obtenues avec de bons rendements (67% et 60% respectivement) après traitement du

<sup>83</sup> Janin, Y. L. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3924.

<sup>84</sup> Goikhman, R.; Jacques, T. L.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3042.

<sup>85</sup> Pirat, J.-L.; Virieux, D.; Clarion, L.; Volle, J.-N.; Bakalra, N.; Mersel, M.; Montbrun, J.; Cristau, H.-J. *Phosphorous containing heterocyclic compounds, sugar analogues, and compositions having anti-cancer activity containing the same*. U.S. Pat. 0298272, November 25, 2010.

<sup>86</sup> Berger, O.; Petit, C.; Deal, E. L.; Montchamp, J.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1361.

<sup>87</sup> Xu, Q.; Zhao, C.-Q.; Han, L.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12648.

*H*-phosphinate **17** par les composés organométalliques correspondants (MeLi et bromure de cyclopropylmagnésium) (Schéma 54, éq 3).

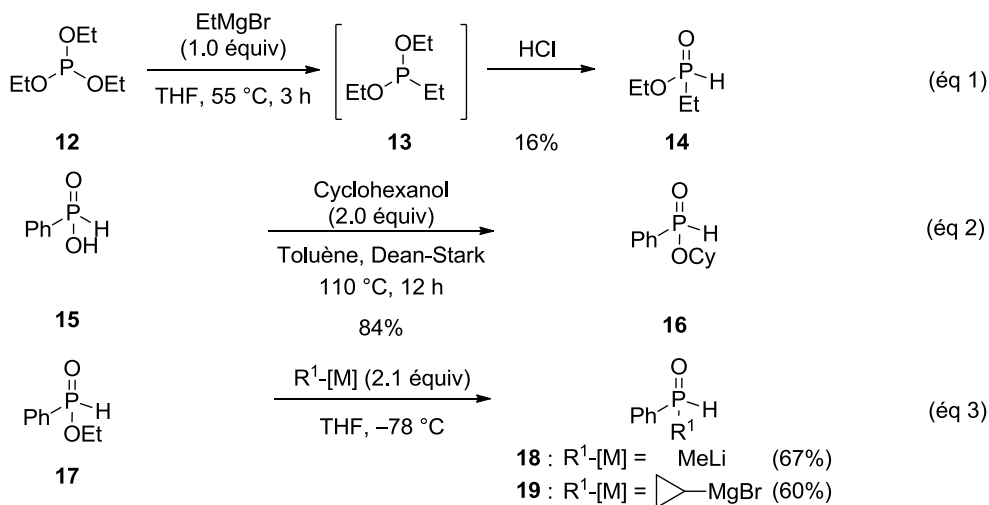
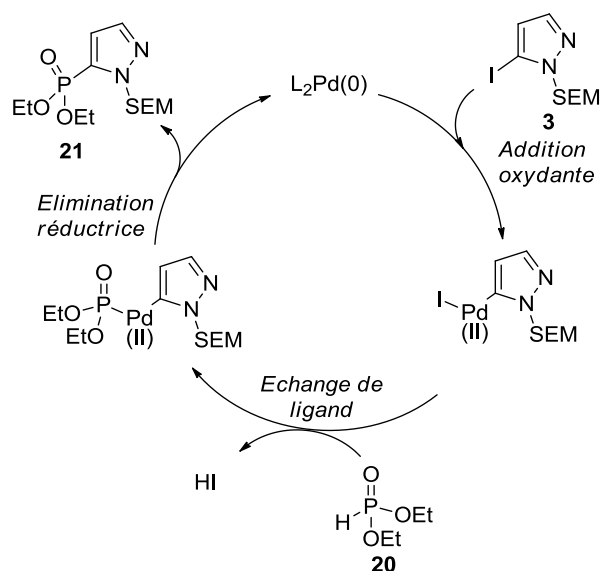
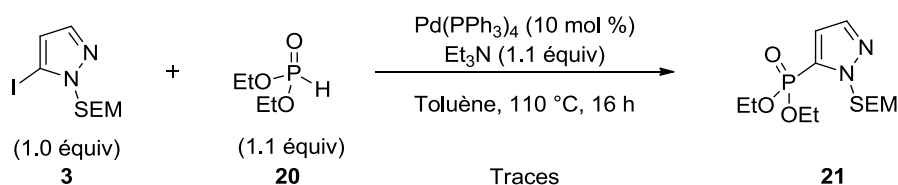


Schéma 54

#### 4.1.1.2. Optimisation du couplage

Disposant d'une variété d'halogéno-pyrazoles et de *H*-phosponyles, leur réactivité dans une réaction de couplage croisé pallado-catalysée a été étudiée. Les composés **3** et **20** ont été choisis comme substrats modèles pour initier notre étude.

Ainsi, lorsque ces substrats ont été engagés dans la réaction de couplage en utilisant les conditions originellement décrites par Hirao *et al.* (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Et<sub>3</sub>N, toluène), seules des traces du produit désiré **21** ont été observé par analyse GC/MS et RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel; le pyrazole **3** ne semble pas réagir malgré une consommation complète du *H*-phosphonate de diéthyle **20** (Schéma 55). Rappelons que ces couplages croisés procèdent par étapes successives d'addition oxydante, d'échange de ligand et d'élimination réductrice, et que les étapes d'échange de ligand ou d'élimination réductrice sont généralement les étapes limitantes de la cinétique (voir Section 2.2.1). Comme nous l'avons présenté dans cette même Section 2.2.1., le groupe de Stawinski a récemment décrit l'effet bénéfique que pouvaient avoir certains additifs anioniques sur ces couplages croisés en accélérant la cinétique de l'étape d'échange de ligand.



**Schéma 55**

Ainsi, en utilisant les conditions réactionnelles développées par Stawinski *et al.* ( $\text{Pd(OAc)}_2/\text{dppf}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{KOAc}$ ), le 5-phosphonylpyrazole **21** a été formé avec un rendement de 37% (établi par RMN  $^1\text{H}$ ) (Tableau 7, entrée 1). Montchamp *et al.* ont récemment décrit l'utilisation d'un mélange de solvant toluène/éthylène glycol (EG) lors d'une réaction de couplage croisé  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-P}$ , ce mélange permettant, d'après les auteurs, d'éviter la précipitation du palladium sous forme de palladium "noir".<sup>88</sup> Ces conditions n'ont cependant pas été bénéfiques dans le cas du pyrazole **3**, puisque le produit **21** n'a été formé qu'avec un rendement de 30% (Tableau 7, entrée 2). Le choix du ligand s'est cependant révélé crucial dans le couplage. En effet, l'utilisation du ligand S-Phos, modentate et riche en électrons, a mené à une dégradation totale du *H*-phosphonate **20** (Tableau 7, entrée 3), tandis que l'utilisation du ligand XantPhos, bidentate à grand angle de morsure ( $\beta_n = 111^\circ$ ),<sup>89</sup> a conduit à un rendement quasi-quantitatif en **21** (97%) après seulement 2 h de réaction à 66 °C (Tableau 7, entrée 4). Ce résultat semble indiquer que l'élimination réductrice est l'étape limitante de la cinétique dans le cycle catalytique. Cet excellent rendement n'a néanmoins pas pu être

<sup>88</sup> (a) Deal, E. L.; Petit, C.; Montchamp, J.-L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3270. (b) Berger, O.; Petit, C.; Deal, E. L.; Montchamp, J.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1361.

<sup>89</sup> van der Veen, L. A.; Keeven, P. K.; Schoemaker, G. C.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Lutz, M.; Spek, A. L. *Organometallics* **2000**, *19*, 872.

conservé lorsque la charge catalytique en Pd(OAc)<sub>2</sub> a été diminuée de 10 mol % à 2.5 mol %. Avec 2.5 mol % de catalyseur, le rendement chute à 47% dans ces conditions, et le temps réactionnel est allongé à 22 h (Tableau 7, entrée 5). Un bon rendement de 80% a néanmoins pu être obtenu en changeant le rapport entre le 5-iodopyrazole **3** et le *H*-phosphonate **20** (**3/20** = 1.5:1 *versus* 1:1.1 précédemment) (Tableau 7, entrée 6). La réaction semble également être possible en l'absence de l'additif KOAc, bien que le temps de réaction ait été augmenté de 16 h à 26 h et le rendement réduit de 80% à 64% lorsque KOAc n'est pas présent dans le milieu réactionnel (Tableau 7, entrée 7).

Entrée	Rapport 3 / 20	Solvant	Pd(OAc) <sub>2</sub> (y mol %)	Ligand (z mol %)	Temps	Rendement
1	1.0 : 1.1	THF	10	dppf (20)	16 h	37% <sup>a</sup>
2	1.0 : 1.1	Toluène:EG	10	dppf (20)	16 h	30% <sup>a</sup>
3	1.0 : 1.1	THF	10	S-Phos (20)	16 h	0%
4	1.0 : 1.1	THF	10	XantPhos (20)	2 h	97% <sup>b</sup>
5	1.0 : 1.1	THF	2.5	XantPhos (5)	22 h	47% <sup>b</sup>
6	1.5 : 1.1	THF	2.5	XantPhos (5)	16 h	80% <sup>b</sup>
7	1.5 : 1.1	THF	2.5	XantPhos (5)	26 h	64% <sup>b, c</sup>

dppf

XantPhos

<sup>a</sup> Rendements basés sur la RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel. <sup>b</sup> Rendements isolés. <sup>c</sup> Sans KOAc

**Tableau 7**

La réactivité du 5-bromopyrazole **4** et du 5-chloropyrazole **5** a ensuite été explorée (Tableau 8). Cependant, malgré les résultats prometteurs obtenus avec le 5-iodopyrazole **3**, les composés **4** et **5** ne semblent pas être réactifs dans des conditions similaires. Le produit **21** ne se forme pas dans le cas du 5-chloropyrazole **5**, et seules des traces de produit phosphoré **21** ont été observés par RMN <sup>1</sup>H dans le cas du 5-bromopyrazole **4** (Tableau 8, entrées 1 et 2). En revanche, une augmentation de la charge catalytique en Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol % *versus* 2.5 mol %) a permis d'obtenir le produit désiré **21** avec un bon rendement de 75% lorsque le 5-bromopyrazole **4** a été utilisé (Tableau 8, entrée 4), ce qui n'a malheureusement pas été observé dans le cas du 5-chloropyrazole **5** (Tableau 8, entrée 3). Ayant constaté précédemment que le ligand jouait un rôle crucial dans cette réaction de couplage, nous avons voulu étudier l'influence des propriétés stéréoelectroniques du ligand dans la réaction de couplage entre le 5-bromopyrazole **4** et le *H*-phosphonate **20**. Comme il n'existe que très peu



d'analogues commercialement disponibles du XantPhos, nous avons préféré effectuer cette étude avec des analogues du dppf. Le remplacement du XantPhos par le dppf mène ainsi à un rendement en **21** de 55% (Tableau 8, entrée 5), de 12% dans le cas du dtpf, plus riche en électrons et très encombré (Tableau 8, entrée 6), et de 0% dans le cas du dcpf, riche en électrons mais moins encombré que le dtpf (Tableau 8, entrée 7). Ces résultats suggèrent que, lorsque le ligand est de type bis(diphosphino)ferrocène, l'étape limitante de la cinétique n'est pas l'addition oxydante, auquel cas de meilleurs rendements devraient être obtenus avec des ligands riches en électrons. Le fait que le dtpf mène à des rendements supérieurs à ceux obtenus avec le dcpf, malgré un encombrement stérique plus important, semble indiquer encore une fois que l'élimination réductrice est l'étape limitante de la cinétique. Ces constatations doivent cependant être extrapolées avec prudence à d'autres ligands, car un changement de la structure primaire du ligand peut modifier l'étape limitante. Ainsi, une étude similaire appliquée à des dérivés du XantPhos serait désirable, ce que nous n'avons malheureusement pas effectué.

Entrée	X	Pd(OAc) <sub>2</sub> (y mol %)	Ligand (z mol %)	Temps	Rendement
1	Cl	2.5	XantPhos (5)	24 h	0%
2	Br	2.5	XantPhos (5)	24 h	Traces
3	Cl	10	XantPhos (20)	24 h	0%
4	Br	10	XantPhos (20)	16 h	75% <sup>a</sup>
5	Br	10	dppf (20)	16 h	55% <sup>b</sup>
6	Br	10	dtpf (20)	24 h	12% <sup>b</sup>
7	Br	10	dcpf (20)	24 h	0%

a) Rendements isolés. b) Rendements basés sur la RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel en utilisant le DMF comme étalon interne.

**Tableau 8**

### 4.1.1.3. Champ d'application et limites du couplage

Après avoir déterminé les conditions optimales pour réaliser le couplage croisé entre 5-iodo- ou 5-bromopyrazoles et le *H*-phosphonate **20** (Tableau 9, entrées 1 et 2 respectivement),

celles-ci ont été appliquées à d'autres *H*-phosphonates présentant des propriétés stéréoelectroniques différentes (Tableau 9).

Ainsi, lorsque le *H*-phosphonate de diisopropyle **22** a été mis en présence des pyrazoles **3** et **4** dans les conditions utilisées précédemment ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{XantPhos}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{KOAc}$ ), d'excellents rendements en phosphonylpyrazole **23** ont été obtenus dans des temps réactionnels considérablement plus courts (Tableau 9, entrées 3 et 4). Le *H*-phosphonate **22** ne diffère de **20** que par un encombrement stérique plus important, cette accélération de la cinétique ne peut donc s'expliquer que par une accélération de l'étape d'élimination réductrice. Il est également intéressant de constater que lorsque le 5-bromo-*N*-méthyl-pyrazole **7** est utilisé en conjonction avec **22**, le phosphonate **24** correspondant a été formé avec un excellent rendement de 82% mais 25 h de réaction ont alors été nécessaires pour atteindre une conversion complète (Tableau 9, entrée 5). Un groupement méthyle n'étant pas significativement plus encombrant qu'une chaîne linéaire, telle que le SEM, il est probable que cette différence de réactivité soit d'origine électronique. Il est par exemple concevable que la chaîne SEM puisse jouer le rôle d'un nucléophile intramoléculaire grâce aux doublets non liants de l'oxygène pour générer une espèce cationique **35** par déplacement d'un ligand X (X = Br ou OAc), ce qui entraînerait un échange de ligand rapide avec le *H*-phosphonate.

Sur la base de ces constatations, les mauvais résultats obtenus lorsque le *H*-phosphonate de diméthyle **25** a été utilisé semblent logiques, un ralentissement de l'étape d'élimination réductrice se combinant probablement à des réactions de déalkylation parasites (Tableau 9, entrées 6–8). Ainsi, lorsque le 5-iodopyrazole **3** a été engagé dans la réaction de couplage en utilisant les conditions usuelles, une dégradation totale du *H*-phosphonate de diméthyle **25** a été observée en 22 h à 70 °C, sans que le pyrazole **3** semble affecté (Tableau 9, entrée 6). Les *H*-phosphonates de dialkyle stériquement peu encombrés tel que **25** sont particulièrement vulnérables aux réactions d'hydrolyse et de désalkylations.<sup>90</sup> La triéthylamine a donc été remplacée par *i*Pr<sub>2</sub>NEt afin de limiter ces réactions parasites. Dans ce cas, une conversion incomplète de **25** a été observée après 24 h à 70 °C, un chauffage subséquent à 100 °C a donc été effectué, ce qui a abouti à la formation du produit désiré **26** avec un rendement faible de 9% (Tableau 9, entrée 7). Un rendement plus satisfaisant de 49% a cependant été obtenu lorsque le 5-bromopyrazole **4** a été utilisé en présence de 10 mol % de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (Tableau 9, entrée 8).

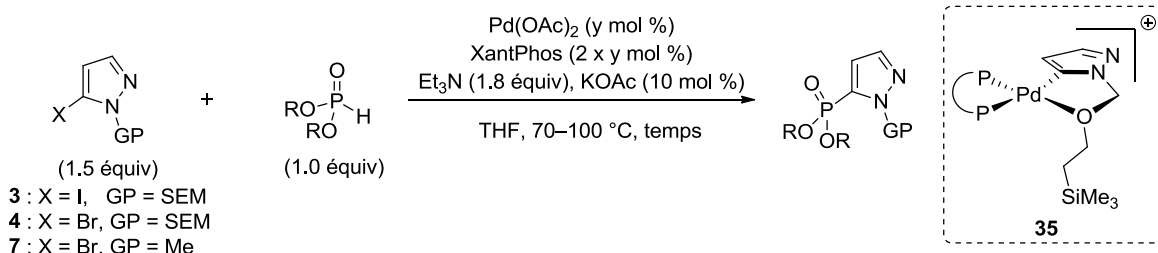
---

<sup>90</sup> Kraszewski, A.; Stawinski, J. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 2217.

Les rendements modestes observés lors de l'utilisation du *H*-phosphonate de diphenyle **27** (Tableau 9, entrées 9 et 10) et du *H*-phosphonate de bis(trifluoroéthyle) **29** (Tableau 9, entrées 11 et 12) peuvent quant à eux être expliqués par les effets électro-attracteurs des groupements PhO- et CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-. En effet, une diminution de la densité électronique au niveau du centre phosphoré aurait pour effet de ralentir les étapes de déplacement de ligands et d'élimination réductrice.

En revanche, la grande différence de rendement observée lorsque les pyrazoles **3** et **4** sont mis en réaction avec le *H*-phosphonate cyclique **31** n'a pas pu être rationalisée (Tableau 9, entrées 13 et 14).

Dans le cas du *H*-phosphonate de diallyle **33**, un mélange complexe de produits a été obtenu, parmi lesquels le produit désiré n'a pas pu être isolé (Tableau 9, entrée 15).



Entrée	X	GP	RO-P(=O)(H)-RO	y	Temps	Produit (Rendement)
1	I	SEM		2.5	16 h	<b>21</b> (80%)
2	Br	SEM	<b>20</b>	10	16 h	<b>21</b> (75%)
3	I	SEM		2.5	5 h	<b>23</b> (87%)
4	Br	SEM	<b>22</b>	10	3 h	<b>23</b> (86%)
5	Br	Me	<b>22</b>	10	25 h	<b>24</b> (82%)
6	I	SEM		2.5	22 h	<b>26</b> (0%)
7 <sup>a,b</sup>	I	SEM	<b>25</b>	2.5	34 h	<b>26</b> (9%)
8 <sup>b</sup>	Br	SEM	<b>25</b>	10	6 h	<b>26</b> (49%)
9 <sup>c</sup>	I	SEM		2.5	44 h	<b>28</b> (20%)
10 <sup>d</sup>	Br	SEM	<b>27</b>	10	46 h	<b>28</b> (46%)
11 <sup>e</sup>	I	SEM		2.5	48 h	<b>30</b> (35%)
12 <sup>c</sup>	Br	SEM	<b>29</b>	10	44 h	<b>30</b> (41%)
13 <sup>f</sup>	I	SEM		2.5	32 h	<b>32</b> (11%)
14 <sup>c</sup>	Br	SEM	<b>31</b>	10	44 h	<b>32</b> (86%)
15	Br	SEM		10	22 h	<b>34</b> (0%) mélange complexe

a) Chauffé 24 h à 70 °C, puis 10 h à 100 °C. b) Et<sub>3</sub>N remplacé par *i*-Pr<sub>2</sub>NEt. c) Chauffé 22 h à 70 °C puis 22 h à 100 °C. d) Chauffé 22 h à 70 °C puis 24 h à 100 °C. e) Chauffé 8 h à 70 °C puis 40 h à 100 °C. f) Chauffé 8 h à 70 °C puis 24 h à 100 °C.

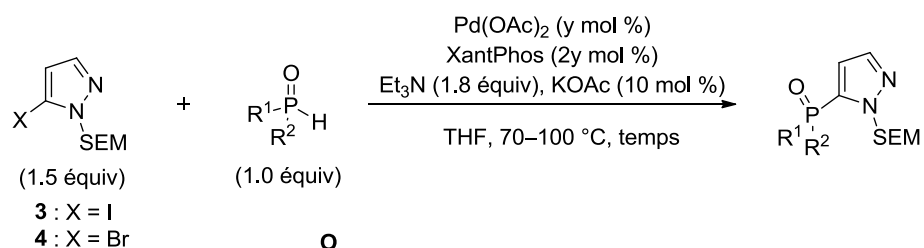
**Tableau 9**

Après avoir étudié la réactivité de différents *H*-phosphonates dans la réaction de couplage croisé avec des 5-halogéno-pyrazoles **3** et **4**, nous nous sommes intéressés à la réactivité des *H*-phosphinates et des oxydes de phosphines secondaires dans ce même couplage (Tableau 10).

De la même façon que pour les *H*-phosphonates, l'efficacité du couplage s'est révélée être hautement dépendante des propriétés stéréoélectroniques du partenaire organophosphoré. Ainsi, lorsque le *H*-éthylphosphinate d'éthyle **14** a été utilisé, le produit désiré **38** a été obtenu

avec des rendements modestes (19–58%) (Tableau 10, entrées 1 et 2). Soulignons que les *H*-alkylphosphinates d'alkyle tels que **14** sont des espèces fragiles qui ont tendance à se dismuter sous activation thermique, ce qui pourrait expliquer les rendements modestes observés. Dans le cas des *H*-phénylphosphinates d'alkyle **16** et **17**, plus pauvres en électrons et plus encombrés que **14**, d'excellents rendements (77–94%) en produits de couplage ont été obtenus dans un temps réactionnel court (1.5–3 h) (Tableau 10, entrées 3–6).

Les oxydes de phosphines secondaires ont donné lieu à des résultats plus mitigés que les *H*-phosphinates. Ainsi, le couplage de l'oxyde de diphénylphosphine **36** n'a abouti à des résultats satisfaisants que lorsque le 5-iodopyrazole **3** a été utilisé en présence de 10 mol % de Pd(OAc)<sub>2</sub> (Tableau 10, entrées 7–9). Des résultats similaires ont été obtenus avec les oxydes de phosphines secondaires **18** et **19** (Tableau 10, entrées 10–13). En revanche, l'oxyde de di-*tert*-butylphosphine **37** s'est révélée être entièrement inerte dans les conditions du couplage (Pd(OAc)<sub>2</sub>, XantPhos, Et<sub>3</sub>N, KOAc, THF, 100 °C, 44 h) (Tableau 10, entrée 14).

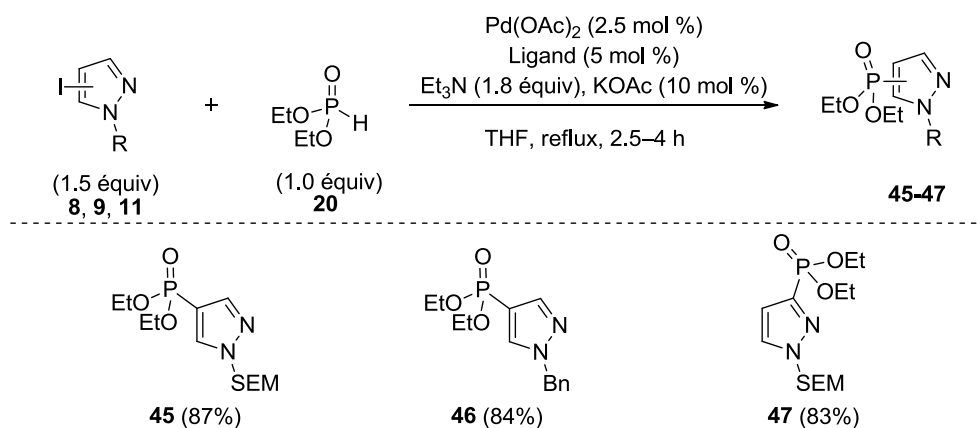


Entrée	X		y (mol %)	Temps	Produit (Rendement)
1 <sup>a</sup>	I		2.5	54 h	<b>38</b> (19%)
2 <sup>a</sup>	Br	 <b>14</b>	10	6 h	<b>38</b> (58%)
3	I		2.5	1.5 h	<b>39</b> (90%)
4	Br	 <b>16</b>	10	1.5 h	<b>39</b> (94%)
5	I		2.5	3 h	<b>40</b> (87%)
6	Br	 <b>17</b>	10	3 h	<b>40</b> (77%)
7 <sup>b</sup>	I		2.5	27 h	<b>41</b> (32%)
8	I		10	22 h	<b>41</b> (75%)
9	Br	 <b>36</b>	10	22 h	<b>41</b> (66%)
10	I		10	4 h	<b>42</b> (92%)
11	Br	 <b>18</b>	10	22 h	<b>42</b> (48%)
12	I		10	4 h	<b>43</b> (88%)
13 <sup>c</sup>	Br		10	29 h	<b>43</b> (27%)
14 <sup>d</sup>	Br	 <b>37</b>	10	44 h	<b>44</b> (0%)

a) Et<sub>3</sub>N remplacée par *i*Pr<sub>2</sub>NEt. b) Chauffé 22 h à 70 °C, puis 5 h à 100 °C. c) Chauffé 22 h à 70 °C, puis 7 h à 100 °C. d) Chauffé 24 h à 70 °C, puis 22 h à 100 °C.

**Tableau 10**

La réactivité des 4-iodo- et 3-iodopyrazoles **8**, **9** et **11** a également été examinée, et ces composés se sont révélés être d'excellents partenaires dans la réaction de couplage avec le *H*-phosphonate de diéthyle **20**. En effet, les phosphonylpyrazoles correspondants **45–47** ont été obtenus avec d'excellents rendements et dans un temps réactionnel plus court que lorsque le couplage a été réalisé avec le 5-iodopyrazole **3** (Schéma 56). L'addition oxydante étant connue pour être plus difficile en position C3 et C4 des pyrazoles qu'en position C5, ces résultats confirment le fait que cette étape n'est pas limitante dans la cinétique de la réaction.



**Schéma 56**

Il apparaît ainsi que lors du couplage croisé pallado-catalysé entre des halogéno-pyrazoles non fonctionnalisés et des *H*-phosphonyles, les étapes élémentaires du cycle catalytique, et donc la cinétique globale de la réaction, soient essentiellement influencées par les propriétés stéréoélectroniques du partenaire organophosphoré. Un équilibre entre stabilité, richesse électronique et encombrement stérique semble nécessaire afin d'obtenir les produits désirés avec de bons rendements. Soulignons que même si les résultats obtenus peuvent sembler médiocres dans certains cas, le champ d'application des réactions de couplage croisé métallo-catalysées appliquées à la création de liaisons C(sp<sup>2</sup>)-P est rarement étendu à des partenaires organophosphorés présentant des structures aussi diverses que celles que nous avons examinées.

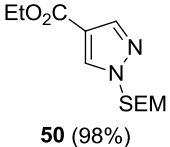
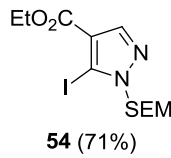
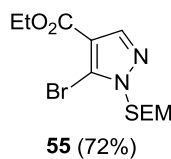
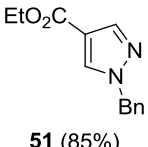
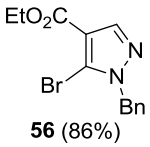
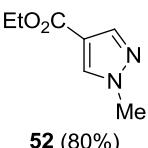
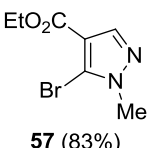
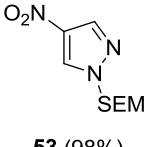
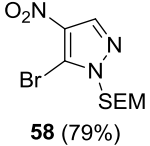
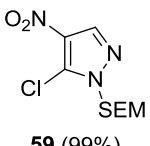
#### 4.1.2. Phosphonylation pallado-catalysé de 3-, 4-, et 5-halogéno-pyrazoles fonctionnalisés par un groupement électro-attracteur

Ayant constaté l'influence considérable des propriétés stéréoélectroniques du partenaire organophosphoré dans la réaction de couplage croisé, nous nous sommes ensuite intéressés à l'impact que pouvait avoir la substitution du noyau pyrazole par différents groupements électro-attracteurs.

##### 4.1.2.1. Synthèse des substrats requis pour l'étude

La synthèse d'halogéno-pyrazoles possédant un groupement électro-attracteur (GEA) en diverses positions a été essentiellement réalisée grâce à des réactions de métallation et à des réactions de transfert de SEM.

Les 5-halogéno-pyrazoles possédant un GEA en position C4 ont été les plus faciles à obtenir, une simple séquence de *N*-protection/métallation/halogénéation permettant d'obtenir les pyrazoles **54–59** à partir de **48** et **49** avec d'excellents rendements (Tableau 11).

Entrée	Conditions 1	(Rendement)	Conditions 2	Conditions 3	(Rendement)
1	NaH, SEM-Cl THF, 0 °C à rt	 <b>50</b> (98%)	TMP-MgCl.LiCl THF, -30 °C, 2 h	I <sub>2</sub> -30 °C à rt, 16 h	 <b>54</b> (71%)
2				(CBrCl <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -30 °C à rt, 16 h	 <b>55</b> (72%)
3	NaH, BnBr THF, 0 °C à rt	 <b>51</b> (85%)	TMP-MgCl.LiCl THF, -30 °C, 2 h	(CBrCl <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -30 °C à rt, 16 h	 <b>56</b> (86%)
4	NaH, MeI THF, 0 °C à rt	 <b>52</b> (80%)		(CBrCl <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -30 °C à rt, 6 h	 <b>57</b> (83%)
5	NaH, SEM-Cl THF, 0 °C à rt	 <b>53</b> (98%)	TMP-MgCl.LiCl THF, -30 °C, 2 h	(CBrCl <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -30 °C à rt, 16 h	 <b>58</b> (79%)
6			LiHMDS THF, -78 °C, 0.5 h	C <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub> -78 °C, 1 h	 <b>59</b> (99%)

**Tableau 11**

Afin d'obtenir le 5-bromo-4-cyano-pyrazole **61**, le 4-iodopyrazole **8** synthétisé précédemment a été engagé dans une séquence d'échange halogène-métal/cyanation, suivie d'une séquence métallation/bromation (Schéma 57). Soulignons l'excellente chimiosélectivité de ces deux séquences, les diverses espèces métallées intermédiaires ne semblant pas réagir avec le groupement nitrile présent dans **60** et **61**.



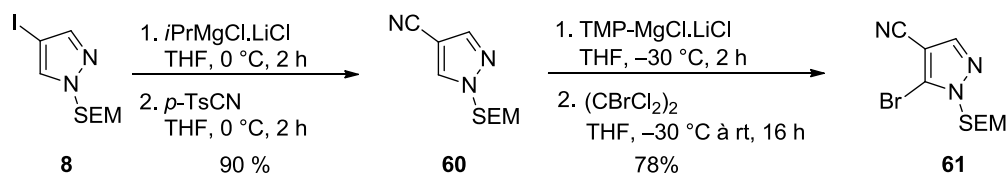


Schéma 57

De façon similaire, le pyrazole **64** a été obtenu à partir de **8** après échange halogène-métal/formylation, protection de l'aldéhyde, et métallation/bromation (Schéma 58).

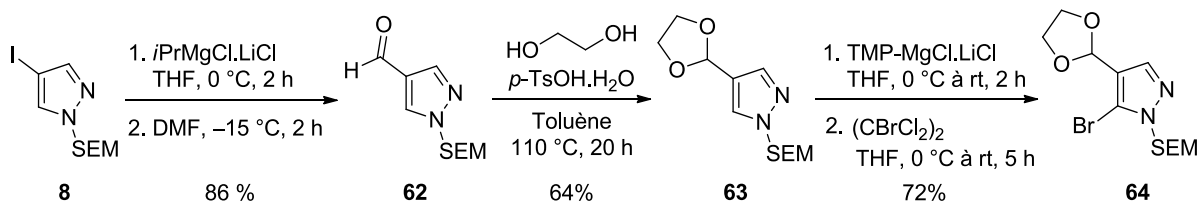


Schéma 58

Afin d'obtenir une variété de 3-halogéno-pyrazoles possédant un GEA en position C5, une première stratégie basée sur les travaux de Knochel *et al.* a été envisagée. En 2009, ces derniers ont décrit une réaction de métallation en position C3 des 5-thioéther- et 5-triéthylsilylpyrazoles **L1-181**, ce qui leur a permis d'effectuer l'halogénéation, la formylation, la cyanation, l'éthoxycarbonylation ou encore l'allylation de la position C3 (Schéma 59).<sup>91</sup>

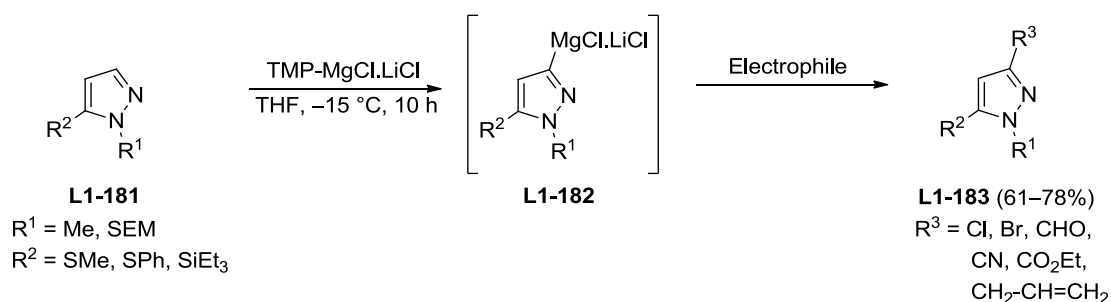
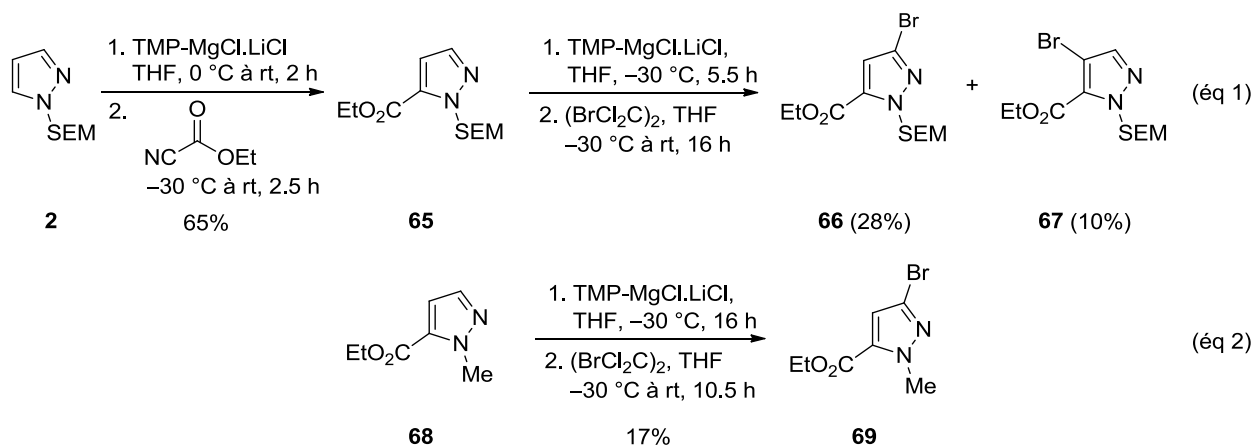


Schéma 59

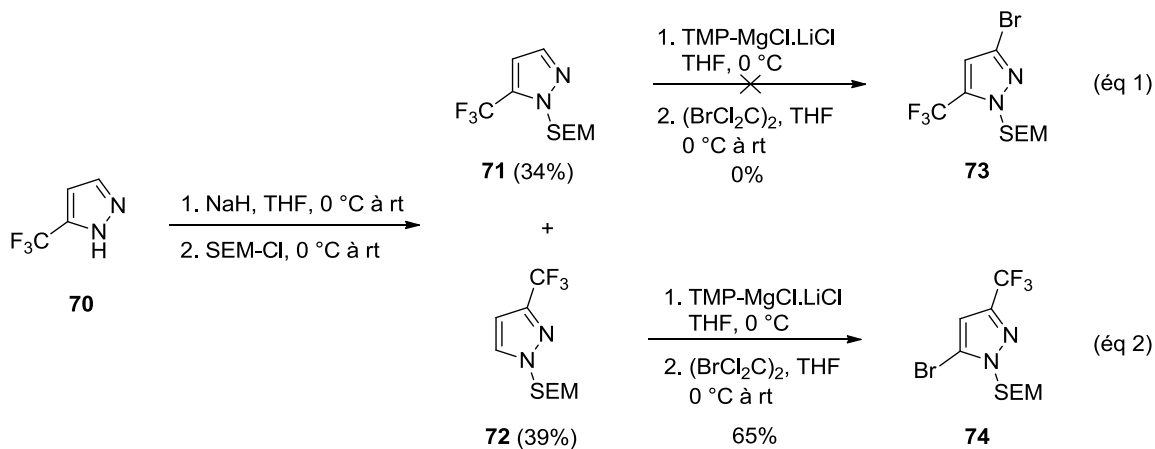
Cependant, lorsque la bromation selon la méthode de Knochel *et al.* du 5-carboxy-*N*-SEM-pyrazole d'éthyle **65** a été réalisée, un mélange complexe de produits a été obtenu. Les pyrazoles **66** et **67**, bromés en position C3 et C4 respectivement, ont néanmoins pu être isolés avec des rendements modestes de 10% et 28% (Schéma 60, éq 1). Lorsque le 5-carboxy-*N*-méthyl-pyrazole d'éthyle **68** a été engagé dans cette séquence réactionnelle, le pyrazole désiré **69** a été isolé avec un rendement faible de 17% (Schéma 60, éq 2).

<sup>91</sup> Despotopoulou, C.; Klier, L.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3326.



**Schéma 60**

Ces mauvais rendements de bromation ne semblent pas résulter d'une réactivité parasite du groupement ester dans la mesure où le 5-trifluorométhylpyrazole **71** n'a pas non plus pu être bromé en utilisant ces conditions (Schéma 61, éq 1). Inversement, le 3-trifluorométhylpyrazole **72** a pu être métallé sans problème par TMP-MgCl.LiCl, et une bromation subséquente a mené au pyrazole **74** avec de bons rendements (Schéma 61, éq 2).



**Schéma 61**

Ainsi, nous avons préféré réaliser la synthèse des substrats **66**, **77** et **78** par une séquence de métallation/fonctionnalisation à partir du 3-bromopyrazole **75**, lui-même issu d'une réaction de transfert de SEM à partir du 5-bromopyrazole **4** (Schéma 62). Soulignons encore une fois la bonne tolérance fonctionnelle de cette séquence réactionnelle, le réactif de Grignard bromé **76** ne subissant pas de transmétallation croisée.

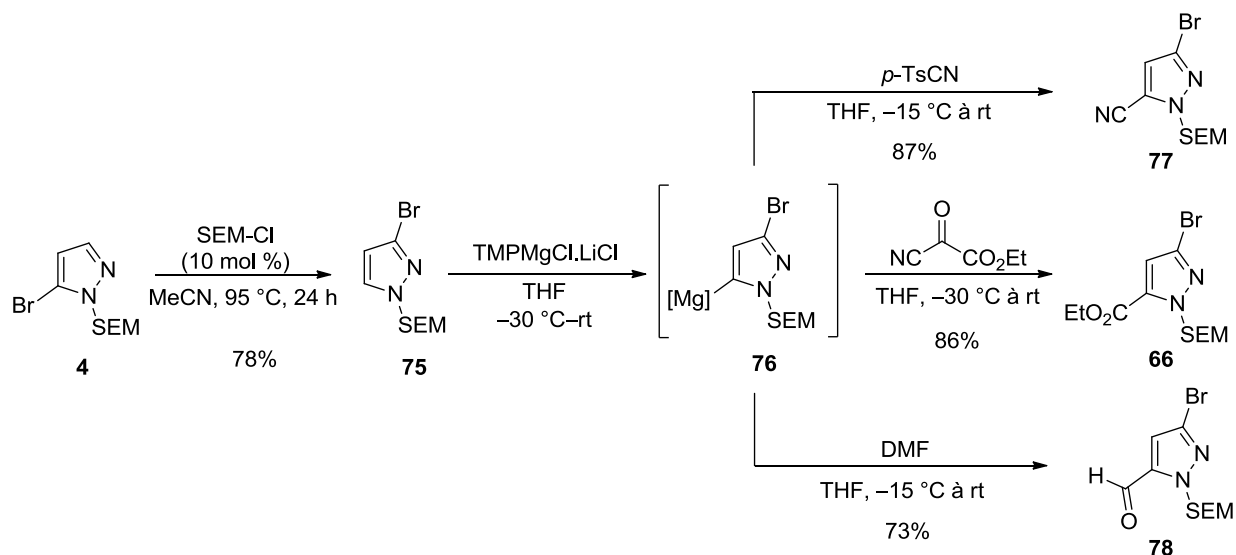


Schéma 62

Contrastant avec les bons résultats obtenus précédemment, la C5-bromation du pyrazole **81** par la même séquence réactionnelle a abouti à un mélange complexe et n'a permis d'isoler le pyrazole désiré **82** qu'avec un rendement faible de 15% (Schéma 63, éq 1). La bromation en C4 de **81**, par addition de Br<sub>2</sub>, a produit un mélange d'au moins 5 produits, parmi lesquels le pyrazole **83**, qui a pu être isolé avec un rendement de 10% (Schéma 63, éq 2).

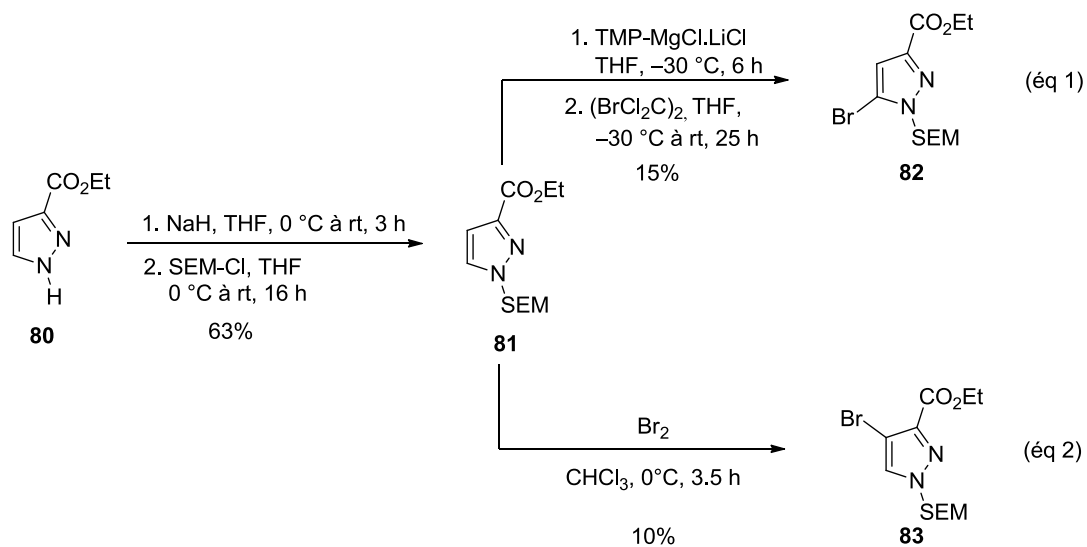
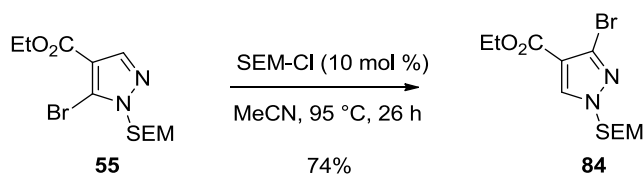


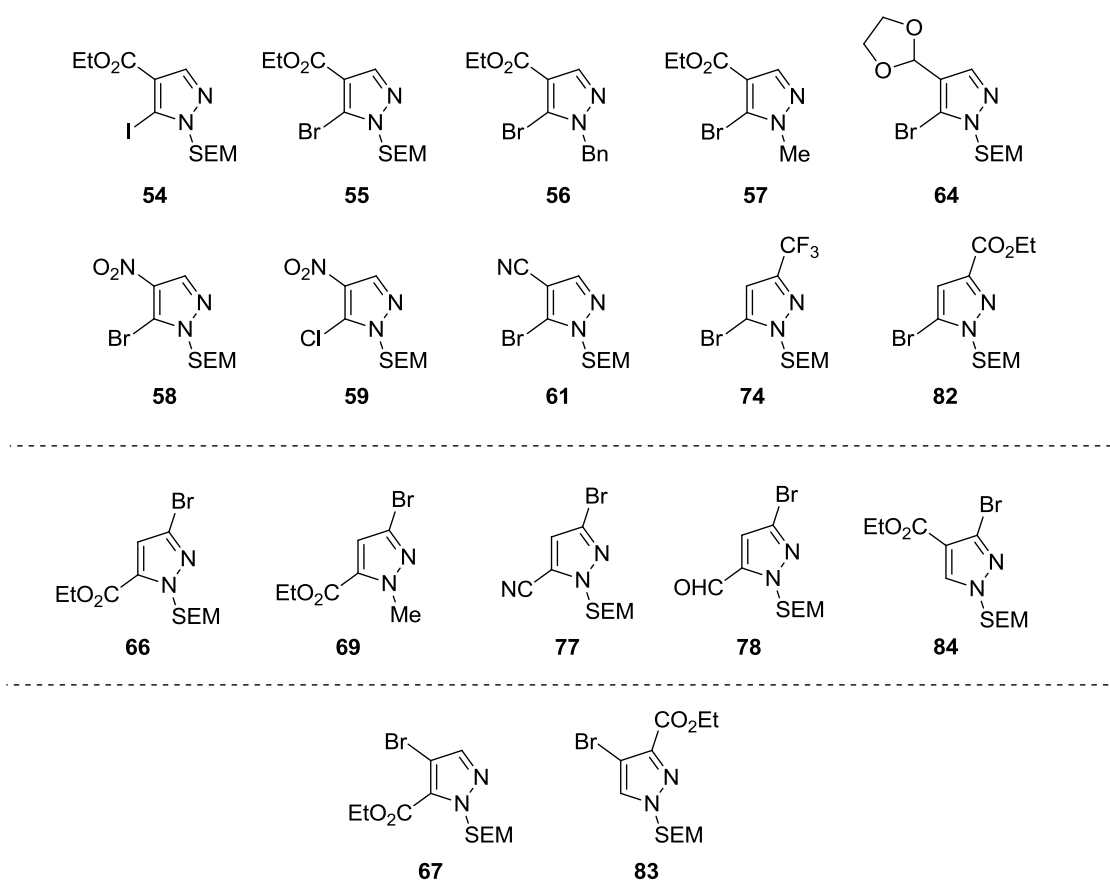
Schéma 63

Enfin, le pyrazole **84** a été obtenu avec un bon rendement de 74% à partir du pyrazole **55** par réaction de transfert de SEM (Schéma 64).



**Schéma 64**

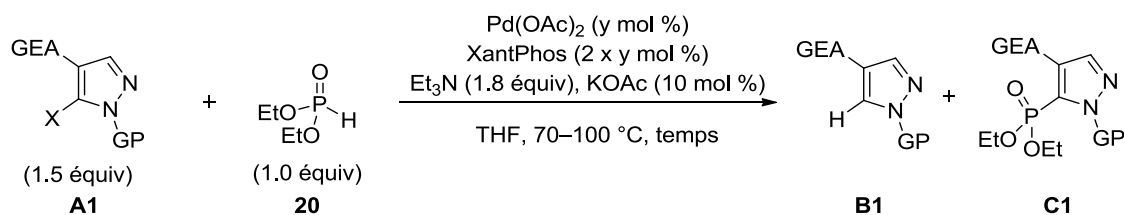
Ainsi, nous avons synthétisé une variété de pyrazoles halogénés en position C3, C4 ou C5, et possédant une diversité de substituants (Figure 5).



**Figure 5**

#### 4.1.2.2. Réaction de couplage: résultats préliminaires

La réactivité d'une sélection de ces pyrazoles de structure générale **A1** a ensuite été évaluée dans la réaction de couplage croisé avec le *H*-phosphonate de diéthyle **20**. Il est immédiatement apparu que le produit majoritaire de cette réaction était le pyrazole déhalogéné de structure générale **B1** et non le produit phosphonylé **C1** (Schéma 65 et Tableau 12).



### Schéma 65

Au vu de ces résultats préliminaires, il semblerait que l'efficacité de cette réaction de réduction parasite soit liée aux paramètres suivants:

1. *la polarisabilité de l'atome d'halogène X.* En effet, lorsque le 5-iodopyrazole-4-carboxylate d'éthyle **54** a été engagé dans la réaction de couplage, seul le produit réduit a été observé, tandis que pour son analogue 5-bromé, le produit phosphonylé désiré **85** a été formé avec un rendement modeste de 25% (Tableau 12, entrées 1 et 2). De même, seul le produit réduit a été obtenu à partir du 5-bromo-4-nitropyrazole **58**, tandis que pour son analogue 5-chloré **59**, le produit de couplage **89** a été formé avec un rendement de 9% (Tableau 12, entrées 6 et 7).

2. *le pouvoir électro-attracteur du GEA.* En effet, les 5-bromopyrazoles **55**, **61** et **58** comportant des GEA de pouvoir électro-attracteur croissant (un ester, un nitrile et un nitro respectivement) ont été déhalogénés dans des proportions croissantes pour donner les produits **B1** (Tableau 12, entrées 2, 5 et 6).

3. *les propriétés stéréoélectroniques du groupement N-protecteur,* les 5-bromopyrazoles **55**, **56** et **57**, protégés respectivement par des groupements *N*-SEM, *N*-benzyle et *N*-Me, menant aux 5-phosphonylpyrazoles **85**, **86** et **87** avec des rendements respectifs de 32%, 17% et 56% (Tableau 12, entrées 2–4).

Soulignons également que dans toutes ces réactions, le *H*-phosphonate de diéthyle **20** est entièrement consommé, il est donc possible que l'hydrogène présent en position C5 dans les composés **B1** provienne de **20**.

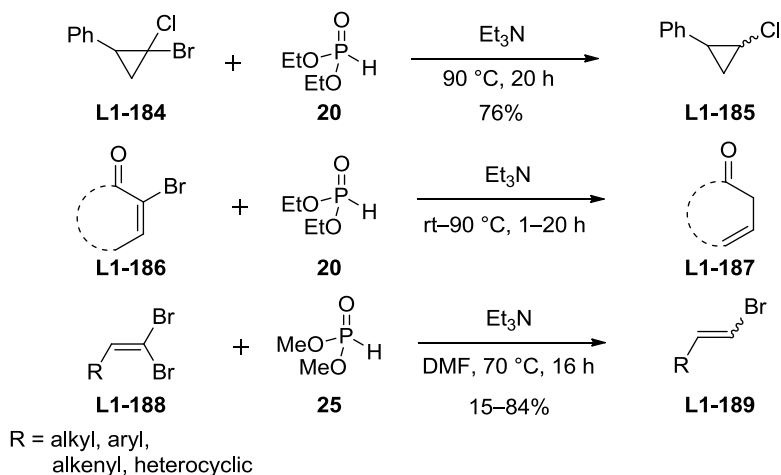
Entrée	Halogénopyrazole	y	Temps	Rapport A1/B1/C1 <sup>a</sup>	Produit C' (Rendemen)
1		2.5	7 h	43 : 57 : 0	 <b>85</b> (0%)
2 <sup>c</sup>		10	14 h	23 : 32 : 47	<b>85</b> (25%)
3 <sup>d</sup>		10	9 h	20 : 60 : 20	 <b>86</b> (17%)
4		10	16 h	ND	 <b>87</b> (56%)
5		10	1.5 h	36 : 58 : 8	 <b>88</b> (9%)
6		10	1.5 h	40 : 60 : 0	 <b>89</b> (0%)
7 <sup>d</sup>		10	9 h	21 : 62 : 17	<b>89</b> (9%)

a) Déterminé par RMN 1H du brut réactionnel. b) Rendements isolés. c) Chauffé 6 h à 70 °C, puis 8 h à 100 °C. d) Chauffé 3 h à 70 °C puis 6 h à 100 °C

**Tableau 12**

Le mécanisme de réduction reste cependant énigmatique. Il serait par exemple intéressant de savoir si cet hydrogène est introduit *via* une espèce palladé, ou si le *H*-phosphonate exerce une action réductrice par un autre moyen. Il a notamment été constaté que les *H*-phosphonates **20** ou **25**, en présence de Et<sub>3</sub>N, pouvaient réduire des liaisons C(sp<sup>3</sup>)-halogène, ou C(sp<sup>2</sup>)-

halogène dans le cas de cétones  $\alpha$ -bromo- $\alpha,\beta$ -insaturées **L1-186** et de 1,2-dibromo-alcènes **L1-188** (Schéma 66).<sup>92,93</sup> Une telle réaction n'a jamais été rapportée pour des halogénures d'aryle, et le mécanisme même de la réaction reste inconnu à ce jour.

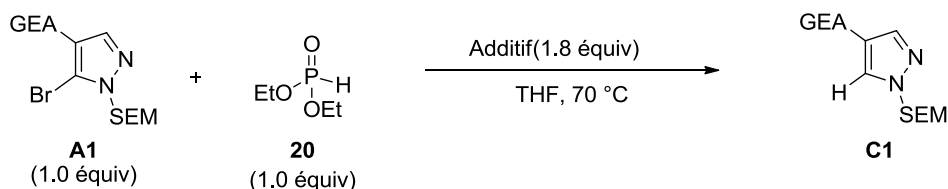


**Schéma 66**

Afin de vérifier si les phosphonates pouvaient réduire les 5-halogéno-pyrazoles, les 5-bromopyrazoles **58** et **61**, de structure générale **A1**, ont été chauffés à 70 °C dans le THF en présence du *H*-phosphonate de diéthyle **20** et d'un additif, et il a été constaté qu'en présence de Et<sub>3</sub>N les pyrazoles réduits **C1** étaient formés avec une bonne conversion en **A1** (Tableau 13, entrées 1 et 4). Cette réduction n'a pas été observée en l'absence de Et<sub>3</sub>N, ou en présence d'un capteur de proton alternatif tel que l'oxyde de propylène ou de l'*i*Pr<sub>2</sub>NEt, et ce malgré des temps de chauffage prolongés (Tableau 13, entrées 2, 3 et 5). De même, en l'absence de **20**, les composés **58** et **61** restent inertes. Bien que ces résultats montrent que la réduction des 5-halogéno-pyrazoles peut être effectuée par le *H*-phosphonate **20** et Et<sub>3</sub>N en absence de palladium, les temps réactionnels nécessaires à la réduction de **58** et **61** dans ces conditions (5.5 h pour **58**, 45 h pour **61**), sont considérablement plus longs que ceux observés lors des réactions de couplage croisé (1.5 h pour **58** et **61**: voir Tableau 12, entrées 5 et 6). Il est donc probable que lorsque Pd(OAc)<sub>2</sub> est présent dans le milieu réactionnel, une voie de réduction pallado-catalysée soit prépondérante par rapport à la réduction par **20**/Et<sub>3</sub>N.

<sup>92</sup> Publication originale: Hirao, T.; Kohno, S.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 1881.

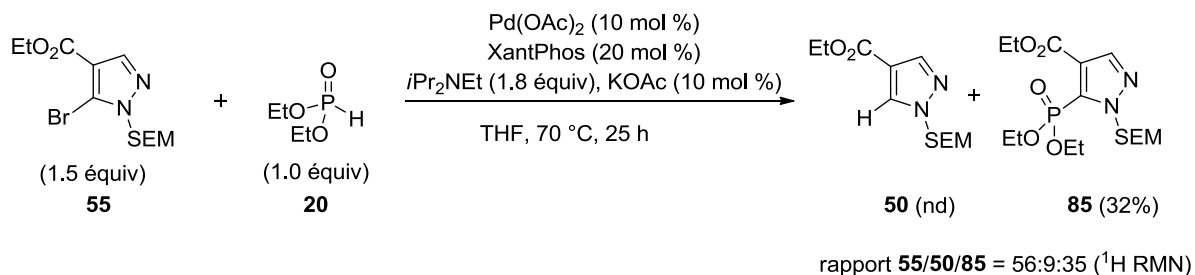
<sup>93</sup> Revue: Hirao, T.; Moriuchi, T.; Amaya, T.; Ogawa, A.; Nomoto, A. *Synthetic Methods for Redox Reactions Using Phosphorus, Vanadium and Samarium Compounds*. In *Functionalized Redox Systems: Synthetic Reactions and Design of  $\pi$ - and bioconjugates*; Hirao, T. Eds.; Springer: Tokyo, 2015, pp 5-51.



Entrée	Halogéno-pyrazole	Additif	Temps	Conversion (RMN $^1\text{H}$ )
1		$\text{Et}_3\text{N}$	5.5 h	83%
2		-	24 h	0%
3			65 h	0%
-----				
4		$\text{Et}_3\text{N}$	45 h	95%
5		$i\text{Pr}_2\text{NEt}$	16 h	0%

**Tableau 13**

A première vue, la prépondérance d'une voie de réduction pallado-catalysée dans les conditions du couplage ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , XantPhos, KOAc,  $\text{R}_3\text{N}$ , THF) semble être confirmée par les rendements similaires obtenus dans la réaction de couplage croisé entre le pyrazole **55** et le *H*-phosphonate **20** lorsque la  $\text{Et}_3\text{N}$  est remplacée par  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (32% *versus* 25%) (Schéma 67). Cependant, l'examen des rapports entre les composés **55**, **50** et **85** indique qu'en présence de  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , le produit de réduction **50** est très minoritaire par rapport au pyrazole de départ **55** et au produit désiré **85** (rapport **55/50/85** = 55:9:35, déterminé par examen du spectre de RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel). Or, en présence de  $\text{Et}_3\text{N}$ , une portion beaucoup plus importante du produit de réduction **50** a été observée par examen du spectre de RMN  $^1\text{H}$  (rapport **55/50/85** = 23:32:45) (Tableau 12, entrée 2). Il est donc vraisemblable que les mauvais rendements obtenus dans cette réaction soient dus à une désactivation rapide du système catalytique, éventuellement suivie par une réduction non métallo-catalysée de l'halogéno-pyrazole de départ.



**Schéma 67**



Bien que les raisons sous jacentes à cette désactivation restent inconnues, ces résultats préliminaires montrent qu'une réoptimisation du système catalytique est nécessaire.

#### 4.1.2.3. Optimisation des conditions de couplage

Il a été constaté lors de l'étude de la réactivité des 5-halogénopyrazoles non fonctionnalisés que le ligand jouait un rôle crucial dans la réaction de couplage croisé. L'influence du ligand dans la réaction de couplage entre le pyrazole **55** et le *H*-phosphinate de diéthyle **20** a donc été étudié en premier. De façon frappante, il s'est avéré que parmi les six ligands monodentates ou bidentates que nous avons testé, à savoir la triphénylphosphine (PPh<sub>3</sub>), la tris(2-furyl)phosphine (tfp), le 2-di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle (*tert*-BuXPhos), le BINAP, le bis(diphénylphosphino)propane (dppp) ou le bis(diphénylphosphino)ferrocène (dppf), aucun ne s'est révélé être un ligand compétent dans la réaction de couplage (Schéma 68). Dans toutes ces réactions, le 5-bromopyrazole **55** ne semble pas réagir, ou seulement de façon minoritaire pour donner de faibles quantités du pyrazole déhalogéné **50**.

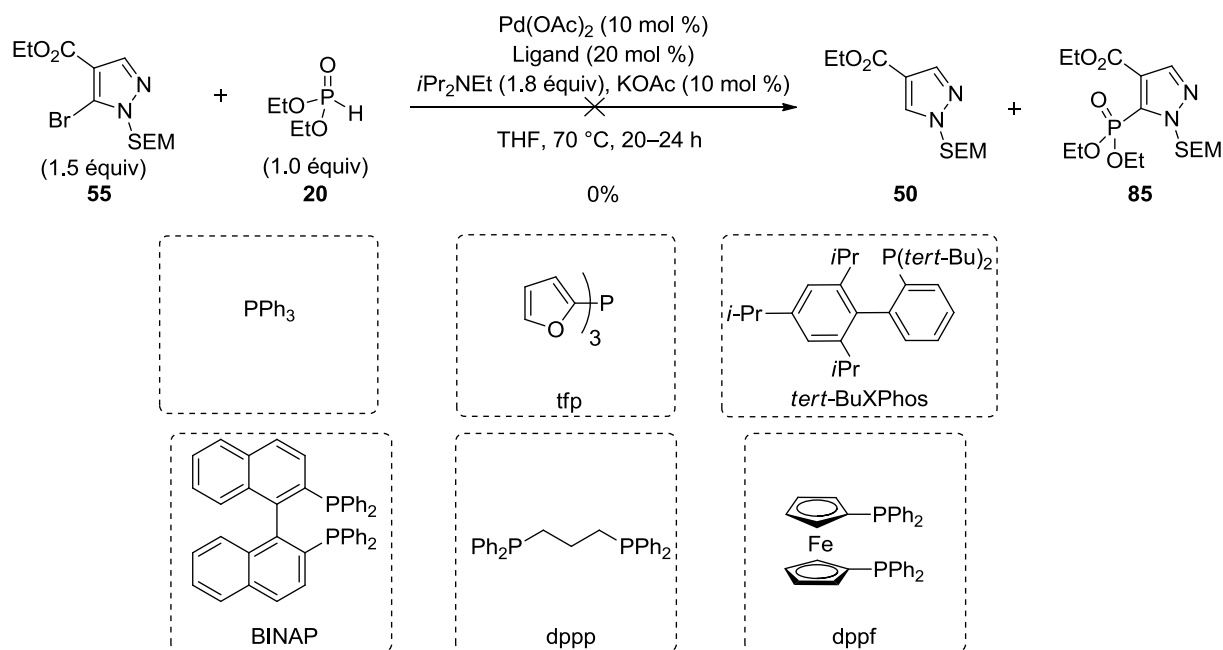
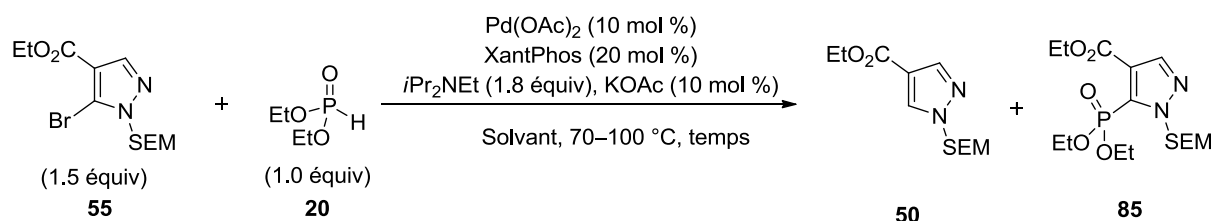


Schéma 68

Nous avons donc choisi de conserver le XantPhos comme ligand, et d'examiner l'influence du solvant (Tableau 14). Dans les solvants polaires aprotiques (DMSO, MeCN, DMA) la réduction du 5-bromopyrazole **55** en son homologue déhalogéné **50** a été observée majoritairement (Tableau 14, entrées 2-4), et la conversion de **55** en **50** est presque complète

dans le 1,4-dioxane (Tableau 14, entrée 5). Dans le  $\text{CCl}_4$ , la dégradation rapide du *H*-phosphonate **20** a été observée, mais le 5-bromopyrazole **55** semble rester inerte (Tableau 14, entrée 6). Dans le toluène et le trifluorotoluène, le produit phosphonylé **85** est formé avec de mauvais rendements (17–22%), et la réaction de réduction est moins importante que dans les solvants polaires aprotiques (Tableau 14, entrée 7–8)

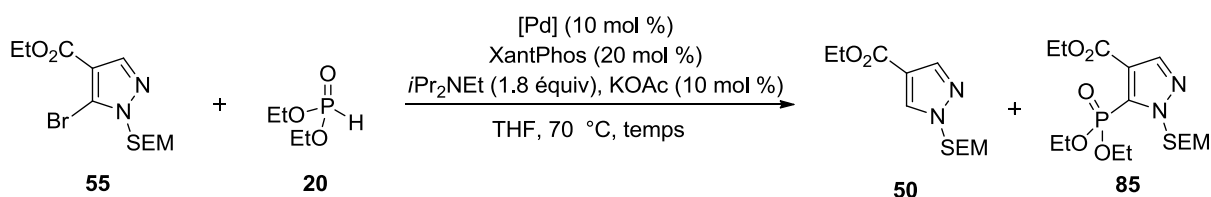


Entrée	Solvant	Temps à 70 °C	Temps à 100 °C	Rapport 55/50/85 <sup>a</sup>	Rendements en 85 <sup>b</sup>
1	THF	25 h	-	56:9:35	32%
2	DMSO	5 h	-	57:43:0	0%
3	MeCN	16 h	-	43:50:7	10%
4	DMA	2.5 h	-	51:45:4	6%
5	1,4-Dioxane	6 h	36 h	17:83:0	0%
6	$\text{CCl}_4$	6 h	-	95:5:0	0%
7	Toluène	6 h	5 h	33:17:50	22%
8	Trifluorotoluène	6 h	8.5 h	48:27:23	17%

a) Déterminé par RMN  $^1\text{H}$  des bruts réactionnels. b) Rendement isolé.

**Tableau 14**

D'autres paramètres tels que la source de palladium, le mode d'addition du *H*-phosphonate **20** ou le rapport 5-bromopyrazole/*H*-phosphonate ont été examinés (Tableau 15). Ainsi, les différentes sources de palladium(II) utilisées ( $\text{Pd(OAc)}_2$ ,  $\text{Pd(OPiv)}_2$ ,  $\text{Pd(MeCN)}_4(\text{BF}_4)_2$ ) se sont révélées être d'une efficacité similaire (Tableau 15, entrées 1–3), tandis que l'utilisation de  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  combiné à un chauffage par irradiation aux micro-ondes n'a pas permis la formation du produit **85**. L'addition lente du *H*-phosphonate **20** sur 6 h a mené à un rendement inférieur à celui obtenu lors de l'ajout de **20** en une seule fois (22% vs. 32%) (Tableau 15, entrée 5), et l'utilisation d'un rapport **55/20** de 2.0:1.0 ou de 1.0:2.0 s'est également révélé infructueux (Tableau 15, entrées 6–7).



Entrée	Ratio 55/20	[Pd]	Temps	Ratio 55/50/85 <sup>d</sup>	Rendement en 85 <sup>e</sup>
1	1.5 : 1.0	Pd(OAc) <sub>2</sub>	25 h	56 : 9 : 35	32%
2	1.5 : 1.0	Pd(OPiv) <sub>2</sub>	26 h	ND	30%
3	1.5 : 1.0	Pd(MeCN) <sub>4</sub> (BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	17 h	61 : 7 : 32	25%
4 <sup>a, b</sup>	1.5 : 1.0	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	4 h	ND	0%
5 <sup>c</sup>	1.5 : 1.0	Pd(OAc) <sub>2</sub>	62 h	62 : 10 : 27	22%
6	2.0 : 1.0	Pd(OAc) <sub>2</sub>	22 h	66 : 11 : 23	29%
7	1.0 : 2.0	Pd(OAc) <sub>2</sub>	72 h	0 : 75 : 25	12%

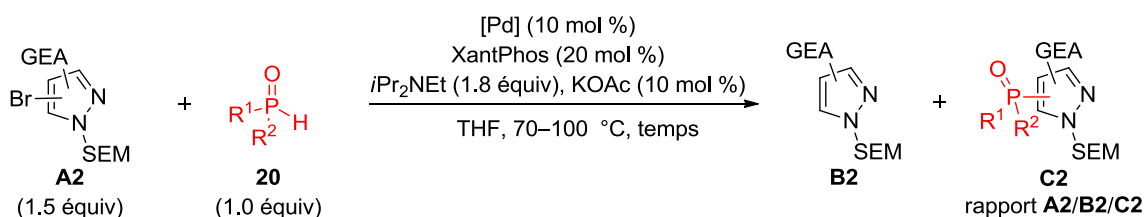
a) Sans XantPhos. b) Chauffage micro-onde. c) **20** ajouté goutte à goutte sur 6 h. d) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H des bruts réactionnels. e) Rendements isolés.

**Tableau 15**

Au vu de ces essais décevants, nous avons décidé de concentrer nos efforts sur l'étude de l'influence de deux paramètres de la réaction que nous avons ignorés jusqu'à présent, à savoir la nature du partenaire organophosphoré, ainsi que la position des différents substituants du partenaire halogénopyrazole.

#### 4.1.2.4. Relations entre rendements de phosphorylation et propriétés stéréoelectroniques des substrats

Ainsi, les phosphonylpyrazoles de structure générale **C2** ont été obtenus après couplage croisé entre les bromopyrazoles de structure générale **A2** et les *H*-phosphonyles correspondants (Schéma 69 et 70). Le rapport **A2/B2/C2** sera indiqué sous les produits.



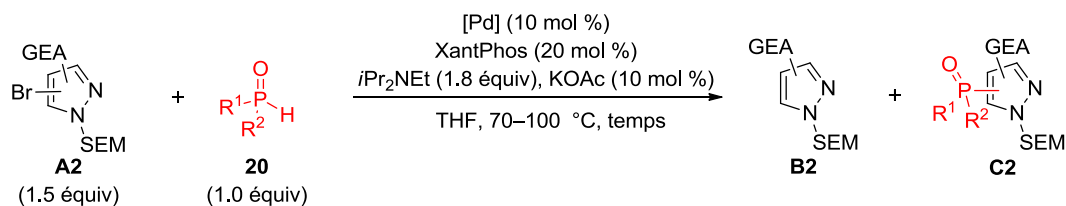
**Schéma 69**

Dans le cas des 5-bromopyrazoles, et lorsqu'un groupement ester est présent en position C4, les rendements semblent indépendants de la nature du *H*-phosphonyle. En effet, les produits **85**, **90** et **91** ont été obtenus avec des rendements similaires (29–32%). Lorsque le groupement ester est remplacé par un 1,3-dioxolane, le produit **92** a été obtenu avec un rendement

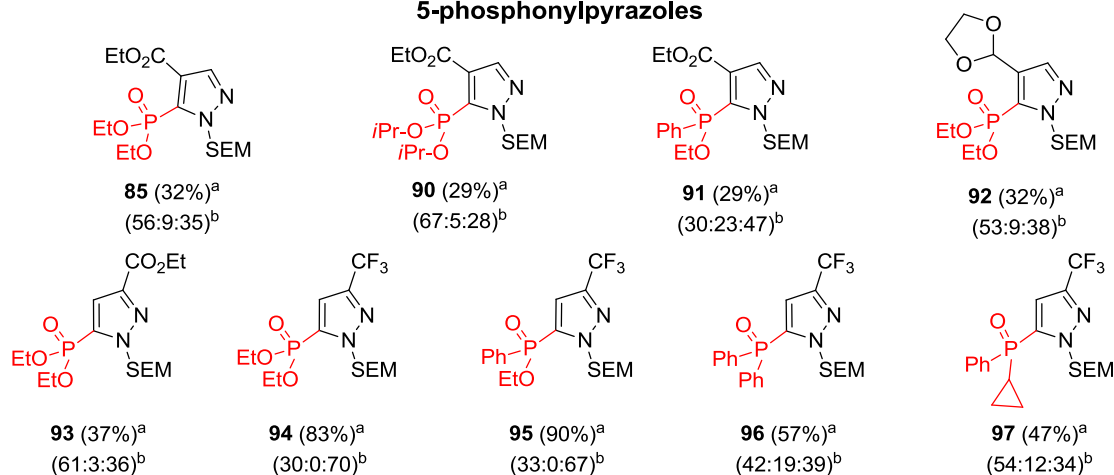
similaire (32%). En revanche, lorsque la position C4 n'est plus substituée, et qu'un ester est présent en position C3, le produit **93** a été obtenu avec un rendement légèrement supérieur à celui obtenu lorsque le groupement ester est présent en position C4 (37% vs. 32%). Cette amélioration de rendement est encore plus importante lorsqu'un groupement CF<sub>3</sub>- est présent en position C3 (produits **94–97**, 47–90%).

Dans le cas des 3-phosphonylpyrazoles, notons en premier lieu l'exemple **98** pour lequel un rendement de 52% a été obtenu lorsque le *H*-phosphonate **20** a été utilisé comme partenaire de couplage, ainsi que la diminution de rendement observée lorsqu'un *H*-phosphinate ou un oxyde de phosphine secondaire ont été utilisés à la place d'un *H*-phosphonate (produits **99** et **100** respectivement). Ceci contraste fortement avec les exemples **85**, **90** et **91**, qui ont tous été obtenus avec de mauvais rendements, indépendamment du partenaire organophosphoré. De façon similaire à ce qui a été constaté avec les 5-bromopyrazoles, le déplacement du groupement électro-attracteur en position relative 1,3 semble être très bénéfique au couplage, les 3-phosphonylpyrazoles **101–107** étant obtenus dans des rendements moyens à excellents (52–84%). Le pyrazole **108** constitue un cas particulier, dans la mesure où l'échec de la réaction semble provenir d'une attaque nucléophile du *H*-phosphonate de diéthyle **20** sur l'aldéhyde en position C5.

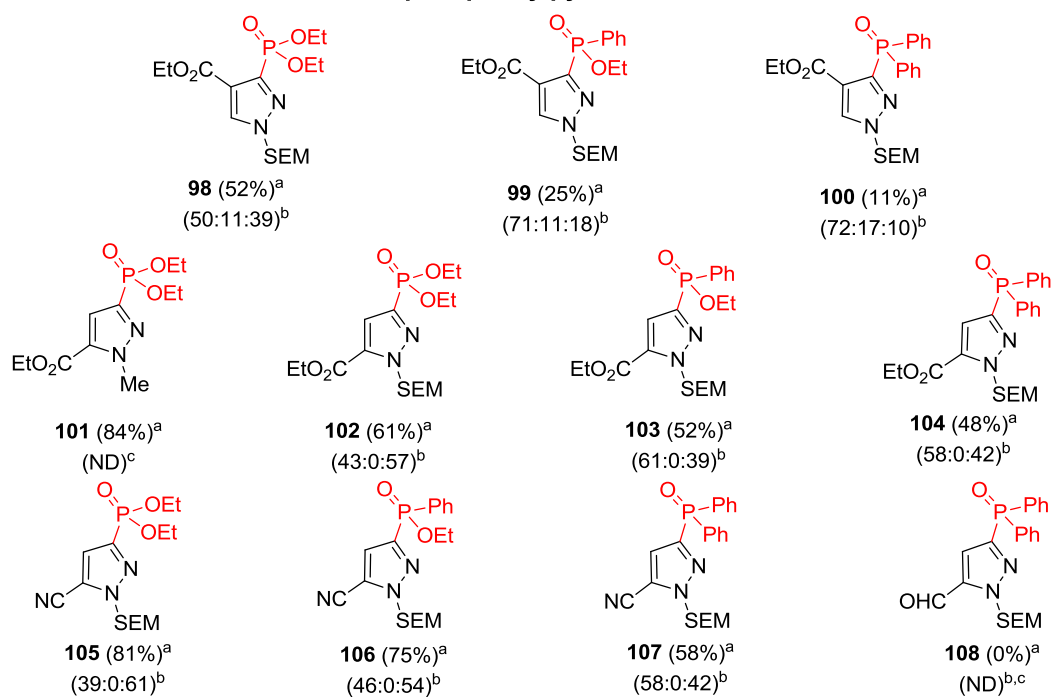
Enfin, les 4-phosphonylpyrazoles **109** et **110**, possédant un groupement ester en position C5 et C3 respectivement sont obtenus avec de mauvais rendements.



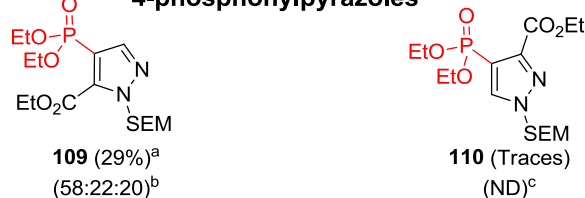
### 5-phosphonylpyrazoles



### 3-phosphonylpyrazoles



### 4-phosphonylpyrazoles



a) Rendement isolé. b) Rapport **A2/B2/C2** déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel. c) Non déterminé

## Schéma 70

La diversité des paramètres criblés et l'hétérogénéité des résultats obtenus rendent ces résultats difficilement interprétables à première vue. Certaines constatations peuvent néanmoins être faites:

1. une amélioration des rendements est systématiquement observée lorsque les substituants du cycle sont dans une position relative 1,3 (par opposition à une position relative 1,2).

2. lorsque des variations de rendement sont observées en fonction de la nature du groupement phosphoré, les *H*-phosphonates mènent généralement à des rendements supérieurs à ceux obtenus avec les *H*-phosphinates, qui mènent eux-mêmes à des rendements supérieurs à ceux obtenus avec les oxydes de phosphines secondaires.

3. d'un point de vue plus général, il semblerait que quel que soit le motif de substitution du bromopyrazole **C2** et la nature du partenaire phosphoré, les rendements ne soient pas directement corrélés à la proportion de produit réduit **B2** formé lors du couplage. Une désactivation et/ou un ralentissement du cycle catalytique semblent donc responsable des mauvais rendements occasionnellement observés.

De cette hypothèse découle naturellement la question de savoir à quelle étape du cycle catalytique intervient cette désactivation et/ou ce ralentissement, et quels sont les paramètres stéréoélectroniques gouvernant cette désactivation et/ou ce ralentissement. Soulignons tout d'abord qu'il est improbable que l'étape d'addition oxydante soit l'étape limitante de la cinétique de la réaction de par la pauvreté électronique des partenaires halogénés mis en jeu. Intéressons nous maintenant aux deux autres possibilités restantes, à savoir l'étape d'échange de ligands et l'étape d'élimination réductrice. En nous basant sur les travaux des groupes de Stawinski et de Stockland présentés dans la partie bibliographique, il est raisonnable d'affirmer que:

1. l'étape d'échange de ligand est favorisée par une faible densité électronique et un environnement stérique peu encombré au niveau du palladium, ainsi que par des partenaires organophosphorés riches en électrons et peu encombrés stériquement.

2. l'étape d'élimination réductrice est favorisée lorsque les deux partenaires du couplage sont riches en électrons, et lorsque le partenaire halogéné est peu encombré stériquement.

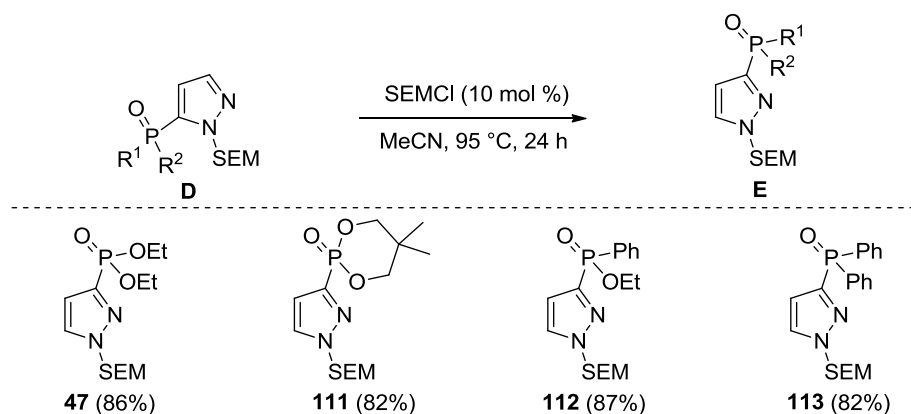
Les critères de richesse électronique du partenaire organophosphoré et les critères d'encombrement stérique se recoupent donc, et seule une corrélation claire entre le rendement

et la densité électronique au niveau du centre palladé, tout autre paramètre étant égal par ailleurs, semble pouvoir permettre de trancher entre les cas de figures qui s'offrent à nous. Malheureusement, l'évaluation même de la densité électronique est problématique dans le cas présent, celle-ci étant *a priori* influencée par la position du centre palladé sur le cycle pyrazole (C3, C4 ou C5), ainsi que par le pouvoir électro-attracteur et la position du substituant restant. Or les corrélations de Hammett, couramment utilisées pour évaluer le pouvoir électro-attracteur d'un substituant en série aryle, ne sont pas applicables en série hétéroaromatique. Il ne nous a donc pas semblé possible de rationaliser ces résultats sans données expérimentales supplémentaires.

Il ressort de notre étude que le couplage pallado-catalysé entre un halogéno-pyrazole et un partenaire phosphoré de type *H*-phosphonyle est loin d'être trivial, et que de nombreux effets stéréoelectroniques gouvernent l'issue de la réaction. Cette approche reste néanmoins viable pour l'obtention d'un grand nombre de phosphonylpyrazoles, et notre étude a permis d'apprécier l'importance de certains paramètres cruciaux dans la réaction de couplage comme l'angle de morsure  $\beta_n$  du ligand, la nature du partenaire phosphoré, ainsi que le motif de substitution du partenaire pyrazole.

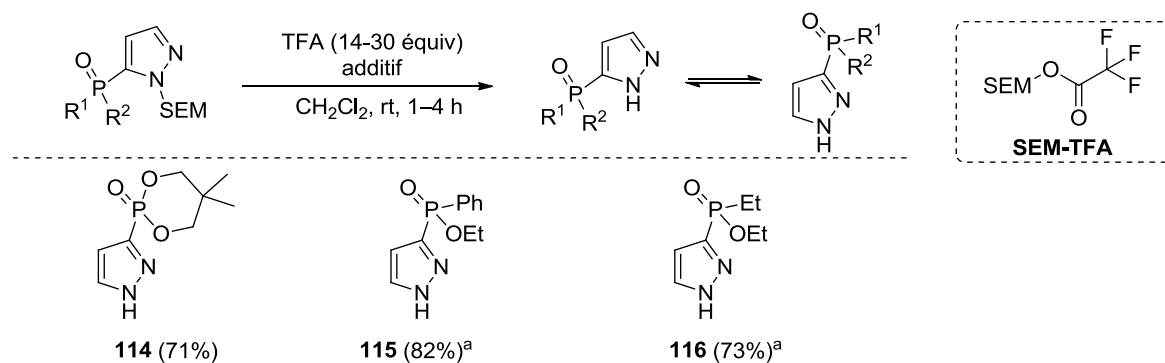
#### 4.1.4. Post-fonctionnalisation des phosphonylpyrazoles

Ayant établi que les 5-phosphonylpyrazoles de structure générale **D** étaient des composés aisément accessibles par couplage croisé, nous nous sommes attachés à démontrer qu'ils pouvaient également servir de plateformes moléculaires permettant d'accéder à d'autres composés. Ils peuvent par exemple être engagés dans des réactions de transfert de SEM, menant ainsi aux 3-phosphonylpyrazoles de structure générale **E** avec d'excellents rendements, indépendamment de la nature du groupement phosphonyle (Schéma 71).



**Schéma 71**

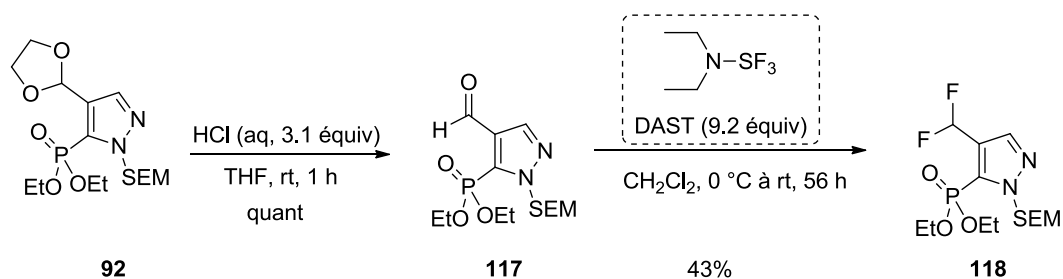
Le groupement protecteur *N*-SEM peut également être aisément clivé par l'action de l'acide trifluoroacétique (TFA) (Schéma 72). L'ester de trifluoroacétate SEM-TFA formé dans cette réaction pouvant réalkyler les produits de la réaction **114–116**, l'éthanol a été utilisé en tant qu'additif nucléophile afin de piéger cet intermédiaire.



<sup>a</sup> Avec additif EtOH (2 \u00e9quiv)

**Sch\u00e9ma 72**

Le motif 1,3-dioxolane pr\u00e9sent dans le pyrazole **92** a pu \u00eatre transform\u00e9 de fa\u00e7on quantitative en un groupement ald\u00e9hyde pour donner le pyrazole **117** (HCl, THF, rt) (Sch\u00e9ma 73). Malgr\u00e9 la pr\u00e9sence d'une liaison P=O fortement polaris\u00e9e, cet ald\u00e9hyde a \u00e9t\u00e9 converti en groupement difluorom\u00e9thyle par l'action du trifluorure de di\u00e9thylaminosulfure (DAST). Le produit **118** n'a \u00e9t\u00e9 obtenu qu'avec un rendement modeste de 43%, et un large exc\u00e8s de DAST a \u00e9t\u00e9 n\u00e9cessaire pour atteindre une conversion totale de **117**.



**Sch\u00e9ma 73**

La capacit\u00e9 du groupement phosphonyle \u00e0 orienter les r\u00e9actions de m\u00e9tallation en position *ortho* est bien connue en s\u00e9rie aryle, et a \u00e9t\u00e9 exemplifi\u00e9e \u00e0 de nombreuses reprises.<sup>94</sup> Il nous a cependant paru int\u00e9ressant d'examiner si cette capacit\u00e9 *ortho*-m\u00e9tallante pouvait outrepasser la propension du noyau pyrazole \u00e0 \u00eatre m\u00e9tall\u00e9 en position C3 lorsque la position C5 \u00e9tait

<sup>94</sup> a) Stankevic, M.; Bazan, J. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, pp 824. b) Suto, Y.; Tsuji, R.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3757. c) Wang, H.-L.; Hu, R.-B.; Zhang, H.; Zhou, A.-X.; Yang, S.-D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5302.



occupée. Ainsi, les 5-phosphonylpyrazoles **23** et **24** ont été mis en présence de TMP-MgCl.LiCl à  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  et l'introduction d'un électrophile halogéné après 13 h de réaction a mené aux produits C4-halogénés **119** et **120** avec des rendements moyens (Schéma 74). A notre connaissance, cette réaction représente le seul exemple de déprotonation d'un noyau pyrazole en position C4 en présence d'une position C3 non protégée.

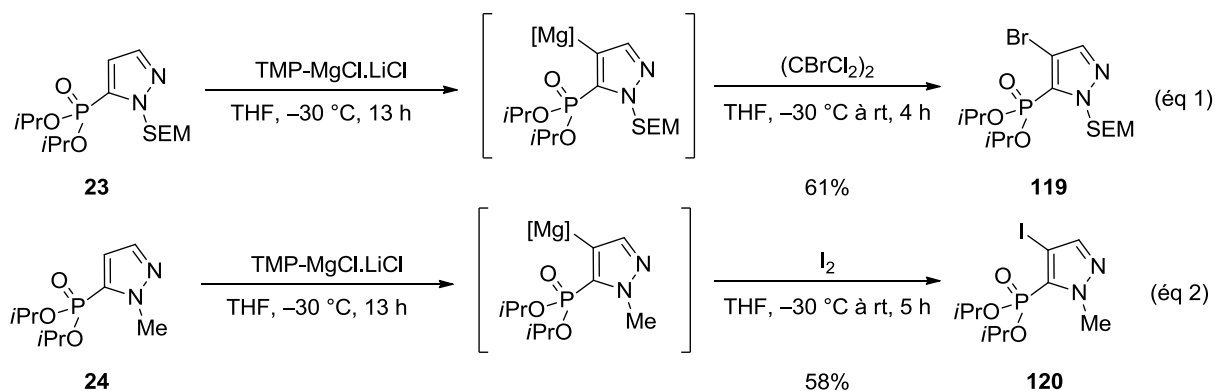


Schéma 74

Les halogéno-pyrazoles résultant de la réaction précédente peuvent potentiellement être utilisés dans une grande variété de couplage croisés. Par exemple, le iodopyrazole **120** a pu être efficacement couplé à l'acide boronique **121** en utilisant un couplage de type Suzuki (Schéma 75).

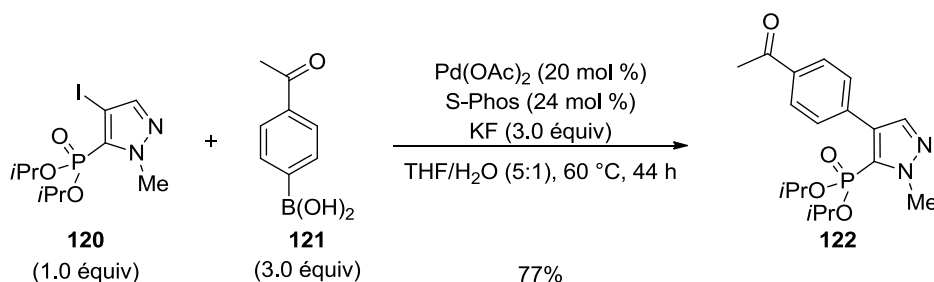
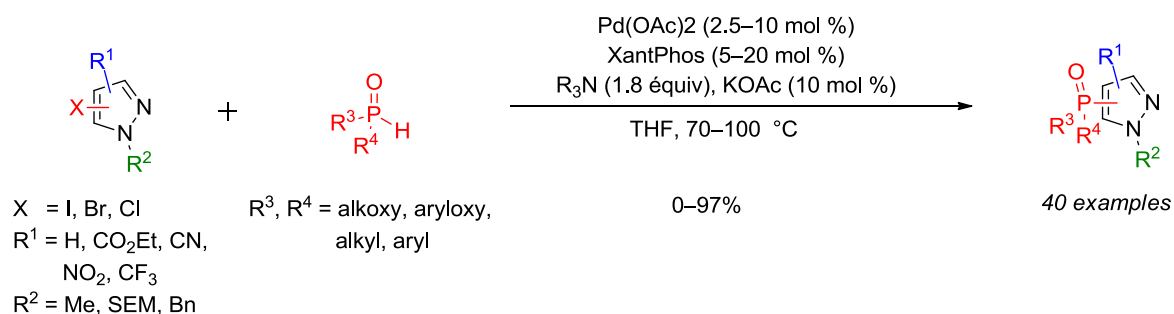


Schéma 75

#### 4.1.5. Bilan et Perspectives

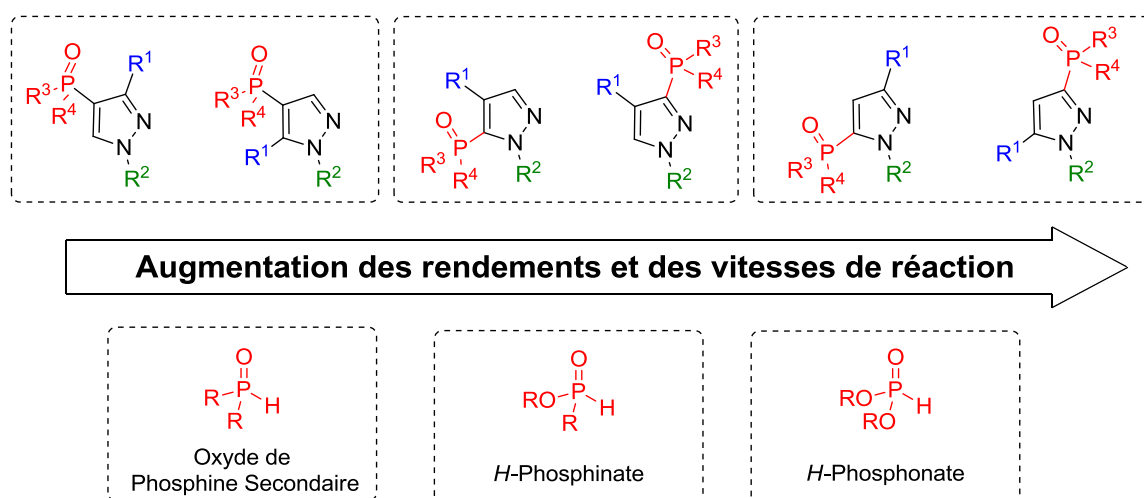
Au cours de cette étude, nous avons étudié la phosphonylation d'halogéno-pyrazoles par réaction de couplage croisé. Les *H*-phosphonyles, composés stables et aisément accessibles, ont été utilisés comme partenaires de couplage organophosphorés, et la réaction a été catalysée par  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , associé à un ligand bidentate à fort angle de morsure, le XantPhos

(Schéma 76). Malgré l'étude de nombreux paramètres, l'issue de cette réaction de phosphonylation s'est révélée être hautement dépendante des caractéristiques stéréoélectroniques des partenaires impliqués dans le couplage, produisant ainsi les produits désirés avec des rendements variants entre 0% et 97%.



**Schéma 76**

Bien que les variations importantes des rendements n'aient pas pu être rationalisées d'un point de vue mécanistique, les résultats produits au cours de cette étude ont permis de mettre en lumière certaines tendances générales (Schéma 77). Ainsi, les halogénopyrazoles possédant un substituant et un halogène en position relative 1,2 mènent généralement à des rendements inférieurs en dérivés phosphonylés comparés à leurs homologues substitués de façon 1,3. Concernant le partenaire organophosphoré, les *H*-phosponates mènent généralement à des rendements et des vitesses de réactions supérieures comparés aux *H*-phosphinates, qui mènent eux-mêmes à des rendements et des vitesses de réaction supérieures par rapport aux oxydes de phosphines secondaires.



**Schéma 77**

L'examen des résultats expérimentaux n'ayant pas permis de déterminer les raisons sous-jacentes aux mauvais rendements occasionnellement observés, il serait intéressant de pouvoir suivre l'évolution du milieu réactionnel par RMN du noyau  $^{31}\text{P}$ . Cette technique est en effet particulièrement puissante pour l'étude des couplages croisés  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-P}$  car elle permet de suivre l'évolution de toutes les espèces impliquées dans le couplage. L'étape limitante de la cinétique pourrait ainsi être déterminée, et il serait également possible d'établir la structure des sous-produits organophosphorés de la réaction.

A la lumière des différentes restrictions dans le champ d'application du couplage croisé que nous avons développé, nous nous sommes intéressés à des réactions de fonctionnalisation C-H du noyau pyrazole.

#### 4.2. Synthèse et fonctionnalisation de phosphonylpyrazoles par activation pallado-catalysée de liaisons C-H

Les fonctionnalisations métallo-catalysées par activation de liaisons C-H ont récemment fait l'objet d'une très grande attention de la part des chimistes organiciens.<sup>95</sup> Ces transformations reposent sur une étape de rupture d'une liaison C-H par un métal de transition (étape dite d'activation C-H) pour mener à un intermédiaire métallé qui pourra ensuite être impliqué dans une réaction de fonctionnalisation. Ces méthodes ne nécessitent donc pas la synthèse de produits de départ pré-fonctionnalisés, comme c'est le cas pour les couplages croisés "traditionnels" (Schéma 78).

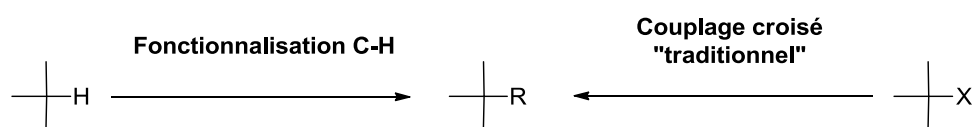


Schéma 78

Cette méthode de fonctionnalisation peut donc constituer une alternative plus écologique et plus économique en temps et en moyens comparée aux méthodes reposant sur l'utilisation d'intermédiaires "pré-activés". Par souci de concision, le terme "activation de liaison C-H" sera remplacé par "activation C-H" ou "C-H" dans la suite de cette partie. Par exemple, "arylation par activation de liaison C-H" deviendra "arylation C-H".

<sup>95</sup> Sélection de revues: a) Bergman, R. G. *Nature* **2007**, *446*, 391. b) Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67. c) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417*, 517. d) Jia, C. Kitamura, T. Fujiwara, Y. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 633. e) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879.

## 4.2.1. Rappels bibliographiques: Fonctionnalisation C-H pallado-catalysée de pyrazoles

Les substrats ayant fait l'objet du plus grand nombres d'études dans le domaine de la fonctionnalisation C-H pallado-catalysée sont sans conteste les aryles et les hétéroaryles. De façon remarquable, les pyrazoles ont cependant fait l'objet de peu d'études spécifiques, et presque toutes ont été réalisées dans le domaine de l'arylation C-H pallado-catalysée. Ainsi, ce n'est qu'en 2009 que Sames *et al.* proposèrent le premier protocole d'arylation C-H intermoléculaire du noyau pyrazole par un bromure d'aryle, cette méthode reposant sur l'utilisation d'un catalyseur Pd(OAc)<sub>2</sub> associé à un ligand phosphine riche en électrons P(*n*-Bu)Ad<sub>2</sub>, une base inorganique K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, et un additif PivOH (Schéma 79).<sup>96</sup> Au cours d'une étude préliminaire sur la réactivité du pyrazole **L1-190**, les auteurs remarquèrent que la réaction semblait être sélective de la position C5, le produit **L1-191** étant le produit majoritaire, bien que les produits C4-arylés **L1-192** et bis-arylés **L1-193** soient également obtenus en quantités non négligeables. La position C3, quant à elle, semble essentiellement inerte dans ces conditions.

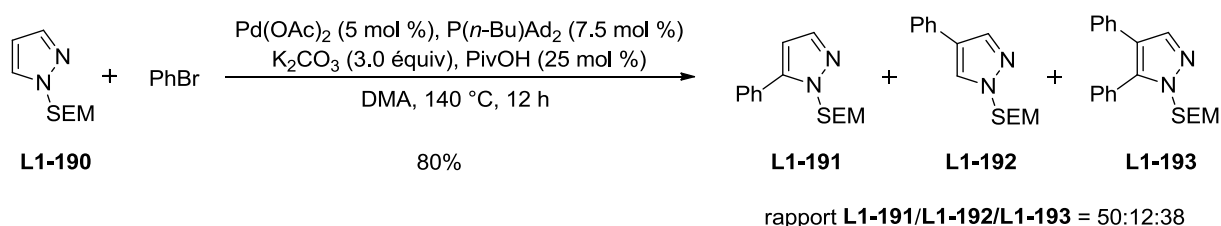


Schéma 79

Sur la base de ces résultats, le pyrazole C4-arylé **L1-192** a été engagé dans la réaction de fonctionnalisation, et une gamme de pyrazoles 4,5-bis-arylés **L1-194** a été obtenu avec des rendements modestes à excellents (35%–82%) (Schéma 80).

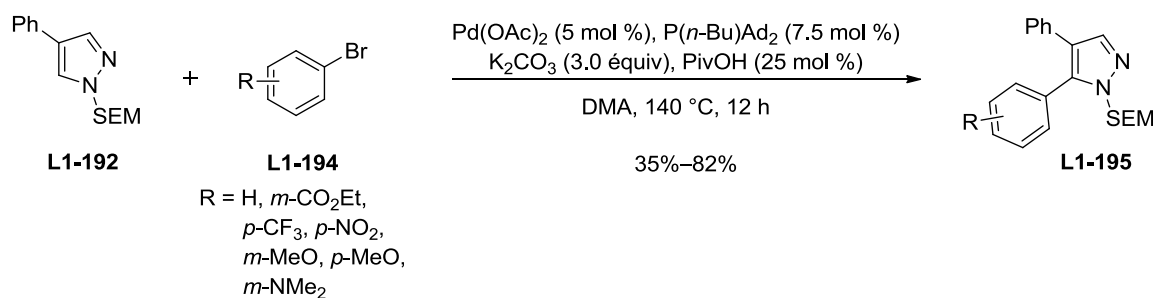
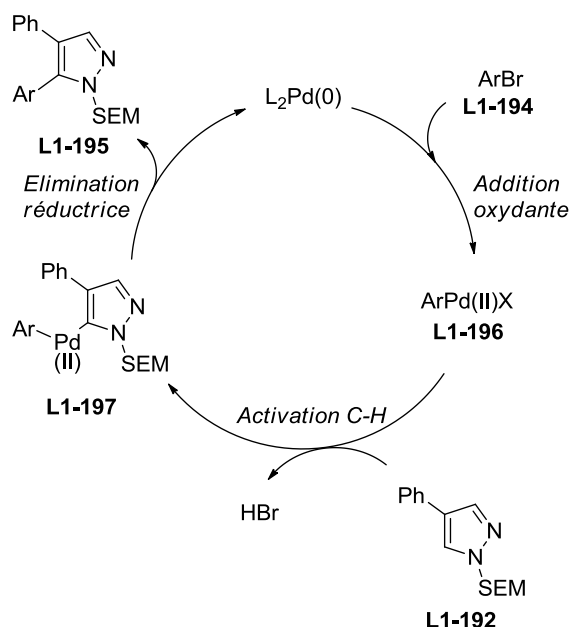


Schéma 80

<sup>96</sup> Goikhman, R.; Jacques, T. L.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3042.

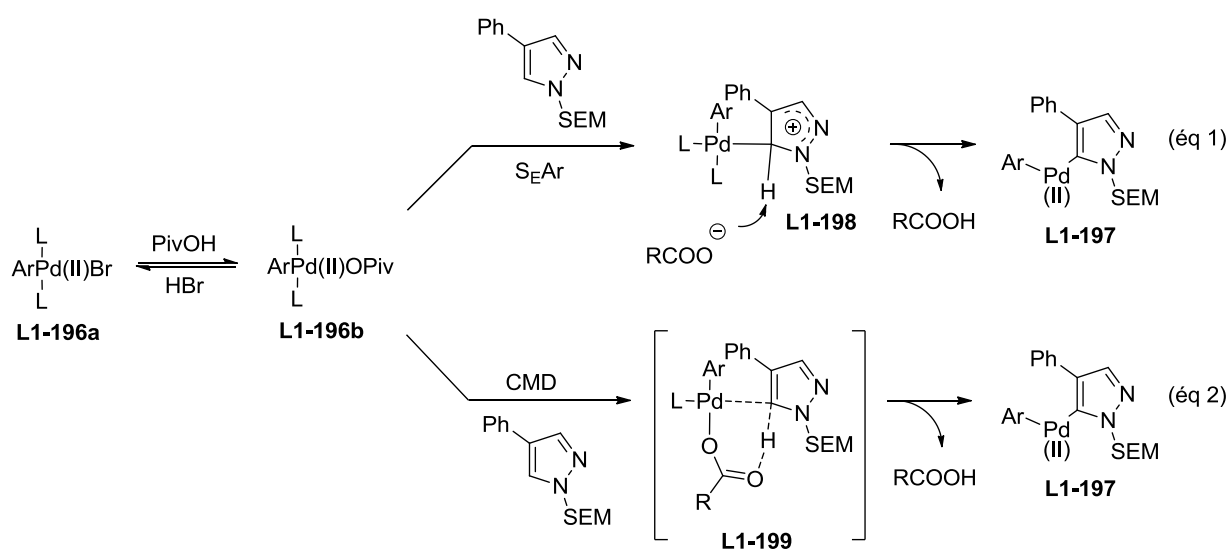
Le cycle catalytique proposé est représentatif des réactions d'arylation C-H catalysées par un système Pd(0)/Pd(II), et commence par l'addition oxydante du bromure d'aryle **L1-194** sur Pd(0)L<sub>2</sub>. L'espèce palladée au degré d'oxydation +II ArPd(II)X **L1-196** engendrée réalise ensuite l'activation de la liaison C-H du pyrazole **L1-192**, menant ainsi à **L1-197**. Une étape d'élimination réductrice boucle le cycle catalytique et régénère Pd(0)L<sub>2</sub> (Schéma 81).



**Schéma 81**

Bien entendu, il s'agit là d'une simplification grossière qui ne rend pas compte des mécanismes mis à l'œuvre dans les différentes étapes du cycle catalytique. Par exemple, quel est le mécanisme de l'étape critique d'activation C-H, et comment rationaliser l'activation sélective de la liaison C-H en position C5 du pyrazole? Lorsque des espèces au palladium(II) telles que **L1-196a** ou **L1-196b** sont impliquées, deux mécanismes d'activation C-H sont couramment proposés (Schéma 82). Historiquement, un mécanisme de déplacement de ligand par substitution électrophile aromatique (S<sub>E</sub>Ar) a été proposé en premier, celui-ci impliquant l'attaque nucléophile du noyau aromatique sur les espèces palladées **L1-196a** ou **L1-196b**. Les intermédiaires de Wheland résultants **L1-198** mènent ensuite aux espèces **L1-197** après réaromatisation (Schéma 82, éq 1). Un tel mécanisme serait cependant en contradiction avec les résultats préliminaires présentés dans le Schéma 79. En effet, la position C4 étant la plus nucléophile, c'est elle qui devrait être fonctionnalisée sélectivement si un mécanisme de type S<sub>E</sub>Ar intervenait. Plus récemment, les travaux du groupe de Fagnou ont clairement mis en évidence l'existence d'un mécanisme dit de "métallation-déprotonation concertée" au cours de

leurs études sur les réactions d'arylation C-H ("Concerted Metallation-Deprotonation", CMD) (Schéma 82, éq 2).<sup>97</sup> Ce mécanisme implique des états de transition tel que **L1-199**, dans lesquels la formation d'une liaison carbone-palladium et le clivage d'une liaison carbone-hydrogène se déroulent de façon concertée par l'assistance nucléophile d'un ligand carboxylate. Ce mécanisme rend donc compte de l'importance cruciale des additifs carboxylates ajoutés au milieu réactionnel et de la sélectivité observée pour la position la plus acide, c'est donc ce mécanisme qui a été retenu par Sames *et al.* dans leur étude sur l'arylation de pyrazoles par activation de liaisons C-H.

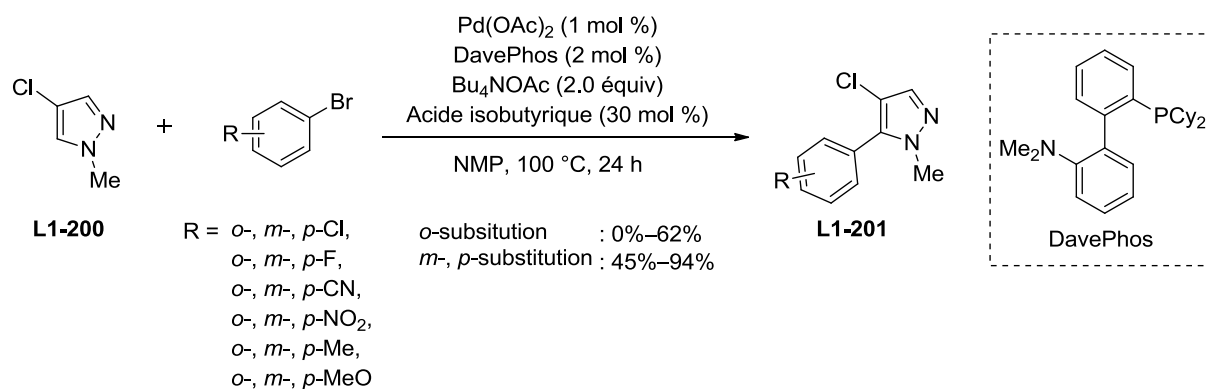


**Schéma 82**

Suite à ces travaux, divers protocoles similaires permettant l'arylation C-H de la position C5 des pyrazoles sont apparus dans la bibliographie. Ainsi, en présence de 1 mol % de Pd(OAc)<sub>2</sub>, le 4-chloro-*N*-méthylpyrazole **L1-200** a été arylé par une gamme de bromures d'aryle portant des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs (Schéma 83).<sup>98</sup> Dans ces conditions, les bromures d'aryle substitués en *ortho* ont mené à des rendements inférieurs par rapport à ceux présentant une substitution *méta* ou *para*, tandis qu'aucun effet électronique n'a été observé.

<sup>97</sup> a) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 658. b) Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496.

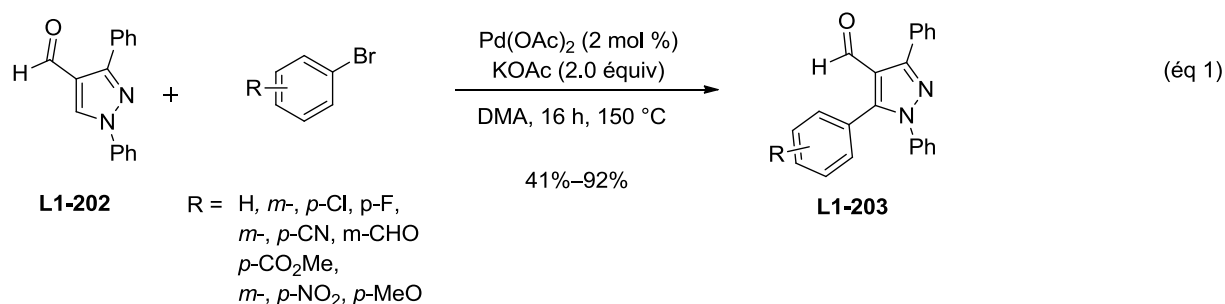
<sup>98</sup> Mateos, C.; Mendiola, J.; Carpintero, M.; Mínguez, J. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4924.



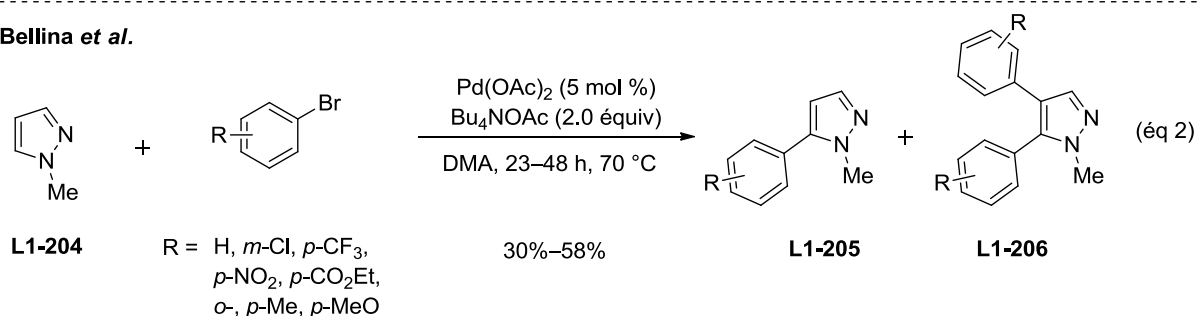
**Schéma 83**

Des conditions sans ligand ont également été proposées par les groupes de Doucet<sup>99</sup> et de Bellina (Schéma 84).<sup>100</sup> De façon remarquable, en l'absence de ligand phosphine fortement coordonnant, le système catalytique ne semble pas être désactivé par la présence de l'azote basique du pyrazole. Notons l'absence de substituant en position C4 du pyrazole pour la méthode proposée par Bellina *et al.* (Schéma 84, éq 2), ce qui provoque la formation systématique d'un mélange de produits **L1-205/L1-206**, dans des rapports allant de 84:16 à 70:30 en faveur de **L1-205**.

**Doucet *et al.***



**Bellina *et al.***



**Schéma 84**

<sup>99</sup> Smari, I.; Youssef, C.; Yuan, K.; Beladhria, A.; Ben Ammar, H.; Ben Hassine, B.; Doucet, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1778.

<sup>100</sup> Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5621.

Etonnamment, cette réaction de sur-arylation a pu être totalement évitée dans les conditions décrites par Kumpulainen *et al.* ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{RCO}_2\text{H}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , Xylène), le paramètre clé de la réaction semblant être l'utilisation d'un solvant apolaire tel que les xylènes (Schéma 85).<sup>101</sup>

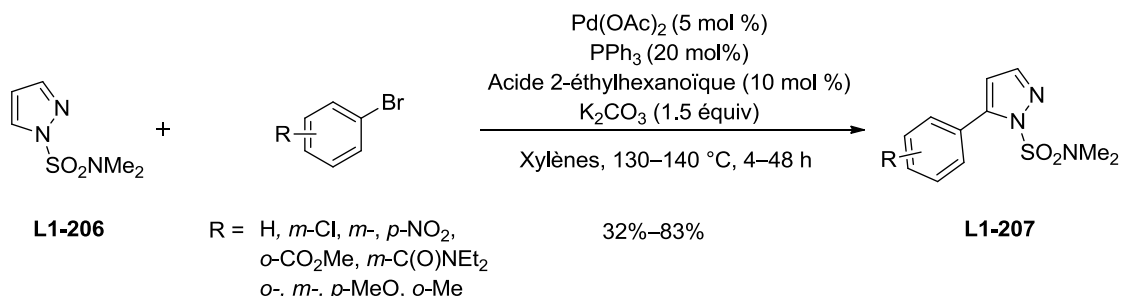


Schéma 85

Les 4-nitropyrazoles **L1-208** se sont également révélés être des substrats intéressants dans les réactions d'arylation C-H, dans la mesure où un deuxième groupe aryle a pu être introduit en position C3 après un couplage initial en C5 (Schéma 86).<sup>102</sup> L'utilisation de  $\text{CuI}$  comme additif s'est révélée essentielle au succès de la réaction, bien que son rôle n'ait pas été élucidé.

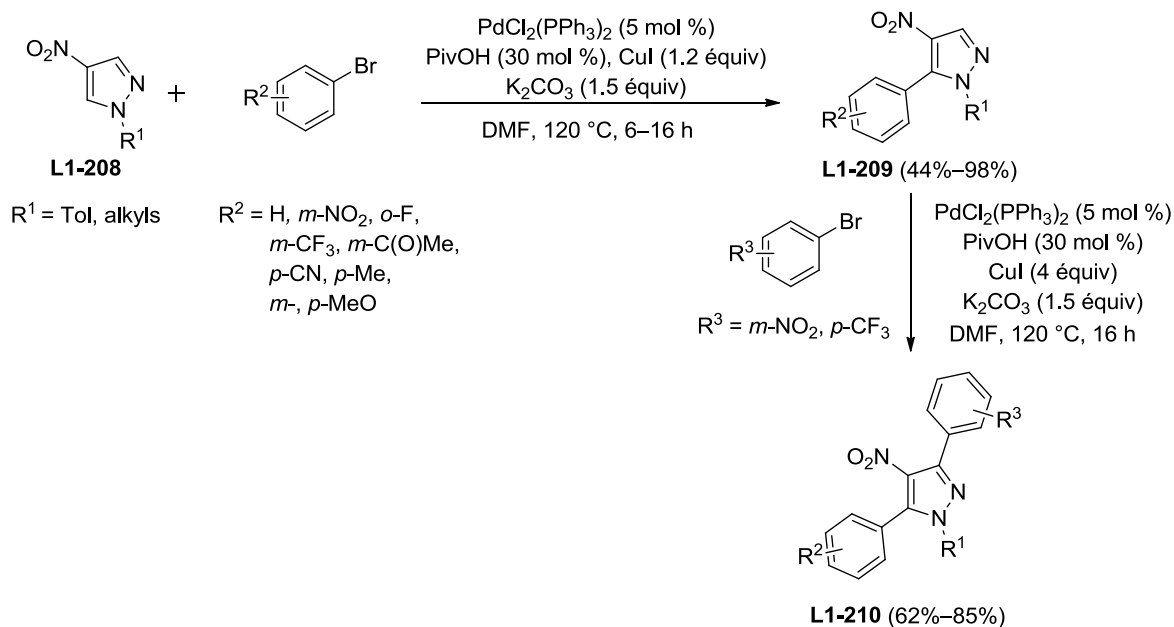


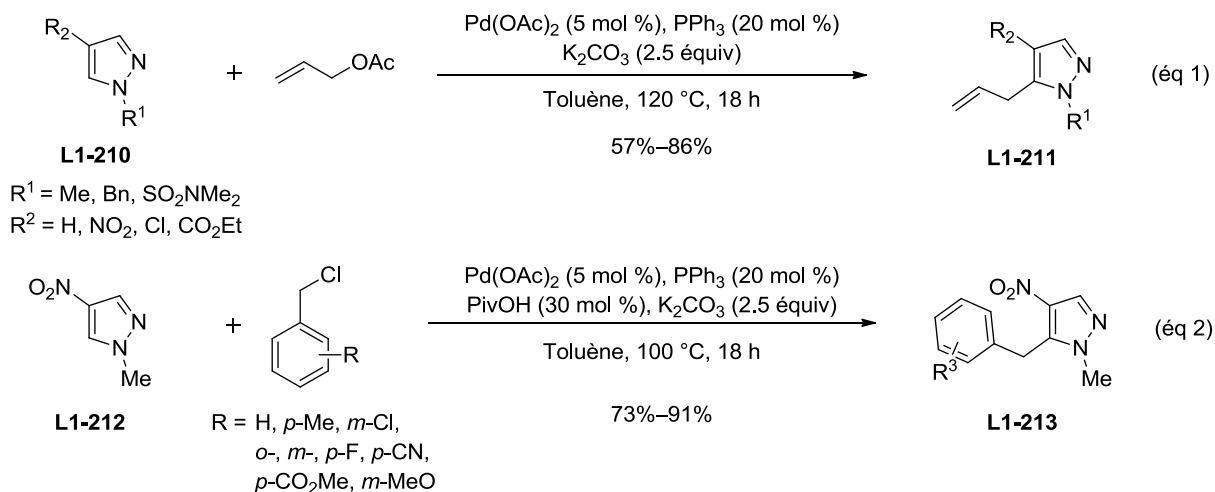
Schéma 86

<sup>101</sup> Kumpulainen, E. T. T.; Pohjakallio, A. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1555.

<sup>102</sup> Iaroshenko, V. O.; Gevorgyan, A.; Davydova, O.; Villinger, A.; Langer, P. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2906.

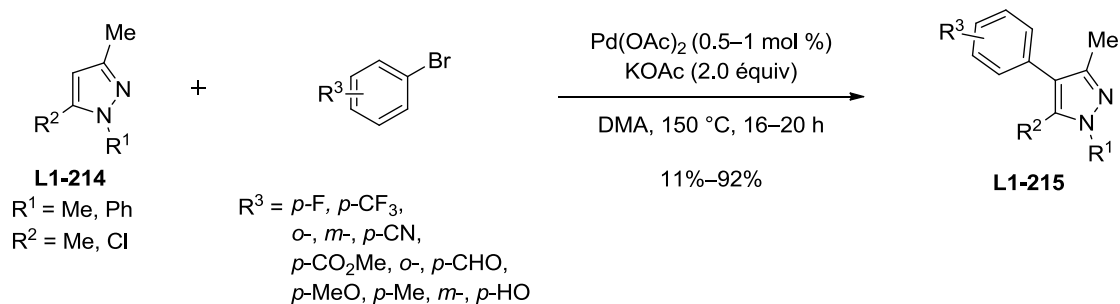


Dans une étude récente, le groupe de Joo a démontré que les fonctionnalisations C-H de pyrazoles ne sont pas limitées aux arylations, et que des électrophiles activés comme l'acétate d'allyle ou des chlorures de benzyle étaient également des partenaires réactifs (Schéma 87).<sup>103</sup>



**Schéma 87**

En ce qui concerne la position C4, Doucet *et al.* ont démontré que les pyrazoles 3,5-disubstitués **L1-214** pouvaient être arylés en position C4 dans des conditions n'impliquant pas de ligand, mais avec des rendements très variables (Schéma 88).<sup>104</sup> Contrairement à la majorité des réactions d'arylation C-H de pyrazoles, de bons rendements ont été obtenus pour tous les bromures d'aryle *ortho*-substitués, tandis que la fourchette basse des rendements correspond aux bromures d'aryle riches en électrons.



**Schéma 88**

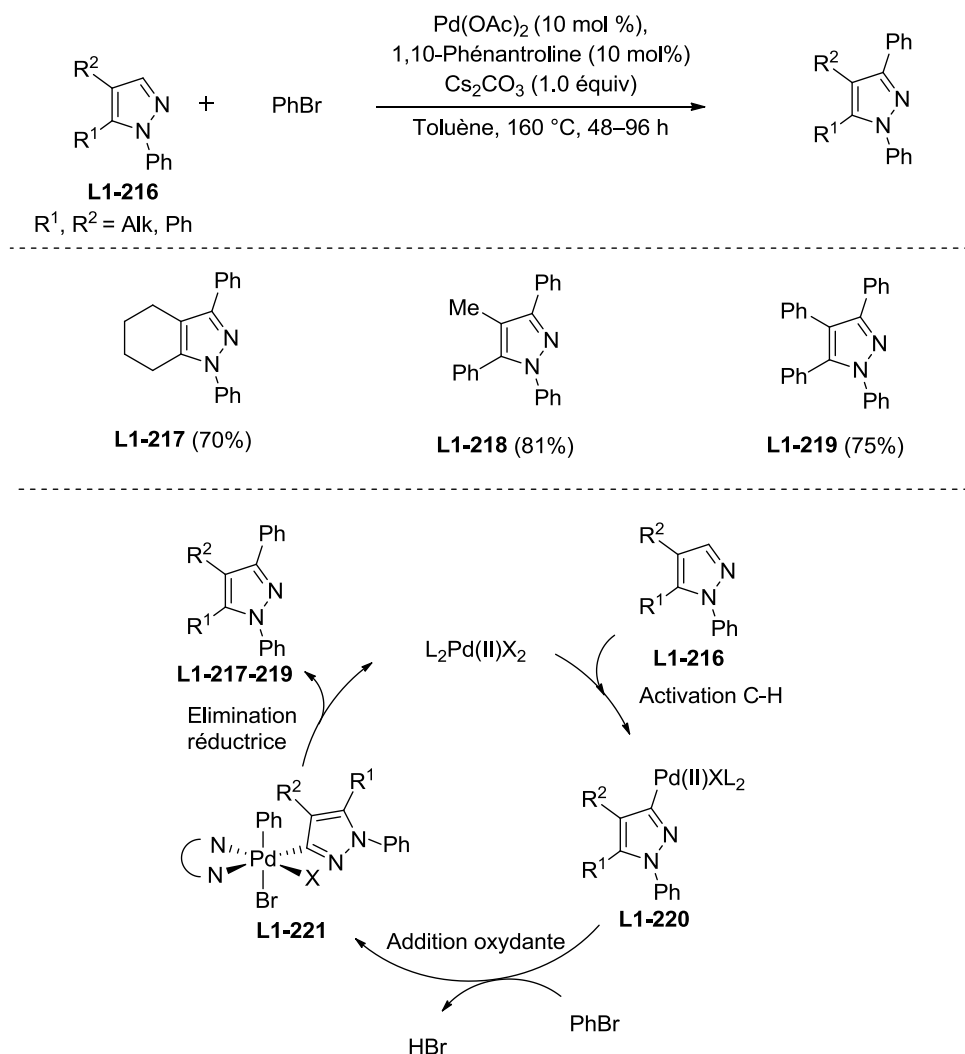
En utilisant un système catalytique Pd(OAc)<sub>2</sub>/phénantroline, le groupe de Yu a également été capable d'introduire un groupement phényle en position C3 des pyrazoles **L1-216**.<sup>105</sup> Bien que

<sup>103</sup> Bae, S.; Jang, H.-L.; Jung, H.; Joo, J. M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 690.

<sup>104</sup> a) Yan, T.; Chen, L.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; Doucet, H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7659. b) Fall, Y.; Doucet, H.; Santelli, M. *Synthesis* **2009**, 127.

<sup>105</sup> Ye, M.; Edmunds, A. J. F.; Morris, J. A.; Sale, D.; Zhang, Y.; Yu, J.-Q. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2374.

les rendements décrits soient excellents, seuls trois exemples ont été rapportés, et les conditions utilisées sont particulièrement dures (160 °C, 48–96 h). Notons également un changement dans le cycle catalytique proposé, celui-ci faisant maintenant intervenir un système Pd(II)/Pd(IV) dans lequel le cycle catalytique est initié par l'activation d'une liaison C-H du pyrazole **L1-216** par une espèce  $L_2Pd(II)X_2$ , suivie d'une addition oxydante de PhBr pour générer un intermédiaire palladé **L1-221** à l'état d'oxydation +IV. Une élimination réductrice libère le produit et permet de compléter le cycle catalytique (Schéma 89).



**Schéma 89**

Il ressort de cet aperçu bibliographique que les pyrazoles sont des substrats viables dans les réactions de fonctionnalisation C-H pallado-catalysées, bien que la grande majorité des études ait été dédiée aux réactions d'arylation C-H. Pour la majorité des conditions utilisées, l'étape critique d'activation C-H semble être sélective de la position C5 des pyrazoles, de par son caractère acide. Cependant, la protection de la position C4 est généralement requise afin

d'éviter les réactions de sur-fonctionnalisation de cette position. Signalons que la position C3 semble significativement moins réactive, et la fonctionnalisation de cette position n'est généralement pas observée.

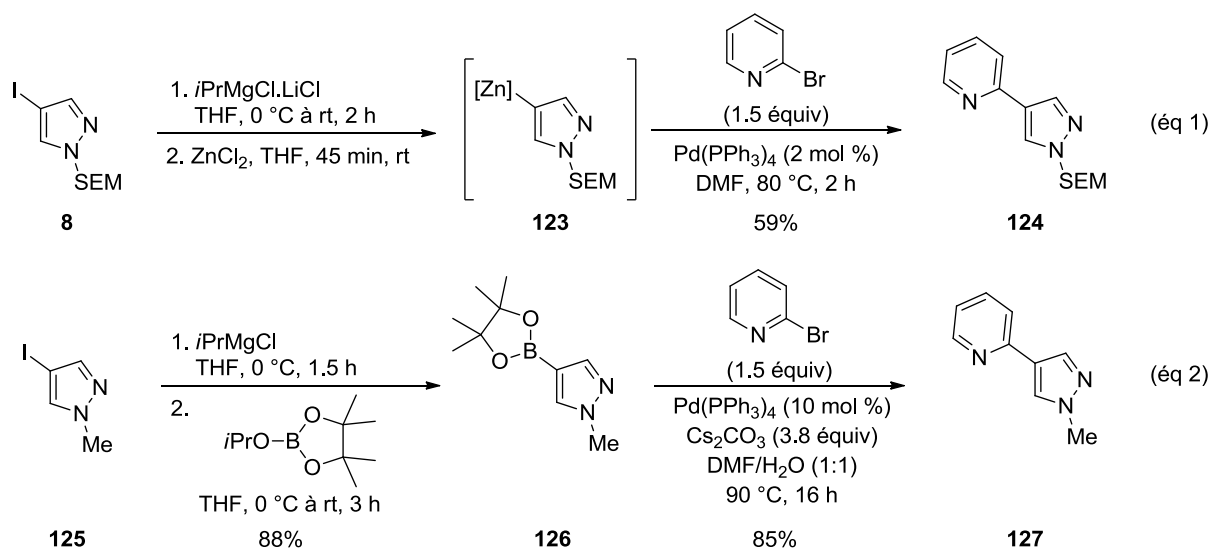
Ainsi, il serait intéressant d'examiner si l'activation C-H de pyrazoles peut être exploitée dans le cadre d'une fonctionnalisation autre que l'arylation, et nous nous sommes penchés sur le cas particulier des phosphonylations.

## 4.2.2. Phosphonylation par activation de liaison C-H du noyau pyrazole.

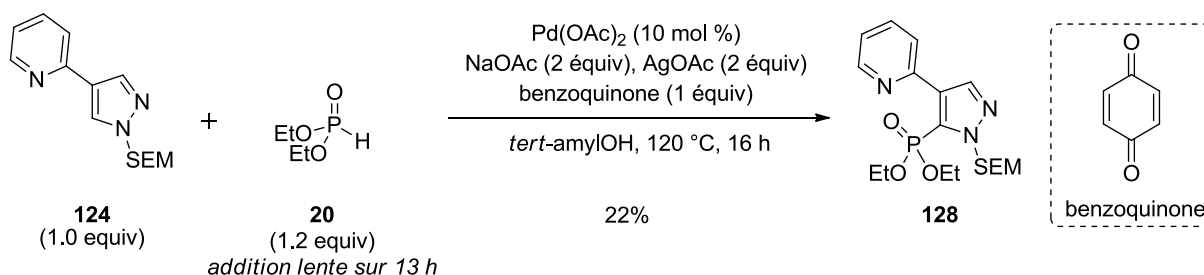
### 4.2.2.1. Résultats préliminaires.

Comme nous l'avons souligné dans la partie bibliographique dédiée aux formations de liaison C(sp<sup>2</sup>)-P métallo-catalysées (voir Section 2.2.3.), les groupes de Yu et de Murakami ont récemment démontré qu'il était possible de phosphonyler des aryles en utilisant un système catalytique Pd(II)/Pd(0) et un groupement directeur de type pyridine. Cependant, aucun exemple en série hétérocyclique n'a été décrit.

Afin d'établir une preuve de concept, les pyrazoles **124** et **127** ont été synthétisés à partir des 4-iodopyrazoles **8** et **125** correspondants en utilisant des réactions de couplage croisé (Schéma 90).

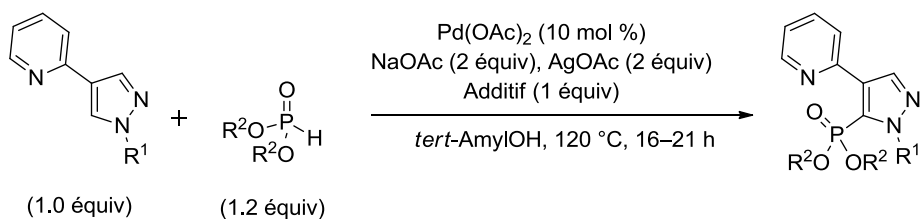


Le pyrazole **124** et le *H*-phosphonate de diéthyle **20** ont ensuite été engagés dans la réaction de phosphorylation en utilisant les conditions décrites par Yu *et al.* ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{AgOAc}$ , benzoquinone, *tert*-AmylOH), ce qui a permis l'obtention du phosphonylpyrazole **128** avec un rendement de 22% (Schéma 91). Bien que ce rendement soit particulièrement bas en regard de la charge catalytique en palladium utilisée, la sélectivité totale observée pour la position C5 nous a encouragés à poursuivre l'exploration de cette réaction et à examiner l'influence des différents paramètres réactionnels.

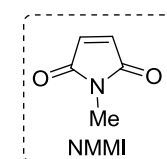
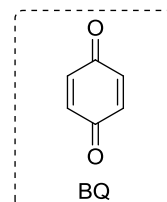


**Schéma 91**

Ainsi, une addition lente du *H*-phosphonate s'avère être cruciale afin de ne pas désactiver le système catalytique, le rendement en **128** chutant à 7% lorsque cette addition est effectuée en 6 h au lieu de 13 h (Tableau 16, entrée 2). De même, le remplacement de l'additif benzoquinone (BQ) par une autre oléfine pauvre en électrons, le *N*-méthylmaléimide (NMMI), n'a pas été bénéfique (Tableau 16, entrée 3). Rappelons que le rôle supposé de ces additifs est de promouvoir l'élimination réductrice par coordination au palladium (voir Section 2.2.3.). En revanche, une augmentation significative du rendement en phosphonylpyrazole (40% *versus* 22%) a été observée lorsque le groupement protecteur SEM a été remplacé par un méthyle (Tableau 16, entrée 4), et une augmentation du rendement jusqu'à 48% a été obtenue lorsque le *H*-phosphonate de diéthyle **20** a été remplacé par le *H*-phosphonate de diisopropyle **22** (Tableau 16, entrée 5). Signalons qu'un allongement du temps d'addition à 18 h n'a pas permis une amélioration significative du rendement en **130** (Tableau 16, entrée 6).

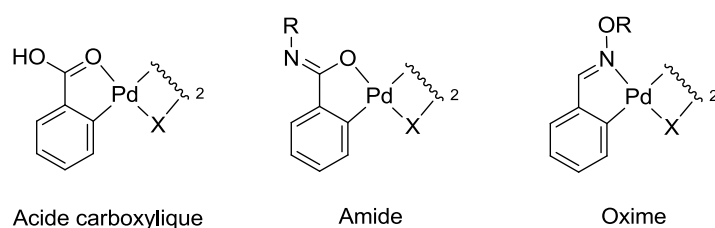


Entrée	Pyrazole	H-Phosphonate	Temps d'addition	Additif	Produit (Rendement)
1			13 h	BQ	<b>128</b> (22%)
2			6 h	BQ	<b>128</b> (7%)
3			13 h	NMMI	<b>128</b> (0%)
-----					
4			13 h	BQ	<b>129</b> (40%)
5			13 h	BQ	<b>130</b> (48%)
6			18 h	BQ	<b>130</b> (51%)



**Tableau 16**

La preuve de concept ayant été établie, nous avons tourné notre attention vers l'utilisation de groupements directeurs alternatifs à la pyridine. En effet, bien qu'efficace dans sa capacité à coordonner le palladium et à faciliter l'étape d'activation C-H, ce groupement pyridine n'est pas flexible d'un point de vue synthétique, et ne permet pas la post-fonctionnalisation des produits obtenus. De nombreux rapports ont néanmoins mis en lumière la capacité d'autres groupements à promouvoir l'activation de liaisons C-H, parmi lesquels nous pouvons retrouver les amides, les oximes ou les acides carboxyliques, tous beaucoup plus intéressants d'un point de vue synthétique (Schéma 92).<sup>106</sup>



**Schéma 92**

<sup>106</sup> Pour une revue sur l'utilisation de groupements directeurs alternatifs dans les réactions de C-H activation pallado-catalysées, voir: Engle, K. M.; Mei, T.-S.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788.

#### 4.2.2.2. Utilisation d'acides carboxyliques

Bien que faiblement coordinants, les acides carboxyliques et leurs dérivés carboxylates se sont révélés être des groupements directeurs efficaces dans les réactions de fonctionnalisation C-H d'aryles. Le potentiel synthétique de ces groupements directeurs a été largement démontrée par Yu *et al.*, qui rapportèrent entre autres des exemples d'arylation,<sup>107</sup> d'oléfination,<sup>108</sup> d'alkylation,<sup>109</sup> d'halogénéation<sup>110</sup> ou d'hydroxylation.<sup>111</sup>

Cependant, aucune réaction n'a été constatée lorsque l'acide *N*-méthylpyrazole-4-carboxylique **131** a été engagé dans la réaction de phosphonylation (Schéma 93). De même, les sels de sodium **132** et de potassium **133** ne semblent pas réactifs dans ces conditions.

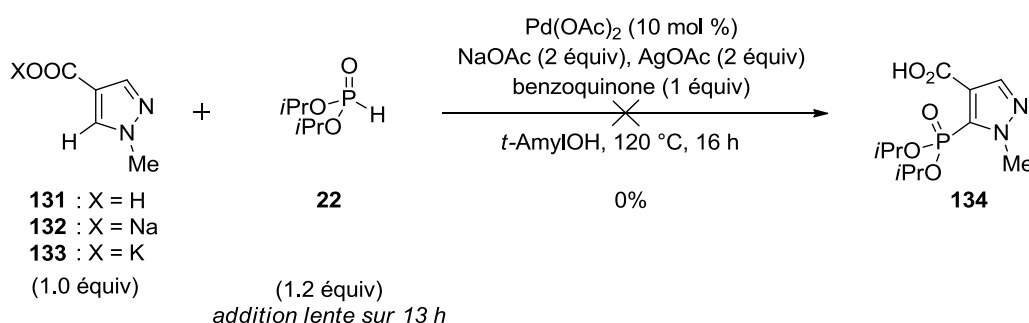


Schéma 93

L'origine de cet échec pouvant provenir d'une étape d'activation C-H difficile au niveau de ces pyrazoles, nous avons testé la réaction de phosphonylation sur un motif plus classique tel que **135**. Le palladacycle **136** a donc été synthétisé et isolé à partir de l'acide *ortho*-toluïque **135**, avant d'être engagé dans des conditions "phosphonylantes" (Schéma 94). Malheureusement, aucune trace du produit désiré **137** n'a été observée.

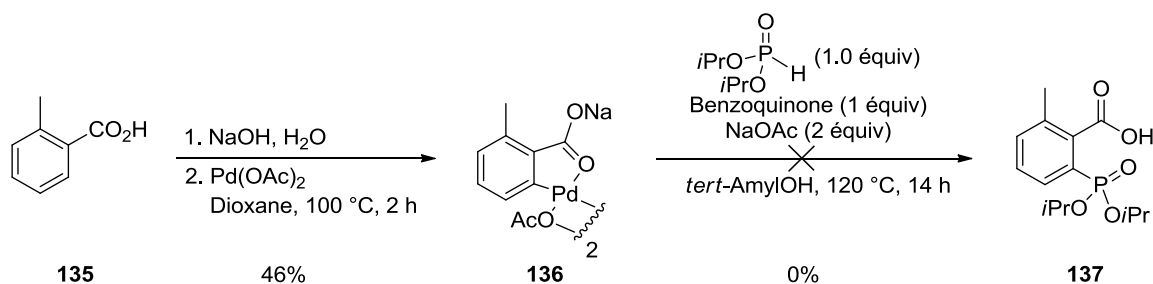


Schéma 94

<sup>107</sup> a) Giri, R.; Mangel, N.; Li, J.-J.; Wang, D.-H.; Breazzano, S. P.; Saunders, L. B.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510. b) Chiong, H. A.; Pham, Q.-N.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9879.

<sup>108</sup> Wang, D.-H.; Engle, K. M.; Shi, B.-F.; Yu, J.-Q. *Science* **2010**, *327*, 315.

<sup>109</sup> Zhang, Y.-H.; Shi, B.-F.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6097.

<sup>110</sup> Mei, T.-S.; Giri, R.; Mangel, N.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5215.

<sup>111</sup> Zhang, Y.-H.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14654.

Ainsi, devant les multiples défis que cette réaction semblait présenter, nous avons préféré nous concentrer sur un autre groupement directeur.

#### 4.2.2.3. Utilisation d'amides

Plus coordinants que les acides carboxyliques, les amides ont été utilisés à de multiples reprises comme groupements directeurs dans des fonctionnalisations C-H d'aryles.<sup>112</sup> On retrouve notamment leur usage dans un exemple d'iodation C-H du pyrazole **L1-222**, décrit par le groupe de Yu (Schéma 95).<sup>113</sup> L'amide secondaire utilisé, particulièrement acide, a également été utilisé de nombreuses fois par le même groupe dans des fonctionnalisations C-H de composés variés.<sup>114</sup>

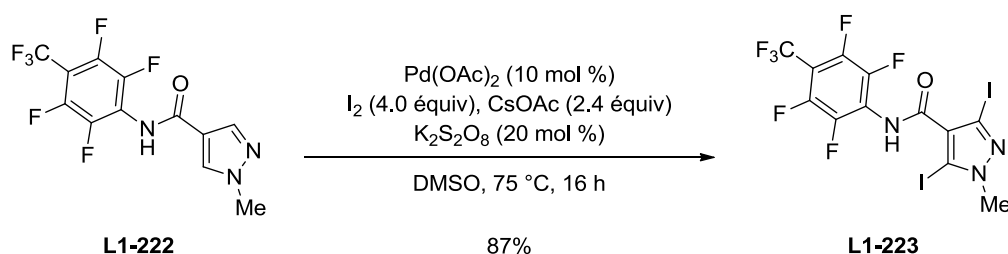


Schéma 95

Encouragés par le fait de savoir que l'étape d'activation C-H du pyrazole **L1-222** peut être réalisée par le palladium, nous avons réalisé sa synthèse afin d'explorer sa réactivité dans les conditions de phosphorylation par activation de liaisons C-H (Schéma 96).

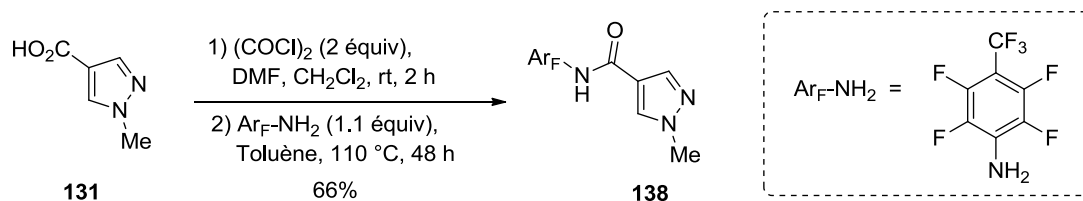


Schéma 96

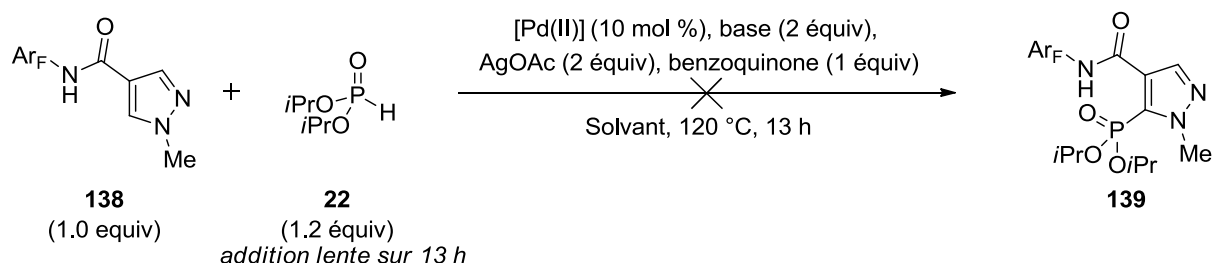
Le pyrazole **138** s'est malheureusement retrouvé être tout aussi inerte dans les conditions de la réaction de phosphorylation C-H que l'acide carboxylique **131** (Tableau 17, entrée 1). Un

<sup>112</sup> Quelques exemples: a) Kametani, Y.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2655. b) Yeung, C. S.; Zhao, X.; Borduas, N.; Dong, V. M. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 331. c) Laha, J. K.; Shah, P. U.; Jethava, K. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7623.

<sup>113</sup> Wang, X.-C.; Hu, Y.; Bonacorsi, S.; Hong, Y.; Burrell, R. Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10326.

<sup>114</sup> Quelques exemples: a) Yoo, E. J.; Ma, S.; Mei, T.-S.; Chan, K. S. L.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7652. b) Chan, K. S. L.; Wasa M.; Wang X.; Yu J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9081. c) Dai, H.-X.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 134.

criblage rapide de différentes bases, solvants ou catalyseurs, ainsi que l'utilisation de Pd(OAc)<sub>2</sub> en quantité stœchiométrique n'a pas permis l'introduction du groupement phosphoré (Tableau 17, entrées 2–6).



Entrée	[Pd(II)]	Base	Solvant	Rendement
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	NaOAc	<i>tert</i> -AmylOH	0%
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	CsOAc	<i>tert</i> -AmylOH	0%
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>tert</i> -AmylOH	0%
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	CsOAc	DMSO- <i>d</i> 6	0%
5	Pd(MeCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	CsOAc	<i>tert</i> -AmylOH	0%
6	Pd(OAc) <sub>2</sub>	CsOAc	<i>tert</i> -AmylOH	0% <sup>a</sup>

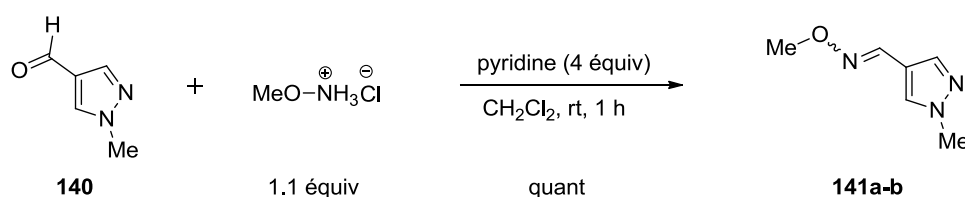
a) 1 équivalent de Pd(OAc)<sub>2</sub> utilisé

**Tableau 17**

Confronté au manque total de réactivité du pyrazole **138** dans cette réaction de phosphonylation, il a été décidé d'utiliser un groupement directeur éther d'oxime, dont les caractéristiques électroniques sont plus proches de la pyridine que ne le sont les acides carboxyliques ou les amides.

#### 4.2.2.4. Utilisation d'éthers d'oxime

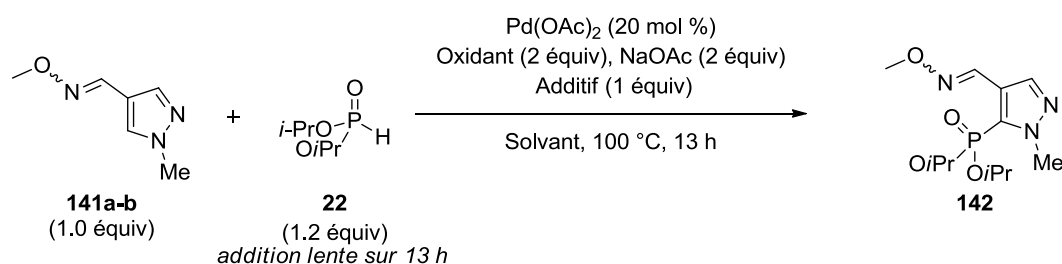
L'hydrochlorure de méthoxyamine a donc été condensé sur le *N*-méthylpyrazole-4-carboxaldéhyde **140**, et l'éther d'oxime **141** a été obtenu sous la forme d'un mélange inséparable de stéréoisomères **141a** et **141b**, dans un rapport 75:25 (Schéma 97). La configuration de ces oximes n'a cependant pas pu être déterminée par spectrométrie nOe du noyau <sup>1</sup>H, et ce mélange d'isomère (*E*)/(*Z*) a été utilisé en tant que tel dans la réaction de phosphonylation.



**Schéma 97**



Contrairement à ce qui a été observé lors de nos expériences avec l'acide carboxylique **131** ou l'amide **139**, l'utilisation du mélange de stéréoisomères **141a-b** dans les conditions de Yu a mené à des traces du produit phosphonylé **142**, stéréoisomériquement pur mais dont la configuration *E* ou *Z* n'a pas pu être déterminée (Tableau 18, entrée 1). Malgré ce premier résultat encourageant, un criblage de solvants, d'additifs ou d'oxydants n'a pas permis d'améliorer le rendement au delà de 5% (Tableau 18, entrées 2–6). Notons que l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de Pd(OAc)<sub>2</sub> ne s'est pas non plus révélée bénéfique dans la réaction de phosphonylation C-H (Tableau 18, entrée 7).



Entrée	Oxydant	Additif	Solvant	Rendement
1	AgOAc	BQ	<i>tert</i> -AmylOH	<5% <sup>a</sup>
2	AgOAc	BQ	HFIP	0% <sup>b</sup>
3	AgOAc	BQ	MeCN	<5% <sup>b</sup>
4	AgOAc	NMMI	<i>tert</i> -AmylOH	<5% <sup>b</sup>
5	K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	NMMI	<i>tert</i> -AmylOH	<5% <sup>b</sup>
6	K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	BQ	<i>tert</i> -AmylOH	<5% <sup>b</sup>
7	AgOAc	BQ	<i>tert</i> -AmylOH	<5% <sup>b,c</sup>

a) Isolé. b) Calculé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel en utilisant le 3,4,5-triméthoxytoluène comme étalon interne.  
c) 1 équivalent de Pd(OAc)<sub>2</sub> utilisé

**Tableau 18**

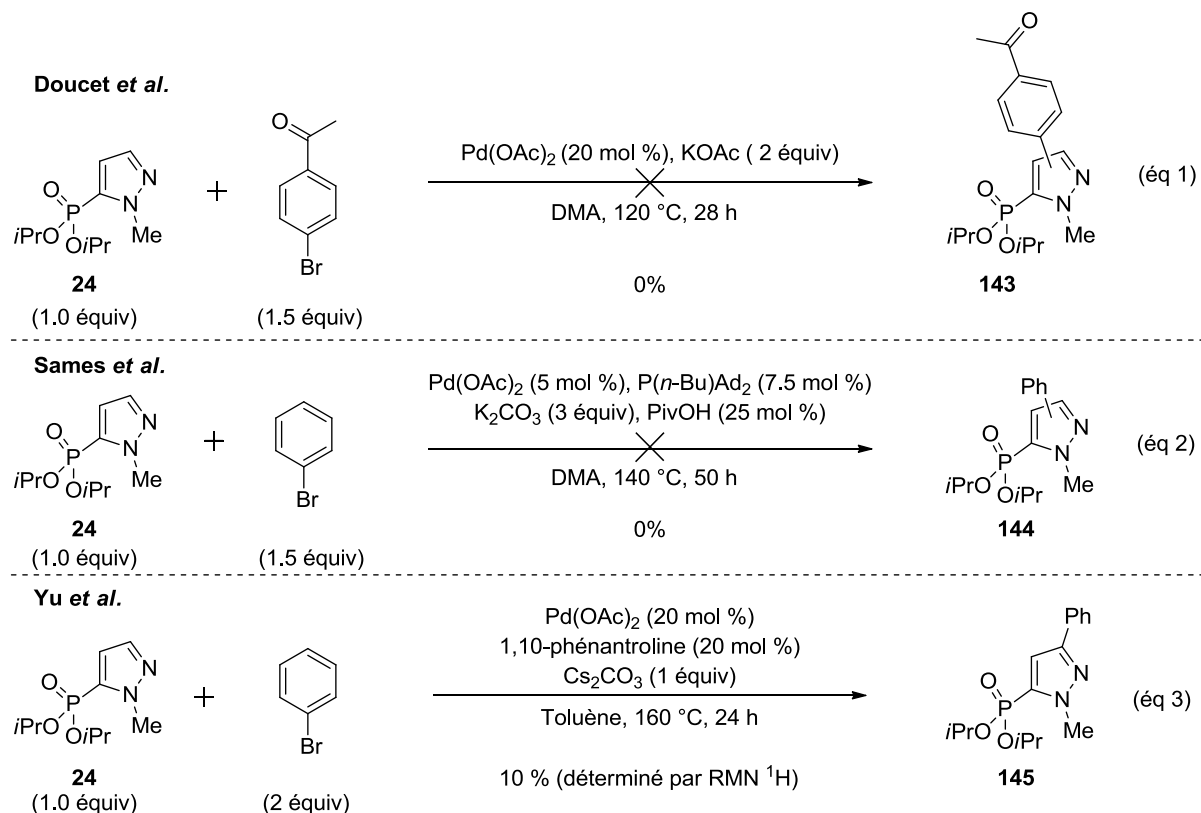
Ainsi, devant les multiples défis que semblait présenter la phosphonylation de pyrazoles par activation de liaison C-H, il a été décidé de ne pas pousser plus en avant notre étude, et de nous concentrer sur une réaction d'arylation par activation de liaisons C-H d'un noyau phosphonylpyrazole.

### 4.2.3. Arylation par activation de liaison C-H du noyau phosphonylpyrazole

#### 4.2.3.1. Résultats préliminaires

Comme nous l'avons souligné en Section 4.2.1., les fonctionnalisations de liaison C-H appliquées aux pyrazoles consistent presque exclusivement en des réactions d'arylation. Ce contexte nous a donc semblé favorable pour initier une étude sur l'arylation par activation de liaisons C-H du phosphonylpyrazole **24**, avec un criblage initial de conditions directement

inspirées des travaux de Doucet *et al.*<sup>99</sup> (Schéma 98, éq 1), Sames *et al.*<sup>96</sup> (Schéma 98, éq 2), et Yu *et al.*<sup>105</sup> (Schéma 98, éq 3). Bien que les conditions de Doucet *et al.* et de Sames *et al.* n'aient pas mené à l'arylation de **24**, l'application des conditions de Yu *et al.* a abouti au phosphonylpyrazole **145**, arylé en position C3, avec un rendement de 10% (déterminé par l'examen du spectre de RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel).



### Schéma 98

Bien que ce rendement soit particulièrement faible si l'on considère la haute charge catalytique utilisée, à savoir 20 mol % de Pd(OAc)<sub>2</sub>, ce résultat reste intéressant dans la mesure où il constitue le premier exemple d'arylation par activation de liaisons C-H d'un pyrazole en position C3 sans que la position C4 ne soit protégée par un autre groupement. Il a donc été décidé de poursuivre cette étude et d'examiner l'influence des différents paramètres sur le cours de la réaction.

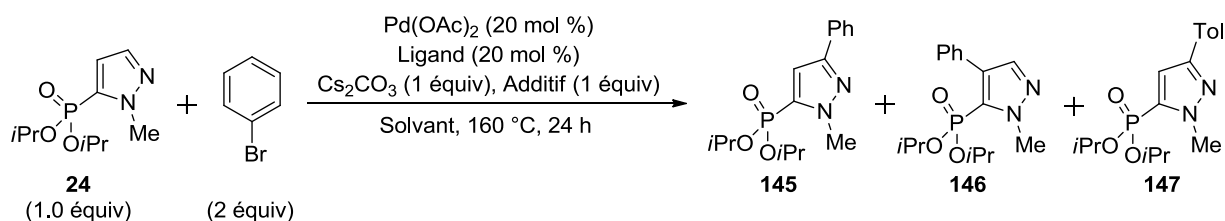
#### 4.2.3.2. Tentatives d'optimisation

Dans un criblage initial des conditions, quatre paramètres ont été modifiés de manière indépendante: l'atmosphère sous laquelle est réalisée la réaction, le solvant, la présence d'additifs, et les ligands (Tableau 19). Notons tout d'abord que réaliser la réaction sous

atmosphère d'oxygène ou d'argon n'influence que de manière minime les rendements en **145** et la conversion de **24** (Tableau 19, entrées 1–3). Il est cependant difficile d'en tirer une conclusion, les rendements restant toujours inférieurs à la charge catalytique. Concernant l'effet des solvants, l'utilisation de trifluorotoluène conduit à un résultat identique à celui observé avec le toluène (Tableau 9, entrée 4), tandis que l'utilisation de solvants plus polaires que le toluène mène à des rendements inférieurs (*tert*-AmylOH, DMA, diglyme) (Tableau 19, entrées 5–7). La benzoquinone ou les sels d'argent(I) sont des additifs couramment utilisés dans les réactions d'arylation par activation de liaisons C-H. Cependant, ces additifs ne se sont pas révélés bénéfiques dans le cas de l'arylation C-H de **24** (Tableau 19, entrées 8–9). L'influence du ligand a ensuite été examinée. L'omission de la phénanthroline ou son remplacement par la benzoquinone inhibent complètement la réaction de couplage (Tableau 18, entrées 10–11), tandis que l'utilisation d'un analogue plus riche en électrons et plus encombré, la néocuproïne, mène à un rendement en **145** de 5% (Tableau 19, entrée 12). Cependant, l'utilisation de la BathoPhénanthroline (BPhen), comparativement plus pauvre en électrons que la phénanthroline, a permis d'observer la formation du produit **145** avec un rendement de 31% (Tableau 19, entrée 13).

D'un point de vue plus général, remarquons que, dans tous les cas de figure, la conversion du produit de départ **24** est toujours nettement supérieure au rendement en produit désiré **142**, et que la formation de son régioisomère **146** n'est jamais observée dans des proportions significatives. De par la complexité des bruts réactionnels obtenus, l'origine exacte de cette déficience dans la balance de masse n'a jamais pu être déterminée avec certitude. Nous avons cependant régulièrement observé par GC/MS et RMN <sup>1</sup>H des signaux semblant correspondre à un mélange de pyrazoles de type **147**, fonctionnalisés en position C3 par un groupement *ortho*-, *mé*ta- ou *para*-toluène. La présence de protons labiles, détectés par un élargissement considérable du signal de l'eau par RMN <sup>1</sup>H, suggère également qu'une réaction d'hydrolyse des groupements phosphonates présents dans **24**, **145**, et **147** a lieu dans certain cas, notamment dans les solvants polaires.

Il ressort donc de ce criblage préliminaire que la BPhen semble être le ligand de choix pour cette réaction d'arylation C-H du phosphonylpyrazole **24**, et que l'utilisation de solvants apolaires dans des conditions anhydres devrait permettre d'éviter les réactions parasites d'hydrolyse.



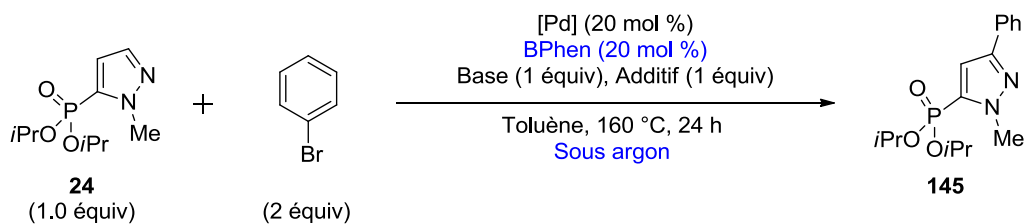
Entrée	Ligand	Solvant	Additif	Atmosphère	Conversion <sup>a</sup> de 24	Rendement <sup>a</sup> en 145
1	Phen	Toluène	-	air	75%	10%
2	Phen	Toluène	-	O <sub>2</sub>	77%	12%
3	Phen	Toluène	-	argon	67%	16%
4	Phen	PhCF <sub>3</sub>	-	air	70%	11%
5	Phen	<i>tert</i> -AmylOH	-	air	91%	7%
6	Phen	DMA	-	air	100%	0%
7	Phen	Diglyme	-	air	90%	5%
8	Phen	Toluène	BQ	air	34%	7%
9	Phen	Toluène	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	air	46%	10%
10	-	Toluène	-	air	48%	0%
11	BQ <sup>b</sup>	Toluène	-	air	41%	0%
12	Néocuproïne	Toluène	-	air	75%	5%
13	BPhen	Toluène	-	air	79%	31%

a) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel en utilisant CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> comme étalon interne. b) 40 mol %

**Tableau 19**

L'utilisation combinée de la BathoPhénantroline et d'une atmosphère d'argon n'a cependant pas mené à une amélioration notable du rendement en **145** par rapport à celui obtenu sous atmosphère d'air (Tableau 20, entrée 1). Par contre, l'utilisation de tamis moléculaire (TM) en combinaison avec une atmosphère d'argon a permis d'observer une amélioration significative du rendement en **145** à 40% (Tableau 19, entrée 2). Différentes sources de palladium ont ensuite été comparées (Tableau 19, entrées 3–6). Il ressort que l'augmentation du caractère électrophile de la source de palladium semble être bénéfique à la réaction, le Pd(TFA)<sub>2</sub> et le Pd(MeCN)<sub>4</sub>(OTs)<sub>2</sub> menant à des rendements en **145** de 37%. Un fort effet de la base a également été observé, tant au niveau du pK<sub>a</sub> de celle-ci qu'au niveau du contre-cation (Tableau 19, entrées 7–9). En effet, lorsque le CsHCO<sub>3</sub> ou le Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sont utilisés à la place du Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, les rendements en **145** chutent, de même que la conversion de **24**, tandis que l'utilisation de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> entraîne une augmentation du rendement en **145** jusque 40%.

Un effet synergique n'a malheureusement pas été observé lorsque nous avons combiné les paramètres ayant menés aux meilleurs rendements en **145** (Tableau 20, entrées 10–12).



Entrée	[Pd]	Base	Additif	Conversion en 24 <sup>a</sup>	Rendement en 145 <sup>a</sup>
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	77%	33%
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4Å TM <sup>b</sup>	75%	40%
3	Pd(OPiv) <sub>2</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	62%	24%
4	Pd(TFA) <sub>2</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	74%	37%
5	Pd(MeCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	51%	29%
6	Pd(MeCN) <sub>4</sub> (OTs) <sub>2</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	52%	37%
7	Pd(OAc) <sub>2</sub>	CsHCO <sub>3</sub>	-	59%	21%
8	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	20%	8%
9	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	72%	40%
10	Pd(TFA) <sub>2</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4Å TM <sup>b</sup>	65%	42%
11	Pd(TFA) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4Å TM <sup>b</sup>	59%	34%
12	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4Å TM <sup>b</sup>	74%	39%

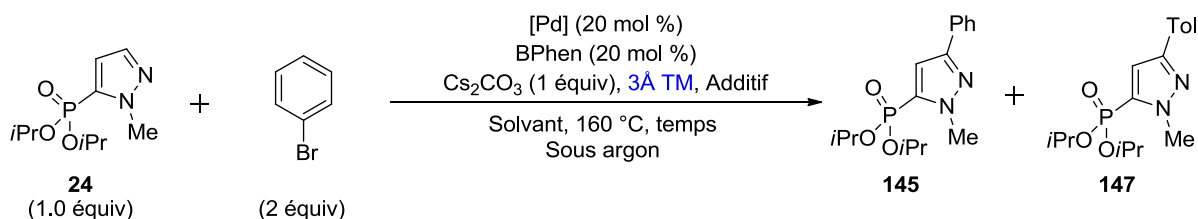
a) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel en utilisant CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> comme étalon interne. b) 200% massique

**Tableau 20**

Afin de déterminer si cette absence de synergie pouvait provenir d'une désactivation prématurée du système catalytique, le temps de réaction a été allongée à 48 h en utilisant les meilleurs paramètres (Tableau 21, entrée 1). Les résultats similaires obtenus pour ce temps réactionnel semblent confirmer cette hypothèse (Tableau 21, entrée 1 vs. Tableau 20, entrée 10). Comme il a été observé que la désactivation de ce type de système catalytique pouvait provenir de la précipitation du palladium sous forme de PdBr<sub>2</sub>, l'effet de sels d'argent(I) ou d'ions chlorure en tant qu'additif a été examiné (Tableau 21, entrées 2–4). Aucun effet bénéfique n'a malheureusement été observé, et les rendements chutent aux alentours de 20%.

Cependant, en présence d'un catalyseur Pd(OAc)<sub>2</sub>, l'utilisation d'une source inorganique d'ions acétate, KOAc, a permis une amélioration du rendement en **145** à 47% (Tableau 21, entrée 6). Dans ces conditions, un allongement du temps réactionnel a eu un effet négatif, le rendement chutant à 35% (Tableau 21, entrée 7). Les produits **147** de couplage croisé avec le toluène semble maintenant être les principaux produits secondaires de la réaction, et un deuxième criblage de solvants apolaires a été réalisé (Tableau 19, entrées 8–11). Malheureusement, le mésitylène, l'hexafluorobenzène (C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>), le perfluorotoluène (C<sub>7</sub>F<sub>9</sub>) ou le 1,2-dichloroéthane

(DCE) se sont tous révélés être des solvants moins efficaces au toluène pour réaliser ce couplage.



Entrée	[Pd]	Solvant	Additif	Temps	Conversion en 24 <sup>a</sup>	Rendement en 145 <sup>a</sup>
1	Pd(TFA) <sub>2</sub>	Toluène	-	48 h	82%	37%
2	Pd(TFA) <sub>2</sub>	Toluène	Ag <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	24 h	76%	27%
3	Pd(TFA) <sub>2</sub>	Toluène	AgOAc <sup>c</sup>	24 h	79%	18%
4	Pd(TFA) <sub>2</sub>	Toluène	LiCl <sup>d</sup>	24 h	53%	21%
5	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Toluène	Bu <sub>4</sub> NOAc <sup>c</sup>	24 h	ND	10%
6	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Toluène	KOAc <sup>d</sup>	24 h	70%	47%
7	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Toluène	KOAc <sup>d</sup>	48 h	79%	35%
8	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Mésitylène	KOAc <sup>d</sup>	24 h	30%	22%
9	Pd(OAc) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> F <sub>6</sub>	KOAc <sup>d</sup>	24 h	40%	17%
10	Pd(OAc) <sub>2</sub>	C <sub>7</sub> F <sub>9</sub>	KOAc <sup>d</sup>	24 h	10%	0%
11	Pd(OAc) <sub>2</sub>	DCE	KOAc <sup>d</sup>	24 h	42%	0%

a) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel en utilisant CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> comme étalon interne. b) 0.5 équiv. c) 1.0 équiv. d) 2.0 équiv.

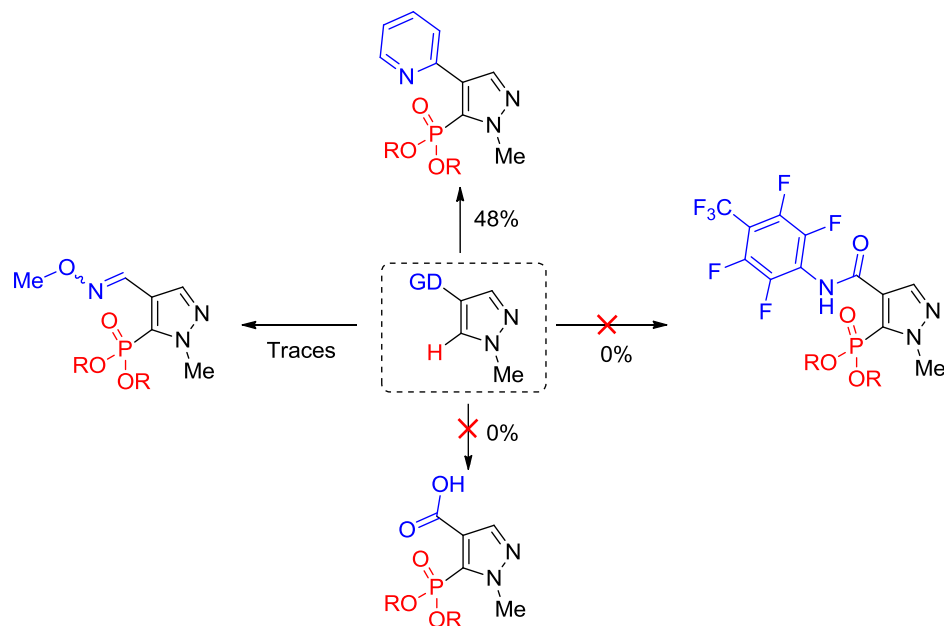
**Tableau 21**

Ainsi, devant les nombreuses difficultés rencontrées lors de l'optimisation de ce couplage, et compte tenu des rendements modestes obtenus en regard de la haute charge catalytique en palladium utilisée et de la dureté des conditions réactionnelles, il a été décidé de mettre un terme à ce projet.

#### 4.2.4. Bilan

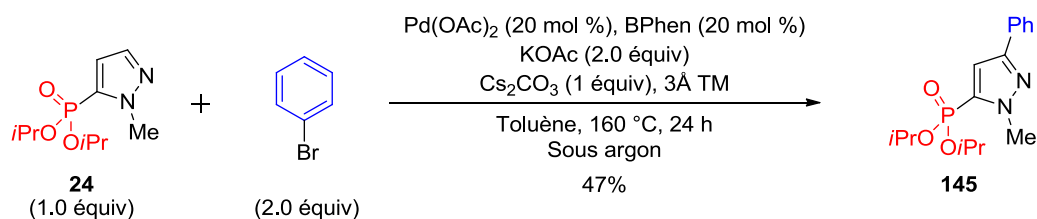
Au cours de cette étude sur les réactions de fonctionnalisation par activation de liaisons C-H, nous avons pu observer pour la première fois une réaction de phosphorylation C-H pallado-catalysé du noyau pyrazole lorsqu'un groupement directeur (GD) pyridine était utilisé. Cependant, cette preuve de concept n'a pas pu être étendue à des pyrazoles portant un groupement directeur d'intérêt synthétique plus important, comme les acides carboxyliques, les amides, ou les oximes (Schéma 99). Soulignons néanmoins que cette réaction de fonctionnalisation par activation de liaisons C-H pallado-catalysée combine trois étapes élémentaires difficiles dans le cas des phosphorylations: l'activation C-H, le déplacement de

ligand et l'élimination réductrice. L'obtention même de la preuve de concept sur la base des résultats de Yu *et al.* reste donc remarquable.



**Schéma 99**

En ce qui concerne l'arylation du phosphonylpyrazole **24** par activation de liaisons C-H, nous avons démontré que l'arylation sélective de la position C3 pouvait être réalisée en présence d'une position C4 non protégée par l'utilisation d'un système catalytique à base de Pd(OAc)<sub>2</sub>/BathoPhénantroline (Schéma 100). Cependant, après un criblage de nombreuses conditions réactionnelles, le rendement en **145** reste faible en regard de la charge catalytique utilisée. De plus, la dureté des conditions réactionnelles et la complexité des bruts réactionnels obtenus ne rendent pas ce couplage attractif dans son état actuel, et son champ d'application n'a donc pas été examiné plus en avant.



**Schéma 100**

## 5. Conclusion

Au cours de cette étude sur la synthèse de phosphonylpyrazoles par réaction de couplage croisé pallado-catalysé, nous avons démontré qu'un système catalytique unique à base de Pd(OAc)<sub>2</sub>/XantPhos pouvait catalyser le couplage entre une large gamme d'halogénoypyrazoles et de *H*-phosphonyles. De façon remarquable, l'utilisation de partenaires phosphorés très diversifiés, appartenant à la famille des *H*-phosphonates, des *H*-phosphinates et des oxydes de phosphine secondaires, est tolérée. Des limites beaucoup plus sévères ont néanmoins été constatées au niveau du noyau pyrazole, les substituants en position relative 1,2 par rapport à l'halogène étant très mal tolérés.

Afin de pallier à cette limite, une stratégie alternative permettant l'accès à des phosphonylpyrazoles 4,5-disubstitués, et reposant sur une réaction de phosphonylation par activation de liaison C-H a été envisagée. Bien qu'une preuve de concept ait été obtenue en présence d'un groupement directeur pyridine, celle-ci n'a pas pu être étendue à des substrats synthétiquement plus intéressants.

Enfin, une réaction d'arylation par activation de liaisons C-H de 5-phosphonylpyrazoles permettant l'introduction d'un groupement aryle en position C3 a été étudiée. Malheureusement, cette réaction s'est révélée inexploitable du fait d'une haute charge catalytique nécessaire (20 mol % de Pd(OAc)<sub>2</sub>), d'un rendement bas malgré le criblage de nombreux paramètres (47% par RMN <sup>1</sup>H), et de conditions réactionnelles dures (24 h à 160 °C).

Ainsi, bien que d'un succès mitigé sur certains points, cette étude a permis de mettre au point un couplage croisé entre 3-, 4- ou 5-halogénoypyrazoles et *H*-phosphonates, *H*-phosphinates ou oxydes de phosphine secondaires, et qui consiste probablement à l'heure actuelle la méthode la plus modulable pour accéder au motif phosphonylpyrazole.<sup>115</sup> De plus, deux réactivités nouvelles des pyrazoles dans des réactions de fonctionnalisation par activation de liaison C-H ont été découvertes. Bien que, dans l'état actuel de nos travaux, ces réactivités ne semblent pas intéressantes du point de vue d'une application synthétique, il est possible qu'une optimisation plus poussée permette l'exploitation de ces méthodes dans le cadre d'une synthèse efficace du motif phosphonylpyrazole.

---

<sup>115</sup> a) Tran, G.; Gomez Pardo, D.; Tsuchiya, T.; Hillebrand, S.; Vors, J.-P.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5550. b) Huang, Q.; Tran, G.; Gomez Pardo, D.; Tsuchiya, T.; Hillebrand, S. Vors, J.-P.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7250.





CHAPITRE



# **Partie Expérimentale**

## Table of Contents

<b>General experimental.....</b>	<b>123</b>
<b>Synthesis of Starting Materials for Section 4.1.....</b>	<b>124</b>
<b>Procedures for the Cross-Coupling of Non-Functionalized Halogenopyrazoles.....</b>	<b>132</b>
<b>Synthesis of Starting Materials for Section 4.2.....</b>	<b>146</b>
<b>Procedures for the Cross-Coupling of Functionalized Halogenopyrazoles .....</b>	<b>166</b>
<b>Postfonctionnalization of Phosphonylpyrazoles .....</b>	<b>185</b>
<b>Synthesis of Phosphonylpyrazoles by reaction of C-H fonctionalisation .....</b>	<b>195</b>

## General Experimental

All reactions were carried out under argon atmosphere unless otherwise specified. Flasks were oven-dried at 120 °C and cooled under argon prior to use. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was distilled over calcium hydride, THF and Et<sub>2</sub>O were distilled over sodium/benzophenone, ethylene glycol was distilled under vacuum over MgSO<sub>4</sub>, and toluene was dried over activated alumina. Triethylphosphite was distilled under reduced pressure and used immediately. Et<sub>3</sub>N, *i*Pr<sub>2</sub>NH and *i*Pr<sub>2</sub>NEt were distilled over calcium hydride and stored under argon. All other reagents were used as obtained from commercial sources (Sigma-Aldrich, Merck and others) without further purification.

Flash column chromatographies were carried out by using silica gel (pore size 60 Å, 230 mesh) or anionic resin (Dowex 50W8X, 200–400 mesh). TLCs were performed on silica gel plate (Merck 60F<sub>254</sub>) and visualized either with a UV lamp (254 nm) or by treatment with an aqueous potassium permanganate solution (KMnO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/AcOH) and subsequent heating.

<sup>1</sup>H NMR Spectra were recorded on a Bruker Avance 400 at 400 MHz. The chemical shifts  $\delta$  are reported in ppm relative to tetramethylsilane. Residual CHCl<sub>3</sub> ( $\delta_{\text{H}} = 7.26$  ppm) was used as internal reference, unless otherwise specified. The multiplicity and shape of signals are designated by the following abbreviations: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quin = quintet, m = multiplet, br = broad, app = apparent. Coupling constants *J* are reported in Hertz (Hz).

<sup>13</sup>C NMR Spectra were recorded on a Bruker Avance 400 at 100 MHz. The chemical shifts  $\delta$  are reported in ppm relative to tetramethylsilane. CDCl<sub>3</sub> ( $\delta_{\text{C}} = 77.16$  ppm, triplet) was used as internal reference, unless otherwise specified. The multiplicity and shape of signals are designated by the following abbreviations: d = doublet, q = quartet, br = broad. The number of protons present on each carbon, as deduced from the DEPT 135 spectrum, is designed by the following abbreviations: C = quaternary carbons, CH = tertiary carbons, CH<sub>2</sub> = secondary carbons, CH<sub>3</sub> = primary carbons. Coupling constants *J* are reported in Hertz (Hz).

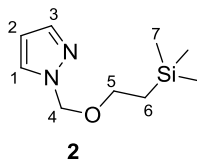
IR-Spectra were recorded on a Bruker TENSOR<sup>TM</sup> 27 (IRTF). The samples were prepared as thin films or as fine powder. Only selected absorbances ( $\nu_{\text{max}}$ ) are reported, and wave numbers are reported in cm<sup>-1</sup>.

High resolution mass spectra were performed by "Groupe de Spectrométrie de masse de l'Université Pierre et Marie Curie" (Paris).

Organic compounds were named according to IUPAC rules. The numbering of atoms used for signals attribution was given arbitrarily.

## Synthesis of Starting Materials for Section 4.1.

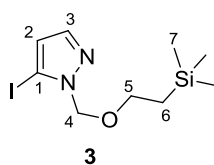
### 1-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazole (**2**)<sup>116</sup>



To a suspension of sodium hydride (60% w/w in oil, 2.6 g, 66 mmol, 1.5 equiv) in dry THF (30 mL) was added a solution of 1*H*-pyrazole (3.00 g, 44.1 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (15 mL). The resulting orange suspension was stirred at rt for 2 h. A solution of SEM-Cl (8.60 mL, 48.4 mmol, 1.1 equiv) in dry THF (15 mL) was then added dropwise at 0 °C. The solution was then allowed to warm up to rt and stirred for 2 h. Water (50 mL) was added, and the aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc (4 x 70 mL). The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo* to give a pink oil. Distillation *in vacuo* using a Kugelrohr apparatus (0.02 mbar, Bp~65–70 °C) led to **2** as a colorless oil (8.10 g, 40.84 mmol, 93% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.56 (br, d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.55 (br, d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6.33 (br, t, *J* = 2.1 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.44 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.58–3.49 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.95–0.78 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.03 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

### 5-Iodo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazole (**3**)



At 0 °C, to a solution of pyrazole **2** (4.00 g, 20.2 mmol, 1.0 equiv) in THF (20 mL), was added a 1.0 M solution of TMP-MgCl.LiCl (22.4 mL, 22.4 mmol, 1.1 equiv) in THF/toluene dropwise. The resulting solution was allowed to slowly warm-up to rt and stirred for 3 h. A solution of iodine (5.10 g, 20.0 mmol, 1.0 equiv) in THF (20 mL) was then added dropwise at 0 °C. The resulting solution was stirred at this temperature for 2 h. Aqueous saturated Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 mL) was then added, and the aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc (4 x 70 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo* to give a brown oil. Purification by flash column chromatography on

<sup>116</sup> Despotopoulou, C.; Klier, L.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3326.

silica gel (EtOAc/petroleum ether = 5:95) led to **3** as a colorless oil (5.54 g, 17.1 mmol, 85% yield).

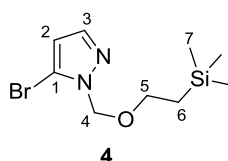
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.53 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.50 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.62–3.53 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.94–0.85 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.04 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 142.1 (CH, C<sub>3</sub>), 116.8 (CH, C<sub>2</sub>), 80.8 (C, C<sub>1</sub>), 79.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 66.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 17.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), –1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat film):** ν<sub>max</sub> 2952, 2895, 1488, 1449, 1366, 1287, 1247, 1101, 1075, 982, 832, 746.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>IN<sub>2</sub>OSiNa: 347.00470. Found: 347.00492.

### 5-Bromo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole (**4**)



At 0 °C, to a solution of pyrazole **2** (2.00 g, 10.1 mmol, 1.0 equiv) in THF (10 mL), was added a 1.0 M solution of TMP-MgCl.LiCl (11.1 mL, 11.1 mmol, 1.1 equiv) in THF/Toluene dropwise. The resulting solution was slowly warm-up to rt and stirred for 3 h. A solution of 1,2-dibromotetrachloroethane (3.94 g, 12.1 mmol, 1.2 equiv) in THF (10 mL) was then added dropwise at 0 °C. The resulting solution was stirred at this temperature for 16 h. An aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (30 mL) was then added, and the aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc (4 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo* to give a brown oil. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 5:95) led to **4** as a colorless oil (2.24 g, 8.08 mmol, 80% yield).

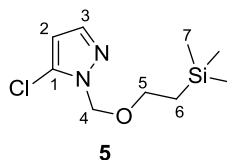
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.51 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.33 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.47 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.67–3.50 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.93–0.86 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.04 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 141.0 (CH, C<sub>3</sub>), 113.5 (C, C<sub>1</sub>), 109.8 (CH, C<sub>2</sub>), 78.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 66.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), –1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat film):** ν<sub>max</sub> 2953, 2895, 1501, 1428, 1394, 1290, 1107, 1077, 988, 917, 833, 746.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>OSiNa: 299.01857 and 301.01653. Found: 299.01907 and 301.01673.

### 5-Chloro-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole (**5**)



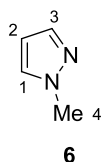
At 0 °C, to a solution of pyrazole **2** (0.5 g, 2.5 mmol, 1.0 equiv) in THF (5 mL), was added a 1.0 M solution of TMP-MgCl.LiCl (2.8 mL, 2.8 mmol, 1.1 equiv) in THF/Toluene dropwise. The resulting solution was slowly warm-up to rt and stirred for 3 h. A solution of *N*-chlorosuccinimide (0.40 g, 3.0 mmol, 1.2 equiv) in THF (5 mL) was then added dropwise at 0 °C. The resulting solution was stirred at this temperature for 16 h. An aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (30 mL) was then added, and the aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc (4 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 5:95) led to **5** as a pale yellow oil (70 mg, 0.30 mmol, 12% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.52 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.26 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.46 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.65–3.54 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.97–0.88 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.03 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 140.2 (CH, C<sub>3</sub>), 128.0 (C, C<sub>1</sub>), 105.9 (CH, C<sub>2</sub>), 77.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), -1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat film):** ν<sub>max</sub> 2953, 2896, 1510, 1436, 1397, 1293, 1116, 1081, 996, 914, 833.

### 1-Methyl-1*H*-pyrazole (**6**)<sup>117</sup>



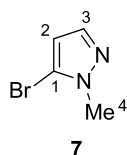
Under air, at 0 °C, to a solution of 1*H*-pyrazole (10.0 g, 146 mmol, 1.0 equiv) in water (10 mL), was added solid KOH (10.3 g, 183 mmol, 1.25 equiv). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 20 min, after which all the solids dissolved. To this solution was added neat MeI over 10 min at 0 °C (11.5 mL, 184 mmol, 1.26 equiv). The resulting biphasic mixture was vigorously stirred at rt for 3 h. Diethyl ether was then added, phases were separated, and the aqueous phase was extracted 2 more times with diethyl ether. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo* at room temperature to give a

<sup>117</sup> Mullens, P. R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6783

yellow oil. Purification by fractional distillation under atmospheric pressure (Bp~130 °C, uncorrected) to give **6** as a colorless liquid (9.10 g, 111 mmol, 75% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.48 (br, d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.34 (br, d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6.33 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.91 (s, 3H, H<sub>4</sub>).

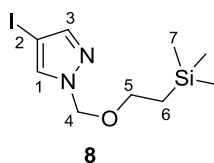
#### 5-Bromo-1-methyl-1*H*-pyrazole (**7**)<sup>118</sup>



At 0 °C, to a solution of **6** (3.12 g, 38.0 mmol, 1.0 equiv) in THF (50 mL), was added a 1.0 M solution of TMP-MgCl.LiCl (42.0 mL, 42.0 mmol, 1.1 equiv) in THF/Toluene dropwise. The resulting solution was slowly allowed to warm up to rt over 1.5 h. A solution of 1,2-dibromotetrachloroethane (14.9 g, 45.6 mmol, 1.2 equiv) in THF (20 mL) was then added dropwise at 0 °C. The resulting solution was slowly allowed to warm up to rt over 2 h. An aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution was then added, and the aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo* to give a brown oil. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 20:80) led to **7** as a pale, volatile yellow oil (3.46 g, 21.5 mmol, 57% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.88 (s, 3H, H<sub>4</sub>).

#### 4-Iodo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazole (**8**)



At 0 °C, to a solution of 4-iodo-1*H*-pyrazole (3.00 g, 15.5 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (21 mL), was added sodium hydride (60% w/w in oil, 0.93 g, 23.2 mmol, 1.5 equiv) portionwise. The resulting white suspension was stirred at 0 °C for 2 h. SEM-Cl (3.30 mL, 18.6 mmol, 1.2 equiv) was then added dropwise at 0 °C. The suspension was then allowed to warm up to rt and stirred for 2 h. The reaction was quenched with water (1 mL), and

<sup>118</sup> For characterization of this compound, see: Eskildsen, J.; Vedso, P.; Begtrup, M. *Synthesis* **2001**, 1053.



concentrated to ~5 mL. An aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (20 mL) was then added, and the aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc (4 x 30 mL). The combined organic phases were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil (7.1 g). Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 4:96) led to **8** as a pale yellow oil (4.90 g, 15.11 mmol, 98% yield).

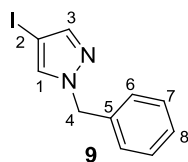
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.62 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.54 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.40 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.64–3.47 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.92–0.87 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.04 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 145.0 (CH, C<sub>3</sub>), 134.0 (CH, C<sub>1</sub>), 80.5 (C, C<sub>2</sub>), 67.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 58.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), –1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat film):** 3120, 2952, 2894, 1510, 1422, 1367, 1294, 1089, 940, 850, 747.

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>IN<sub>2</sub>OSi: 325.02276. Found: 325.02310.

### 1-Benzyl-4-iodo-1*H*-pyrazole (**9**)<sup>119</sup>

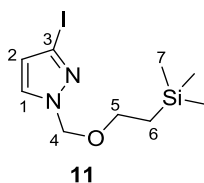


At 0 °C, to a solution of sodium hydride (60% w/w in oil, 0.12 g, 3.1 mmol, 1.2 équiv) in dry DMF (4 mL), was added a solution of 4-iodo-1*H*-pyrazole (0.50 g, 2.6 mmol, 1.0 equiv) in DMF (1 mL) portionwise. The resulting white suspension was stirred at rt for 1.5 h. Neat benzyl bromide (0.34 mL, 2.83 mmol, 1.1 equiv) was then added dropwise at 0 °C. The resulting suspension was stirred at rt for 3 h. The reaction was quenched with water (5 mL), and the aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc (4 x 15 mL). The combined organic phases were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 10:90) led to **9** as a white solid (560 mg, 1.97 mmol, 76% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.54 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.39 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.36–7.32 (m, 3H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>), 7.24–7.20 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 5.27 (s, 2H, H<sub>4</sub>).

### 3-Iodo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazole (**11**)

<sup>119</sup> Kahraman, M.; Borchardt, A. J.; Davis, R.L.; Noble, S. A.; Malecha, J. W. *Preparation of carbazole compounds as inhibitors of histamine receptors* U.S. Pat. 8080566, December 2011.



In a pressure vial, to a solution of **3** (0.30 g, 0.92 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous MeCN (0.2 mL) was added SEM-Cl (0.015 mL, 0.085 mmol, 0.1 equiv). The vial was sealed with a teflon-lined cap and heated at 95 °C for 26 h. The reaction mixture was evaporated to give a yellow oil (303 mg). Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 5:95) led to **11** as a pale yellow oil (225 mg, 0.694 mmol, 75% yield).

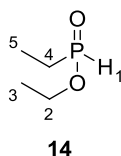
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.41 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.64–3.48 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.95–0.82 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.02 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 131.6 (CH, C<sub>1</sub>), 116.1 (CH, C<sub>2</sub>), 95.5 (C, C<sub>3</sub>), 80.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), –1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat film):** 3112, 2952, 2895, 1493, 1351, 1289, 1248, 1094, 940, 832, 744.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>IN<sub>2</sub>OSiNa: 347.00470. Found: 347.00480.

### Ethyl ethylphosphinate (**14**)<sup>120</sup>

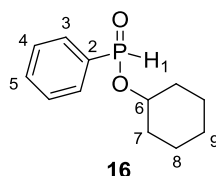


To a solution of triethyl phosphite (5.00 mL, 29.0 mmol, 1.0 equiv) in THF (20 mL) was added a 3.0 M solution of EtMgBr (9.70 mL, 29.1 mmol, 1.0 equiv) in Et<sub>2</sub>O at rt. The resulting solution was refluxed at 55 °C for 3 h, then cooled down to rt. A 6 N aqueous solution of HCl was then added until pH = 2. The medium was then evaporated *in vacuo*, the oily residue was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), and washed with water (2 x 30 mL). The organic phase was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, then concentrated *in vacuo* to give a pale yellow oil. Distillation *in vacuo* using a fractional distillation apparatus (~9 mbar, Teb~54–56 °C, uncorrected) led to **14** as a clear, colorless oil (580 mg, 4.75 mmol, 16% yield).

<sup>120</sup> Pirat, J.-L.; Virieux, D.; Clarion, L.; Volle, J.-L.; Bakalara, N.; Mersel, M.; Montbrun, J.; Cristau, H.-J. *Phosphorus containing heterocycles compounds, sugar analogs, and compositions having anti-cancer activity containing the same*. U.S. Pat. 0298272, 2010.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.04 (dt, *J* = 525.7, 2.0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.25–4.00 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 1.77 (dq, *J* = 15.5, 7.8, 2.0 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>3</sub>), 1.15 (dt, *J* = 21.2, 7.8 Hz, 3H, H<sub>5</sub>).

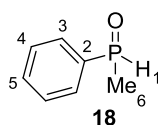
### Cyclohexyl phenylphosphinate (**16**)<sup>121</sup>



In a flask equipped with a Dean-Stark trap were introduced phenylphosphinic acid (5.68 g, 40.0 mmol, 1.0 equiv), cyclohexanol (8.35 mL, 80.0 mmol, 2.0 equiv) and toluene (80 mL). The resulting solution was refluxed under argon for 12 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, and the resulting colorless oil was dissolved in EtOAc (100 mL), and washed with an aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (50 mL), then with brine (50 mL). The organic phase was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and then concentrated *in vacuo* to give a colorless oil (8.0 g). Purification by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether = 40:60) led to cyclohexyl phenylphosphinate **16** as a colorless oil (7.55 g, 33.7 mmol, 84% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.83–7.73 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 7.65 (d, *J* = 558.8 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.63–7.55 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 7.54–7.46 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 4.53–4.33 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 2.14–1.20 (m, 10H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub> et H<sub>9</sub>).

### Methyl(phenyl) phosphine oxide (**18**)<sup>122</sup>



At –78 °C, to a 1.6 M solution of MeLi (15.5 mL, 24.8 mmol, 2.1 equiv) in Et<sub>2</sub>O, was added a solution of ethyl phenylphosphinate (2.00 g, 11.8 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (12 mL) dropwise. The resulting yellow solution was stirred at –78 °C for 40 min. An aqueous saturated NH<sub>4</sub>Cl solution (6 mL) was then added, and the resulting slurry was allowed to warm up to rt. Water was then added (100 mL), the aqueous phase was washed 2 times with petroleum ether (2 x 60 mL), and then extracted 3 times with CHCl<sub>3</sub> (3 x 100 mL). The combined halogenated phases were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*

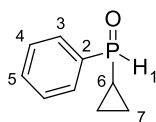
<sup>121</sup> Berger, O.; Petit, C.; Deal, E.L.; Montchamp, J.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1361.

<sup>122</sup> Xu, Q.; Zhao, C.-Q.; Han, L.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12648.

to give a colorless oil (1.2 g). Purification by column chromatography on silica gel (EtOH/CHCl<sub>3</sub> = 2.5:97.5) led to methyl(phenyl) phosphine oxide **18** as a colorless oil (1.1 g, 7.85 mmol, 67% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.78–7.65 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 7.63 (dq, *J* = 471.3, 3.8 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.61–7.42 (m, 3H, H<sub>4</sub> et H<sub>5</sub>), 1.79 (dd, *J* = 13.9, 3.8 Hz, 3H, H<sub>6</sub>).

### Cyclopropyl(phenyl) phosphine oxide (**19**)



**19**

At –78 °C, to a 1.0 M solution of cyclopropylmagnesium bromide (12.5 mL, 12.5 mmol, 2.12 equiv) in 2-methyl-tetrahydrofuran, was added a solution of ethyl phenylphosphinate (1.00 g, 5.88 mmol, 1.0 equiv) in THF (6 mL) dropwise. The resulting yellow solution was stirred at –78 °C for 40 min. An aqueous saturated NH<sub>4</sub>Cl solution (6 mL) was then added, and the resulting slurry was allowed to warm up to rt. Water was then added (50 mL), the aqueous phase was washed 2 times with petroleum ether (2 x 30 mL), and then extracted 3 times with CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 mL). The combined halogenated phases were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo* to give a colorless oil. Distillation *in vacuo* using a Kugelrohr apparatus (90 °C, 0.5 mbar) led to **19** as a colorless oil (590 mg, 3.55 mmol, 60% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.72 (ddd, *J* = 13.2, 8.1, 1.3 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7.58–7.43 (m, 3H, H<sub>4</sub> et H<sub>5</sub>), 7.31 (dd, *J* = 480.0, 2.2 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 1.11–0.87 (m, 5H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 132.5 (CH, d, *J* = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 131.7 (C, d, *J* = 101 Hz, C<sub>2</sub>), 130.1 (2xCH, d, *J* = 11 Hz, C<sub>3</sub>), 128.9 (2xCH, d, *J* = 13 Hz, C<sub>4</sub>), 7.5 (CH, d, *J* = 100 Hz, C<sub>6</sub>), 2.88 (CH<sub>2</sub>, d, *J* = 3 Hz, C<sub>7</sub>), 2.48 (CH<sub>2</sub>, d, *J* = 5 Hz, C<sub>7</sub>).

**IR (neat film):** 3433, 3055, 3007, 2323, 1647, 1485, 1438, 1307, 1170, 1116, 658, 893, 747, 694.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>OPNa: 189.04397. Found: 189.04398.

## **Procedures for the Cross-Coupling of Non-Functionalized Halogenopyrazoles**

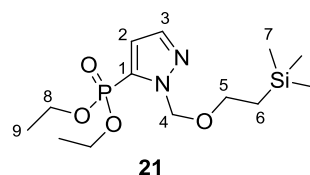
### **General Conditions A**

Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.5 mol %), XantPhos (5 mol %), and KOAc (10 mol %) were weighted in a pressure vial, which was then sealed and flushed with argon. THF (*c* = 0.25 M) and Et<sub>3</sub>N (1.8 equiv) were then added through the septum and the resulting suspension was stirred for 20 min at 70 °C. The halogenopyrazole (1.5 equiv) and the phosphonylidene (1.0 equiv) were then added through the septum in a minimum amount of THF, and the reaction mixture was stirred at 70 °C until completion of the reaction, as determined by TLC. The reaction mixture was then diluted with EtOAc, an aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution was added, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted 3 more times with EtOAc. The combined organic phases were then dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel led to the desired cross-coupled products.

### **General Conditions B**

Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol %), XantPhos (20 mol %), and KOAc (10 mol %) were weighted in a pressure vial, which was then sealed and flushed with argon. THF (*c* = 0.06 M) and Et<sub>3</sub>N (1.8 equiv) were then added through the septum and the resulting suspension was stirred for 20 min at 70 °C. The halogenopyrazole (1.5 equiv) and the phosphonylidene (1.0 equiv) were then added through the septum in a minimum amount of THF, and the reaction mixture was stirred at 70 °C until completion of the reaction, as determined by TLC. The reaction mixture was then diluted with EtOAc, an aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution was added, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted 3 more times with EtOAc. The combined organic phases were then dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel led to the desired cross-coupled products.

### Diethyl (1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)phosphonate (**21**)



According to general conditions **A**, pyrazole **3** (565 mg, 1.74 mmol, 1.5 equiv) and diethyl phosphite **20** (162 mg, 1.17 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 16 h, TLC showed total consumption of **3**. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 30:70) led to the desired product **21** as a pale yellow oil (315 mg, 0.942 mmol, 80% yield).

According to general conditions **B**, pyrazole **4** (100 mg, 0.361 mmol, 1.5 equiv) and diethyl phosphite **20** (34 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 16 h, TLC showed total consumption of **4**. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 30:70) led to the desired product **21** as a pale yellow oil (60 mg, 0.181 mmol, 75% yield).

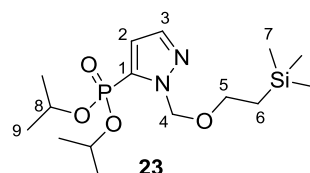
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.59 (t<sub>app</sub>, *J* = 1.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.81 (dd, *J* = 2.5, 1.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.70 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.29–4.03 (m, 4H, H<sub>8</sub>), 3.68–3.56 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.35 (td, *J* = 7.1, 0.6 Hz, 6H, H<sub>9</sub>), 0.94–0.87 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.02 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 139.2 (CH, d, *J* = 17 Hz, C<sub>3</sub>), 131.5 (C, d, *J* = 214 Hz, C<sub>1</sub>), 116.4 (CH, d, *J* = 19 Hz, C<sub>2</sub>), 79.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 63.1 (2xCH<sub>2</sub>, d, *J* = 5 Hz, C<sub>8</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.3 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 7 Hz, C<sub>9</sub>), –1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat film):** 2981, 2953, 2901, 1445, 1391, 1250, 1180, 1017, 971, 834, 747.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>PSiNa: 357.13699. Found: 357.13693.

### Diisopropyl (1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)phosphonate (**23**)



According to general conditions **A**, pyrazole **3** (500 mg, 1.80 mmol, 1.5 equiv) and diisopropyl phosphite **22** (200 μL, 1.17 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 5 h, TLC showed total consumption of **22**. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 30:70) led to the desired product **23** as a pale yellow oil (370 mg, 1.02 mmol, 87% yield).

According to general conditions **B**, pyrazole **4** (510 mg, 1.84 mmol, 1.5 equiv) and diisopropyl phosphite **22** (205  $\mu$ L, 1.23 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 3 h, TLC showed total consumption of **22**. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 30:70) led to the desired product **23** as a colorless oil (385 mg, 1.06 mmol, 86% yield).

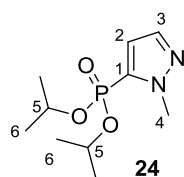
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.57 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 6.78 (dd,  $J = 2.5, 1.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.71 (s, 2H,  $\text{H}_4$ ), 4.82–4.62 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ), 3.72–3.52 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 1.38 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H,  $\text{H}_9$ ), 1.26 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H,  $\text{H}_9$ ), 0.95–0.85 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), –0.03 (s, 9H,  $\text{H}_7$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  139.2 (CH, d,  $J = 17.0$  Hz,  $\text{C}_3$ ), 133.1 (C, d,  $J = 215$  Hz,  $\text{C}_1$ ), 115.9 (CH, d,  $J = 19$  Hz,  $\text{C}_2$ ), 79.4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ), 72.1 (2xCH, d,  $J = 4$  Hz,  $\text{C}_8$ ), 66.9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ), 24.2 (2x $\text{CH}_3$ , d,  $J = 4$  Hz,  $\text{C}_9$ ), 23.9 (2x $\text{CH}_3$ , d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_9$ ), 18.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ), –1.3 (3x $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_7$ ).

**IR (neat film):** 2980, 2953, 2897, 1455, 1376, 1086, 980, 834.

**HRMS (ESI+):**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{PSiNa}$ : 385.16829. Found: 385.16851.

#### Diisopropyl 1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phosphonate (**24**)



According to general conditions **B**, pyrazole **7** (2.46 g, 15.3 mmol, 1.5 equiv) and diisopropyl phosphite **22** (1.70 mL, 10.2 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 25 h, TLC showed total consumption of **22**. Purification by flash chromatography on silica gel using a gradient of eluant ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 20:80$  to 40:60) led to the desired product **24** as a colorless oil (2.07 g, 8.40 mmol, 82% yield).

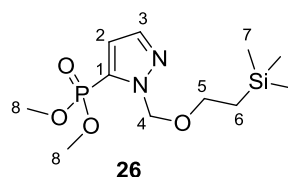
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.48 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 6.74 (dd,  $J = 2.2, 1.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.72 (dhept,  $J = 8.0, 6.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_5$ ), 4.07 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H,  $\text{H}_4$ ), 1.37 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H,  $\text{H}_6$ ), 1.27 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H,  $\text{H}_6$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  138.2 (CH, d,  $J = 17$  Hz,  $\text{C}_3$ ), 132.4 (C, d,  $J = 217$  Hz,  $\text{C}_1$ ), 115.1 (CH, d,  $J = 19$  Hz,  $\text{C}_2$ ), 71.9 (2xCH, d,  $J = 6$  Hz,  $\text{C}_5$ ), 39.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_4$ ), 24.1 (2x $\text{CH}_3$ , d,  $J = 4$  Hz,  $\text{C}_6$ ), 23.8 (2x $\text{CH}_3$ , d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_6$ ).

**IR (neat film):** 2980, 2936, 1466, 1384, 1248, 1104, 974, 885.

**HRMS (ESI+):**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{PSiNa}$ : 269.10255. Found: 269.10266.

### Dimethyl (1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazol-5-yl)phosphonate (**26**)



According to general conditions A (*i*PrNEt<sub>2</sub> was used instead of Et<sub>3</sub>N), pyrazole **3** (243 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and dimethyl phosphite **25** (55 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 24 h at 70 °C, TLC showed that **25** was not totally consumed, so the temperature was increased to 100 °C and the reaction mixture was stirred at this temperature for 10 h. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 35:65) led to the desired product **26** as a pale yellow oil (14 mg, 0.046 mmol, 9% yield).

According to general conditions B (*i*PrNEt<sub>2</sub> was used instead of Et<sub>3</sub>N), pyrazole **4** (208 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and dimethyl phosphite **25** (55 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 6 h, TLC showed total consumption of **4**. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 35:65) led to the desired product **26** as a colorless oil (72 mg, 0.24 mmol, 49% yield).

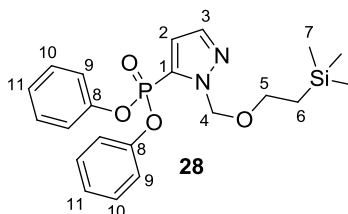
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.60 (t<sub>app</sub>, *J* = 1.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.82 (dd, *J* = 2.5, 1.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.69 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.80 (d, *J* = 11.5 Hz, 6H, H<sub>8</sub>), 3.63–3.57 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.93–0.86 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.03 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 139.3 (CH, d, *J* = 17 Hz, C<sub>3</sub>), 130.1 (C, d, *J* = 216 Hz, C<sub>1</sub>), 116.8 (CH, d, *J* = 19 Hz, C<sub>2</sub>), 79.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 53.4 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 5 Hz, C<sub>8</sub>), 18.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), –1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat film):** 2955, 2899, 2856, 160, 1381, 1251, 1185, 1087, 1025, 929, 834, 749.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>PSiNa: 329.10569. Found: 329.10536.

### Diphenyl (1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazol-5-yl)phosphonate (**28**)



According to general conditions A, pyrazole **3** (243 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and diphenyl phosphite **27** (125 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 22 h, TLC showed that **27** was not totally consumed, so the temperature was increased to 100 °C, and the



reaction mixture was stirred at this temperature for 22 h. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 15:85) led to the desired product **28** as a pale yellow oil (43 mg, 0.10 mmol, 20% yield).

According to general conditions B, pyrazole **4** (208 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and diphenyl phosphite **27** (125 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 22 h, TLC did not show the presence of product **28**, so the temperature was increased to 100 °C, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 24 h. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 15:85) led to the desired product **28** as a colorless oil (99 mg, 0.23 mmol, 46% yield).

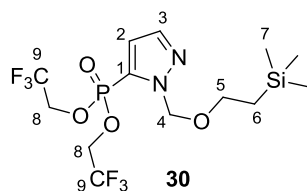
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.63 (t<sub>app</sub>, *J* = 1.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.36–7.27 (m, 4H, H<sub>10</sub>), 7.25–7.11 (m, 6H, H<sub>9</sub> et H<sub>11</sub>), 6.96 (t<sub>app</sub>, *J* = 2.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.80 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.66–3.50 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.88–0.84 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.06 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 150.1 (2xC, d, *J* = 8 Hz, C<sub>8</sub>), 139.4 (CH, d, *J* = 18 Hz, C<sub>3</sub>), 130.0 (C, d, *J* = 224 Hz, C<sub>1</sub>), 130.0 (4xCH, C<sub>10</sub>), 125.7 (2xCH, C<sub>11</sub>), 120.7 (4xCH, d, *J* = 5 Hz, C<sub>9</sub>), 117.6 (CH, d, *J* = 20 Hz, C<sub>2</sub>), 80.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), –1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat film):** 3069, 2952, 2896, 1591, 1488, 1275, 1182, 1087, 932, 834, 754, 688.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>PSiNa: 453.13699. Found: 453.13724.

### **Bis(2,2,2-trifluoroethyl) (1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazol-5-yl) phosphonate (30)**



According to general conditions A, pyrazole **3** (243 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and bis(2,2,2-trifluoroethyl) phosphonate **29** (technical grade, 90% purity, 137 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 8 h, TLC did not show the presence of product **30**, so the temperature was increased to 100 °C, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 40 h. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 0:100 to 2:98) led to the desired product **30** as a pale yellow oil (78 mg, 0.176 mmol, 35% yield).

According to general conditions B, pyrazole **4** (208 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and bis(2,2,2-trifluoroethyl) phosphonate **29** (technical grade, 90% purity, 137 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 22 h, TLC showed that **29** was not totally consumed, so the

temperature was increased to 100 °C, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 22 h. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 20:80) led to the desired product **30** as a colorless oil (91 mg, 0.21 mmol, 41% yield).

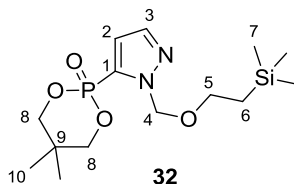
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.62 (t<sub>app</sub>, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.92 (dd, *J* = 2.6, 1.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.70 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.63–4.35 (m, 4H, H<sub>8</sub>), 3.61–3.48 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.97–0.82 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.02 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 139.2 (CH, d, *J* = 19 Hz, C<sub>3</sub>), 127.8 (C, d, *J* = 231 Hz, C<sub>1</sub>), 122.5 (2xC, qd, *J* = 278, 9 Hz, C<sub>9</sub>), 117.7 (CH, d, *J* = 20 Hz, C<sub>2</sub>), 80.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 62.9 (2xCH<sub>2</sub>, qd, *J* = 39, 4 Hz, C<sub>8</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), –1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat film):** 2957, 2899, 1420, 1288, 1259, 1167, 1064, 962, 835, 751, 658.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>PSiNa: 465.08046. Found: 465.08042.

### 5,5-Dimethyl-2-(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,3,2-dioxaphosphinane 2-oxide (**32**)



According to general conditions A, pyrazole **3** (243 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) 5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaphosphiran-2-one **31** (75 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 8 h, TLC did not show the presence of product **32**, so the temperature was increased to 100 °C, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 24 h. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/toluene = 20:80) led to the desired product **32** as a white amorphous solid (19 mg, 0.055 mmol, 11% yield).

According to general conditions B, pyrazole **4** (208 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and 5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaphosphiran-2-one **31** (75 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 22 h, TLC did not show the presence of product **32**, so the temperature was increased to 100 °C, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 22 h. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/toluene = 20:80) led to the desired product **32** as a white amorphous solid (148 mg, 0.427 mmol, 86% yield).

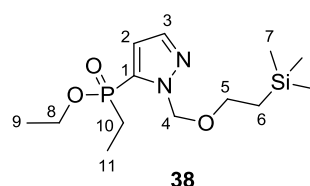
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.63 (t<sub>app</sub>, *J* = 1.8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.79 (dd, *J* = 2.5, 1.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.68 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.13 (dd, *J* = 16.7, 11.2 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 3.99 (dd, *J* = 11.2, 7.3 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 3.69–3.58 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.27 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 0.98 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 0.96–0.88 (m, H<sub>6</sub>), –0.02 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 139.6 (CH, d, *J* = 17 Hz, C<sub>3</sub>), 130.0 (C, d, *J* = 211 Hz, C<sub>1</sub>), 115.6 (CH, d, *J* = 19 Hz, C<sub>2</sub>), 79.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 77.4 (2xCH<sub>2</sub>, d, *J* = 6 Hz, C<sub>8</sub>), 67.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 32.8 (C, d, *J* = 7 Hz, C<sub>9</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 18.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), -1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (solid state):** 3120, 2952, 2891, 2864, 1480, 1373, 1267, 1105, 1052, 1005, 916, 853, 787, 751, 694.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>PSiNa: 369,13699. Found: 369,13697.

### Ethyl ethyl(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)phosphinate (**38**)



According to general conditions A (*i*PrNEt<sub>2</sub> was used instead of Et<sub>3</sub>N), pyrazole **3** (243 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and ethyl ethylphosphinate **14** (61 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 54 h, TLC showed total consumption of **14**. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 40:60) led to the desired product **38** as a pale yellow oil (30 mg, 0.094 mmol, 19% yield).

According to general conditions B (*i*PrNEt<sub>2</sub> was used instead of Et<sub>3</sub>N), pyrazole **4** (209 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and ethyl ethylphosphinate **14** (61 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 6 h, TLC showed total consumption of **14**. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 40:60) led to the desired product **38** as a pale yellow oil (92 mg, 0.29 mmol, 58% yield).

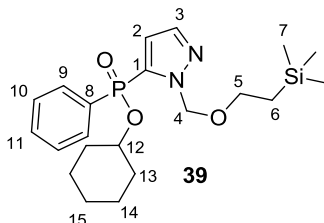
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.58 (dd, *J* = 1.8, 1.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.73 (t<sub>app</sub>, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.88 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.64 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.19 (ddq, *J* = 14.2, 10.1, 7.1 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 3.97 (ddq, *J* = 10.1, 8.0, 7.1 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 3.66–3.49 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.95 (dq, 2H, *J* = 15.3, 7.7 Hz, H<sub>10</sub>), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>9</sub>), 1.08 (dt, *J* = 20.2, 7.7 Hz, 3H, H<sub>11</sub>), 0.91–0.84 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.03 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 139.0 (CH, d, *J* = 14 Hz, C<sub>3</sub>), 133.4 (C, d, *J* = 134 Hz, C<sub>1</sub>), 116.0 (CH, d, *J* = 15 Hz, C<sub>2</sub>), 79.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 66.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 61.5 (CH<sub>2</sub>, d, *J* = 7 Hz, C<sub>8</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>, d, *J* = 109 Hz, C<sub>10</sub>), 18.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.5 (CH<sub>3</sub>, d, *J* = 6 Hz, C<sub>9</sub>), 5.7 (CH<sub>3</sub>, d, *J* = 5 Hz, C<sub>11</sub>), -1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat film):** 2954, 2900, 1460, 1381, 1287, 1246, 1219, 1083, 1029, 957, 836, 763.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PSiNa: 341.14208. Found: 341.14187.

**Cyclohexyl phenyl(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazol-5-yl)phosphinate  
(39)**



According to general conditions A, pyrazole **3** (243 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and cyclohexyl phenylphosphinate **16** (112 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 1.5 h, TLC showed total consumption of **16**. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 20:80) led to the desired product **39** as a pale yellow oil (190 mg, 0.452 mmol, 90% yield).

According to general conditions B, pyrazole **4** (209 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and cyclohexyl phenylphosphinate **16** (112 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 1.5 h, TLC showed total consumption of **16**. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 20:80) led to the desired product **39** as a pale yellow oil (198 mg, 0.471 mmol, 94% yield).

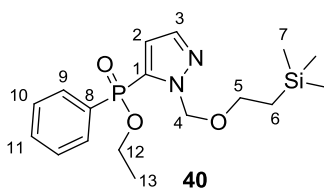
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.83 (ddd,  $J = 13.2, 8.2, 1.3$  Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 7.61–7.49 (m, 2H, H<sub>3</sub> et H<sub>11</sub>), 7.48–7.42 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 6.70 (t<sub>app</sub>,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.87 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.63 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.48 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 3.40 (ddd,  $J = 11.2, 9.6, 5.8$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.30 (ddd,  $J = 11.2, 9.6, 5.6$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 2.04–1.83 (m, 2H, 2H<sub>13</sub>), 1.84–1.42 (m, 5H, 2H<sub>13</sub>, 2H<sub>14</sub>, 1H<sub>15</sub>), 1.40–1.19 (m, 3H, 2H<sub>14</sub>, 1H<sub>15</sub>), 0.70 (ddd,  $J = 13.8, 11.2, 5.8$  Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 0.57 (ddd,  $J = 13.8, 11.2, 5.6$  Hz, 1H, H<sub>6</sub>), –0.10 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  138.9 (CH, d,  $J = 14$  Hz, C<sub>3</sub>), 135.1 (C, d,  $J = 154$  Hz, C<sub>1</sub>), 132.5 (CH, d,  $J = 3$  Hz, C<sub>11</sub>), 131.9 (C, d,  $J = 147$  Hz, C<sub>8</sub>), 131.7 (2xCH, d,  $J = 11$  Hz, C<sub>9</sub>), 128.5 (2xCH, d,  $J = 14$  Hz, C<sub>10</sub>), 115.8 (CH, d,  $J = 16$  Hz, C<sub>2</sub>), 79.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 76.1 (CH, d,  $J = 6$  Hz, C<sub>12</sub>), 66.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>, d,  $J = 4$  Hz, C<sub>13</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>, d,  $J = 4$  Hz, C<sub>13</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>15</sub>), 23.7 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>14</sub>), 17.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), –1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat film):** 2936, 2859, 1490, 1438, 1373, 1234, 1118, 1086, 981, 833, 749, 693.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PSiNa: 443.18903. Found: 443.18953.

### Ethyl phenyl(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazol-5-yl)phosphinate (**40**)



According to general conditions A, pyrazole **3** (243 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and ethyl phenylphosphinate **17** (94% pure, 91 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 3 h, TLC showed total consumption of **17**. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 10:90 to 15:85) led to the desired product **40** as a colorless oil (160 mg, 0.437 mmol, 87% yield).

According to general conditions B, pyrazole **4** (209 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and ethyl phenylphosphinate **17** (94% pure, 91 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 3 h, TLC showed total consumption of **17**. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/ petroleum ether = 40:60) led to the desired product **40** as a yellow oil (170 mg, impure). Repurification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 10:90) led to the desired product **40** as a colorless oil (141 mg, 0.385 mmol, 77% yield).

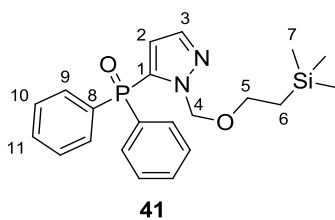
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.89–7.77 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 7.59–7.49 (m, 2H, H<sub>3</sub> et H<sub>11</sub>), 7.50–7.40 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 6.73 (t<sub>app</sub>, *J* = 2.0 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.87 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.60 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.25–4.10 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 3.39 (ddd, *J* = 11.2, 9.5, 5.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.28 (ddd, *J* = 11.3, 9.5, 5.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 1.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H<sub>13</sub>), 0.69 (ddd, *J* = 13.8, 11.3, 5.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 0.53 (ddd, *J* = 13.8, 11.2, 5.6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), –0.11 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 139.0 (CH, d, *J* = 14 Hz, C<sub>3</sub>), 134.2 (C, d, *J* = 153 Hz, C<sub>1</sub>), 132.7 (CH, d, *J* = 3 Hz, C<sub>11</sub>), 131.7 (2xCH, d, *J* = 11 Hz, C<sub>9</sub>), 131.1 (C, d, *J* = 149 Hz, C<sub>8</sub>), 128.6 (2xCH, d, *J* = 14 Hz, C<sub>10</sub>), 116.0 (CH, d, *J* = 16 Hz, C<sub>2</sub>), 79.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 66.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 62.0 (CH<sub>2</sub>, d, *J* = 6 Hz, C<sub>12</sub>), 17.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>, d, *J* = 7 Hz, C<sub>13</sub>), –1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat film):** 3058, 2952, 2898, 1489, 1438, 1389, 1234, 1189, 1086, 1025, 853, 84, 748, 693.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PSiNa: 389.14208. Found: 389.14234.

### Diphenyl(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazol-5-yl)phosphine oxide (41)



According to general conditions **A**, pyrazole **3** (243 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and diphenylphosphine oxide **36** (102 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 22 h, TLC showed that **36** was not totally consumed, so the temperature was increased to 100 °C, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 5 h. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/toluene = 30:70) led to the desired product **41** as a white amorphous solid (65 mg, 0.163 mmol, 32% yield).

According to general conditions **B**, pyrazole **3** (100 mg, 0.308 mmol, 1.5 equiv) and diphenylphosphine oxide **36** (47 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 22 h, TLC showed total consumption of **35**. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/toluene = 30:70) led to the desired product **41** as a white amorphous solid (62 mg, 0.156 mmol, 75% yield).

According to general conditions **B**, pyrazole **4** (209 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and diphenylphosphine oxide **36** (102 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 22 h, TLC showed total consumption of **36**. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 20:80 to 30:70) led to the desired product **41** as a white amorphous solid (132 mg, 0.331 mmol, 66% yield).

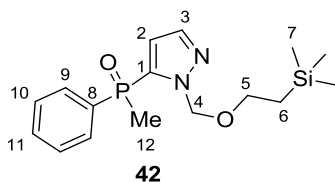
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.71–7.60 (m, 4H, H<sub>9</sub>), 7.58–7.50 (m, 3H, H<sub>3</sub> et H<sub>11</sub>), 7.49–7.41 (m, 4H, H<sub>10</sub>), 6.15 (t<sub>app</sub>, *J* = 2.1 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.74 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.29–3.19 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.51–0.41 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.15 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 138.7 (CH, d, *J* = 14 Hz, C<sub>3</sub>), 134.9 (C, d, *J* = 113 Hz, C<sub>1</sub>), 132.4 (2xCH, d, *J* = 3 Hz, C<sub>11</sub>), 131.9 (2xC, d, *J* = 111 Hz, C<sub>8</sub>), 131.7 (4xCH, d, *J* = 10 Hz, C<sub>9</sub>), 128.6 (4xCH, d, *J* = 13 Hz, C<sub>10</sub>), 117.1 (CH, d, *J* = 17 Hz, C<sub>2</sub>), 80.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 66.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 17.39 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), –1.5 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (solid state):** 2950, 2928, 2869, 1439, 1368, 1289, 1250, 1199, 1121, 1090, 928, 834, 750, 694.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>PSiNa: 421,14716. Found: 421,14656.

**Methyl(phenyl)(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazol-5-yl)phosphine oxide**  
**(42)**



According to general conditions B, pyrazole **3** (243 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and methyl(phenyl)phosphine oxide **18** (70 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 4 h, TLC showed total consumption of **18**. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 50:50) led to the desired product **42** as an orange solid (250 mg, impure). Repurification by flash chromatography on silica gel (2.5:97.5 EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) led to the desired product **42** as an amorphous, off white solid (155 mg, 0.461 mmol, 92% yield).

According to general conditions B, pyrazole **4** (209 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and methyl(phenyl)phosphine oxide **18** (70 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 22 h, TLC showed total consumption of **18**. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 50:50) led to the desired product **42** as an orange solid (140 mg, impure). Repurified by flash chromatography on silica gel (EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2.5:97.5) to give the desired product **42** as an amorphous, white solid (81 mg, 0.241 mmol, 48% yield).

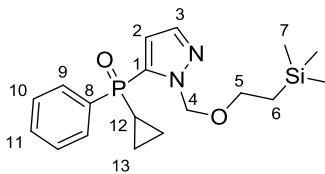
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.78–7.69 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 7.59–7.51 (m, 2H, H<sub>3</sub> et H<sub>11</sub>), 7.51–7.44 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 6.48 (t<sub>app</sub>,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.72 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.68 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.39 (ddd,  $J$  = 11.2, 9.6, 5.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.29 (ddd,  $J$  = 11.2, 9.6, 5.6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 2.06 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 3H, H<sub>12</sub>), 0.68 (ddd,  $J$  = 13.8, 11.2, 5.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 0.56 (ddd,  $J$  = 13.8, 11.2, 5.6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), –0.11 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  138.8 (CH, d,  $J$  = 13 Hz, C<sub>3</sub>), 136.1 (C, d,  $J$  = 109 Hz, C<sub>1</sub>), 133.0 (C, d,  $J$  = 108 Hz, C<sub>8</sub>), 132.3 (CH, d,  $J$  = 3 Hz, C<sub>11</sub>), 130.6 (2xCH, d,  $J$  = 10 Hz, C<sub>9</sub>), 128.8 (2xCH, d,  $J$  = 13 Hz, C<sub>10</sub>), 114.8 (CH, d,  $J$  = 16 Hz, C<sub>2</sub>), 79.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 66.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>, d,  $J$  = 78 Hz, C<sub>12</sub>), 17.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), –1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (solid state):** 3058, 2951, 2928, 1437, 1364, 1304, 1429, 1174, 1086, 927, 861, 834, 737, 690.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>PSiNa: 359.13151. Found: 359.13162.

**Cyclopropyl(phenyl)(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazol-5-yl)phosphine oxide (43)**



**43**

According to general conditions **B**, pyrazole **3** (243 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and cyclopropyl(phenyl)phosphine oxide **19** (83 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 4 h, TLC showed total consumption of **19**. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 25:75) led to the desired product **43** as an orange oil (195 mg, impure). Repurification by flash chromatography on silica gel (EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2.5:97.5) led to the desired product **43** as a pale yellow oil (159 mg, 0.439 mmol, 88% yield).

According to general conditions **B**, pyrazole **4** (209 mg, 0.75 mmol) and cyclopropyl(phenyl)phosphine oxide **19** (83 mg, 0.50 mmol) were reacted together. After 22 h, TLC showed that **19** was not totally consumed, so the temperature was increased to 100 °C, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 7 h. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 25:75) led to the desired product **43** as an orange oil (95 mg, impure). Repurified by flash chromatography on silica gel (EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2.5:97.5) to give the desired product **43** as a pale yellow oil (48 mg, 0.132 mmol, 27% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.71 (dd, *J* = 11.7, 7.6 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 7.61 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.53 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 7.48-7.45 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 6.73 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 5.72 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.55 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.37 (ddd, *J* = 11.2, 9.5, 5.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.27 (ddd, *J* = 11.2, 9.5, 5.6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 1.38 (br, m, 1H, H<sub>12</sub>), 1.20–0.89 (m, 4H, H<sub>13</sub>), 0.66 (ddd, *J* = 13.8, 11.2, 5.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 0.52 (ddd, *J* = 13.8, 11.2, 5.6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), –0.11 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

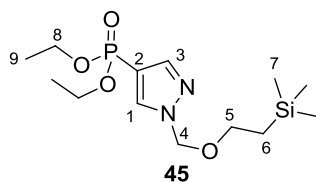
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 139.0 (CH, d, *J* = 13 Hz, C<sub>3</sub>), 135.9 (C, d, *J* = 114 Hz, C<sub>1</sub>), 132.7 (C, d, *J* = 103 Hz, C<sub>8</sub>), 132.1 (CH, C<sub>11</sub>), 130.9 (2xCH, d, *J* = 10 Hz, C<sub>9</sub>), 128.6 (2xCH, d, *J* = 12 Hz, C<sub>10</sub>), 115.2 (CH, d, *J* = 16 Hz, C<sub>2</sub>), 79.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 66.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 17.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 8.5 (CH, d, *J* = 113 Hz, C<sub>12</sub>), 3.52 (broad, CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 3.17 (broad, CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), –1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat film):** 3446, 3009, 2952, 2895, 1487, 1438, 1375, 1285, 1248, 1177, 1084, 896, 833, 750, 694.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>PSiNa: 385.14716. Found: 385.14732.



### Diethyl (1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)phosphonate (**45**)



According to general conditions **A**, pyrazole **8** (243 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and diethyl phosphite **20** (69 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 2.5 h, TLC showed total consumption of **20**. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 50:50) led to the desired product **45** as a pale yellow oil (145 mg, 0.434 mmol, 87% yield).

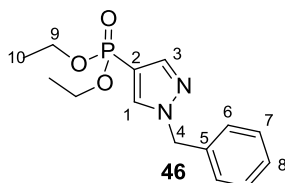
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.93 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 7.75 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 5.44 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.19–4.00 (m, 4H, H<sub>8</sub>), 3.62–3.51 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.31 (td, *J* = 7.1, 0.5 Hz, 6H, H<sub>9</sub>), 0.94–0.85 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.04 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 142.6 (CH, d, *J* = 13 Hz, C<sub>3</sub>), 135.2 (CH, d, *J* = 23 Hz, C<sub>1</sub>), 109.3 (C, d, *J* = 220 Hz, C<sub>2</sub>), 80.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 62.2 (2xCH<sub>2</sub>, d, *J* = 5 Hz, C<sub>8</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.4 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 7 Hz, C<sub>9</sub>), –1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat film):** 3106, 2981, 2953, 2900, 1531, 1376, 1246, 1095, 1022, 964, 835, 753.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>PSiNa: 357.13699. Found: 357.13719.

### Diethyl (1-benzyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phosphonate (**46**)



According to general conditions **A**, pyrazole **9** (213 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and diethyl phosphite **20** (69 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 2.5 h, TLC showed total consumption of **20**. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 80:20) led to the desired product **46** as a pale yellow oil (123 mg, 0.418 mmol, 84% yield).

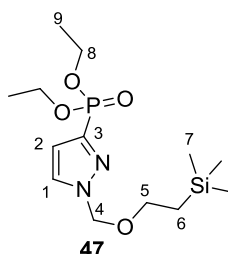
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.76 (dd, *J* = 1.1, 0.7 Hz, 1H, H<sub>1</sub> ou H<sub>3</sub>), 7.74 (dd, *J* = 2.1, 0.7 Hz, 1H, H<sub>1</sub> ou H<sub>3</sub>), 7.41–7.32 (m, 3H, H<sub>6</sub> et H<sub>8</sub>), 7.27–7.23 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 5.32 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.16–4.02 (m, 4H, H<sub>9</sub>), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H<sub>10</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 142.4 (CH, d, *J* = 13 Hz, C<sub>3</sub>), 135.1 (C, C<sub>5</sub>), 134.8 (CH, d, *J* = 24 Hz, C<sub>1</sub>), 129.1 (2xCH, C<sub>7</sub>), 128.6 (2xCH, C<sub>6</sub>), 128.2 (CH, C<sub>8</sub>), 108.1 (C, d, *J* = 221 Hz, C<sub>2</sub>), 62.0 (2xCH<sub>2</sub>, d, *J* = 5 Hz, C<sub>9</sub>), 56.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 16.3 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 7 Hz, C<sub>10</sub>).

**IR (neat film):** 3222, 3097, 1981, 2903, 1522, 1450, 1361, 1233, 1137, 1051, 1018, 951, 772, 730.

**HRMS (ESI+):**  $[M+H]^+$  calculated for  $C_{14}H_{20}N_2O_3PSi$ : 295.12061. Found: 295.12055.

**Diethyl (1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)phosphonate (47)**



According to general conditions **A1**, pyrazole **11** (280 mg, 0.861 mmol, 1.5 equiv) and diethyl phosphite **20** (80 mg, 0.58 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 4 h, TLC showed total consumption of **20**. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 50:50) led to the desired product **47** as a pale yellow oil (161 mg, 0.481 mmol, 83% yield).

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  7.66 (t<sub>app</sub>,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6.80 (dd,  $J = 2.4, 1.2$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.51 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.28–4.08 (m, 4H, H<sub>8</sub>), 3.62–3.50 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.34 (q,  $J = 7.1$  Hz, 6H, H<sub>9</sub>), 0.93–0.85 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.04 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

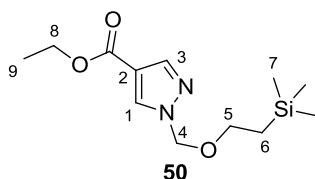
**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  142.3 (C, d,  $J = 232$  Hz, C<sub>3</sub>), 130.3 (CH, d,  $J = 10$  Hz, C<sub>1</sub>), 113.0 (CH, d,  $J = 24$  Hz, C<sub>2</sub>), 80.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 62.7 (2xCH<sub>2</sub>, d,  $J = 6$  Hz, C<sub>8</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.4 (2xCH<sub>3</sub>, d,  $J = 7$  Hz, C<sub>9</sub>), –1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat film):** 3106, 2953, 2945, 1444, 1393, 1247, 1167, 1097, 1022, 967, 834, 750.

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for  $C_{13}H_{27}N_2O_4PSiNa$ : 357.13699. Found: 357.13715.

## Synthesis of Starting Materials for Section 4.2.

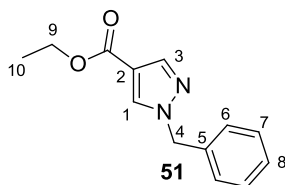
### Ethyl 1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (**50**)<sup>123</sup>



At 0 °C, to a suspension of sodium hydride (60% in oil, 1.10 g, 27.5 mmol, 1.6 equiv) in dry THF (40 mL), was added a solution of ethyl 4-pyrazolecarboxylate (2.47 g, 17.6 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (10 mL). The resulting purple suspension was stirred at rt for 3 h. A solution of SEM-Cl (3.75 mL, 21.2 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (10 mL) was then added dropwise at 0 °C. The resulting solution was allowed to warm up to rt and stirred for 3 h. Water was added, and the aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 10:90) led to the desired product **50** as a colorless oil (4.66 g, 17.2 mmol, 98% yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.06 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.94 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.43 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 3.62–3.52 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>9</sub>), 0.95–0.86 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.02 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

### Ethyl 1-benzyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (**51**)<sup>124</sup>



At 0 °C, to a solution of ethyl 4-pyrazolecarboxylate (2.47 g, 17.6 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (8.5 mL), was added sodium hydride (60% in oil, 1.05 g, 26.4 mmol, 1.5 equiv) portionwise. The resulting purple suspension was stirred at rt for 2 h. Neat benzyl bromide (1.0 mL, 8.5 mmol, 1.2 equiv) was then added dropwise at 0 °C. The resulting solution was allowed to warm up to rt and stirred for 15 h. Water was added, and the aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. Purification by flash column

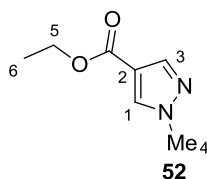
<sup>123</sup> Fugina, N.; Holzer, W.; Wasicky, M. *Heterocycles* **1992**, *34*, 303

<sup>124</sup> Bailly, J.; Hertel, C.; Hunziker, D.; Lerner, C.; Obst Sander, U.; Peters, J.-U.; Pflieger, P.; Schulz-Gasch, T. *Preparation of pyridine derivatives as glucocorticoid receptor antagonists* PCT. Int. Appl. WO 040228, 2009.

chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 15:85) led to the desired product **51** as a white solid (1.4 g, 6.1 mmol, 85% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.94 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.86 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.41–7.29 (m, 3H, H<sub>6</sub> et H<sub>8</sub>), 7.29–7.20 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 5.30 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>10</sub>).

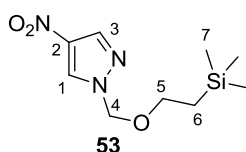
#### Ethyl 1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (**52**)<sup>125</sup>



At 0 °C, to a solution of ethyl 4-pyrazolecarboxylate (0.94 g, 6.71 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (8.5 mL), was added sodium hydride (60% in oil, 0.40 g, 10.2 mmol, 1.5 equiv) portionwise. The resulting purple suspension was stirred at rt for 2 h. Neat methyl iodide (0.50 mL, 8.0 mmol, 1.2 equiv) was then added dropwise at 0 °C. The resulting solution was allowed to warm up to rt and stirred for 2 h. Water was added, and the aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a brown oil. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 35:65) led to the desired product **52** as a yellow oil (0.825 g, 5.35 mmol, 80% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.88 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.85 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 3.91 (s, 3H, H<sub>4</sub>), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>6</sub>).

#### 4-Nitro-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazole (**53**)<sup>126</sup>



At 0 °C, to a suspension of sodium hydride (60% in oil, 266 mg, 6.65 mmol, 1.5 equiv) in dry THF (45 mL), was added a solution of 4-nitro-1*H*-pyrazole (0.50 g, 4.4 mmol, 1.0 equiv) in

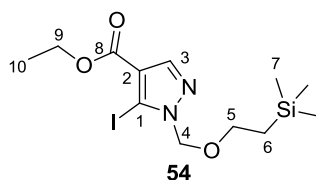
<sup>125</sup> Dunten, P. W.; Foley, L. H.; Huby, N. J. S.; Pietranico-Cole, S. L.; Yun, W. *Preparation of amide-substituted xanthine derivatives as phosphoenolpyruvate carboxykinase inhibitors with gluconeogenesis modulating activity for treating type 2 diabetes* PCT. Int. Appl. WO 106459, 2003.

<sup>126</sup> Hanan, E. J.; van Abbema, A.; Barrett, K.; Blair, W. S.; Blaney, J.; Chang, C.; Eigenbrot, C.; Flynn, S.; Gibbons, P.; Hurley, C. A.; Kenny, J. R.; Kulagowski, J.; Lee, L.; Magnuson, S. R.; Morris, C.; Murray, J.; Pastor, R. M.; Rawson, T.; Siu, M.; Ultsch, M.; Zhou, A.; Sampath, D.; Lyssikatos, J. P. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 10090.

dry THF (23 mL). The resulting orange suspension was stirred at rt for 2 h. A solution of SEM-Cl (0.90 mL, 4.9 mmol, 1.1 equiv) in dry THF (22 mL) was then added dropwise at 0 °C. The resulting solution was allowed to warm up to rt and stirred for 3 h. Water was added, and the aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 10:90) led to the desired product **53** as a yellow solid (1.05 g, 4.32 mmol, 98% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.30 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 8.10 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.45 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.73–3.47 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.98–0.85 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.01 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

#### Ethyl 5-iodo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (**54**)



At -30 °C, to a solution of **50** (0.20 g, 0.74 mmol, 1 equiv) in dry THF (1 mL), was added dropwise a 1.0 M solution of TMPMgCl•LiCl (0.80 mL, 0.80 mmol, 1.1 equiv) in THF/toluene. The resulting mixture was stirred at -30 °C for 2 h and a solution of I<sub>2</sub> (0.23 g, 0.89 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (1 mL) was then added dropwise at -30 °C. The reaction mixture was slowly allowed to warm up to rt and stirred for 16 h. Aqueous saturated Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> was added to the reaction mixture, and the aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 5:95) led to the desired product **54** as a colorless oil (207 mg, 0.52 mmol, 71% yield).

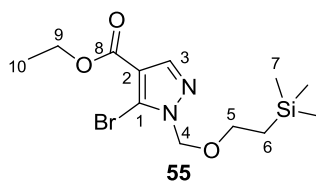
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.02 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 5.58 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3.69–3.40 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 1.03–0.82 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.02 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 162.1 (C, C<sub>8</sub>), 143.2 (CH, C<sub>3</sub>), 119.6 (C, C<sub>2</sub>), 88.2 (C, C<sub>1</sub>), 80.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 60.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), -1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 2952, 2896, 1716, 1523, 1385, 1371, 1238, 1207, 1095, 1037, 832.

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SiH: 397.04389. Found: 397.04398.

### Ethyl 5-bromo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (**55**)



To a solution of **50** (4.66 g, 17.2 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (47 mL), at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , was added dropwise a 1.0 M solution of  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  (21.0 mL, 21.0 mmol, 1.22 equiv) in THF/toluene. The resulting mixture was stirred at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 2 h and a solution of 1,2-dibromotetrachloroethane (7.41 g, 22.7 mmol, 1.32 equiv) in dry THF (20 mL) was then added dropwise at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The reaction mixture was stirred at this temperature for 4 h, and then allowed to warm up to rt and stirred for 12 h. Aqueous saturated  $\text{NaHCO}_3$  was added to the reaction mixture, and the aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo* to give a brown suspension. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 5:95) led to the desired product **55** as a pale yellow oil (4.31 g, 12.3 mmol, 72% yield).

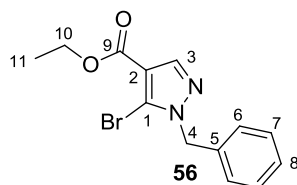
**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  7.99 (s, 1H,  $\text{H}_3$ ), 5.53 (s, 2H,  $\text{H}_4$ ), 4.33 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_9$ ), 3.66–3.56 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{H}_{10}$ ), 0.96–0.86 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ),  $-0.03$  (s, 9H,  $\text{H}_7$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  161.9 (C,  $\text{C}_8$ ), 142.6 (CH,  $\text{C}_3$ ), 118.5 (C,  $\text{C}_2$ ), 115.0 (C,  $\text{C}_1$ ), 78.9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ), 67.4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ), 60.7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_9$ ), 17.9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ), 14.4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{10}$ ),  $-1.3$  ( $3\times\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_7$ ).

**IR (neat):** 2953, 2897, 1720, 1537, 1407, 1395, 1373, 1244, 1209, 1101, 1079, 1040, 976, 858, 833.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{Si}$ : 349.0578 and 351.0557. Found: 349.0580 and 351.0558.

### Ethyl 1-benzyl-5-bromo-1H-pyrazole-4-carboxylate (**56**)



To a solution of **51** (0.80 g, 3.47 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (5 mL), at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , was added a 1.0 M solution of  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  (4.2 mL, 4.2 mmol, 1.2 equiv) in THF/toluene dropwise. The resulting mixture was stirred at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 2 h and a solution of 1,2-dibromotetrachloroethane (1.36 g, 4.17 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (4 mL) was then added dropwise at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The reaction mixture was stirred at this temperature for 4 h, and then allowed to warm up to rt and stirred for 12 h. Aqueous saturated  $\text{NaHCO}_3$  was added to the reaction mixture, and the aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo* to give a brown suspension. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 10:90) led to the desired product **56** as a white solid (920 mg, 2.98 mmol, 86% yield).

**Mp** ( $^{\circ}\text{C}$ ): 46.7–48

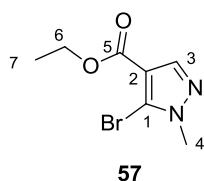
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.00 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.38–7.27 (m, 3H, H<sub>6</sub> et H<sub>8</sub>), 7.25–7.21 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 5.42 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.32 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 1.36 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H<sub>11</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  161.9 (C, C<sub>9</sub>), 142.7 (CH, C<sub>3</sub>), 135.2 (C, C<sub>5</sub>), 129.0 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 128.4 (CH, C<sub>8</sub>), 127.7 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 118.0 (C, C<sub>2</sub>), 114.3 (C, C<sub>1</sub>), 60.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 54.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>).

**IR (neat):** 3067, 3037, 2989, 2908, 1701, 1529, 1445, 1413, 1382, 1231, 1176, 1053, 1023, 837.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{H}$ : 309.02332 and 311.02127. Found: 309.02328 and 311.02098.

### Ethyl 5-bromo-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (**57**)



To a solution of **52** (0.51 g, 3.3 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (5 mL), at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , was added a 1.0 M solution of  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  (3.6 mL, 3.6 mmol, 1.1 equiv) in THF/toluene dropwise. The resulting mixture was stirred at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 2 h and a solution of 1,2-dibromotetrachloroethane (1.3 g, 4.0 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (4 mL) was then added dropwise at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The reaction mixture was stirred at this temperature for 4 h, and then allowed to warm up to rt and stirred for 2 h. Aqueous saturated  $\text{NaHCO}_3$  was added to the reaction mixture, and the aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc. The combined

organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a brown suspension. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 10:90) led to the desired product **57** as a colorless oil (640 mg, 2.75 mmol, 83% yield).

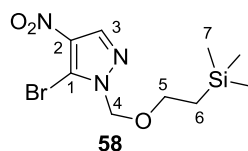
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.93 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 3.92 (s, 3H, H<sub>4</sub>), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 161.9 (C, C<sub>5</sub>), 142.1 (CH, C<sub>3</sub>), 118.1 (C, C<sub>2</sub>), 114.0 (C, C<sub>1</sub>), 60.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 38.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3117, 2981, 1713, 1531, 1395, 1216, 1175, 1095, 1038, 976, 834.

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H: 232.99202 and 234.98997. Found: 232.99219 and 234.99011.

### 5-Bromo-4-nitro-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazole (**58**)



To a solution of **53** (0.52 g, 2.2 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (3 mL), at -30 °C, was added a 1.0 M solution of TMPMgCl•LiCl (2.4 mL, 2.4 mmol, 1.1 equiv) in THF/toluene dropwise. The resulting mixture was stirred at -30 °C for 2 h and a solution of 1,2-dibromotetrachloroethane (0.84 g, 2.6 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (3 mL) was then added dropwise at -30 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 4 h, and then allowed to warm up to rt and stirred for 12 h. Aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> was added to the reaction mixture, and the aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a brown suspension. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 7:93) led to the desired product **58** as a pale yellow oil (0.57 g, 1.74 mmol, 79% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.22 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 5.57 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.85–3.37 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.96–0.90 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.01 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

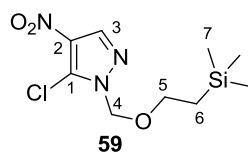
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 137.7 (CH, C<sub>3</sub>), 114.9 (C, C<sub>2</sub>), 80.05 (C, C<sub>1</sub>), 68.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), -1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3128, 2953, 2897, 1525, 1400, 1316, 1293, 1248, 1106, 970, 834.

**HRMS (ESI+):** No peak found.



### 5-Chloro-4-nitro-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole (**59**)



To a solution of **53** (0.46 g, 1.9 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (5 mL), at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , was added a 1.0 M solution of LiHMDS (2.3 mL, 2.3 mmol, 1.2 equiv) in THF dropwise. The resulting mixture was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 0.5 h and a solution of hexachloroethane (512 mg, 2.2 mmol, 1.1 equiv) in dry THF (3 mL) was then added dropwise at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h. An aqueous saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added to the reaction mixture, which was then allowed to warm up to rt. The aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 10:90) led to the desired product **59** as a pale yellow oil (525 mg, 1.89 mmol, 99% yield).

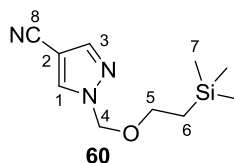
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.19 (s, 1H,  $\text{H}_3$ ), 5.53 (s, 2H,  $\text{H}_4$ ), 3.77–3.37 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 0.97–0.90 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), -0.01 (s, 9H,  $\text{H}_7$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  137.0 (CH,  $\text{C}_3$ ), 131.8 (C,  $\text{C}_2$ ), 128.2 (C,  $\text{C}_1$ ), 78.9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ), 68.1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ), 17.8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ), -1.3 ( $3\times\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_7$ ).

**IR (neat):** 3129, 2953, 2897, 1532, 1402, 1320, 1248, 1172, 1121, 1090, 938, 822.

**HRMS (ESI+):** No peak found.

### 1-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole-4-carbonitrile (**60**)



At  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , to a solution of pyrazole **8** (1.50 g, 4.61 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (5 mL) was added dropwise a 1.3 M solution of *i*PrMgCl.LiCl (4.30 mL, 5.53 mmol, 1.2 equiv) in THF. The resulting orange solution was stirred at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 2 h. A solution of *p*-TsCN (1.24 g, 6.84 mmol, 1.5 equiv) in dry THF (3 mL) was then added dropwise at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , and the resulting solution was stirred at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 2 h. An aqueous saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added, followed by water and EtOAc. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted 4 more times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. Purification by flash column

chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 10:90, repurified using pure CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) led to the desired product **60** as a clear, colorless oil (0.93 g, 4.1 mmol, 90% yield).

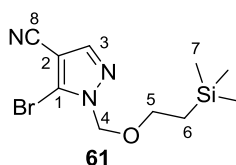
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.00 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.83 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.46 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.76–3.18 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.97–0.49 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.01 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 142.5 (CH, C<sub>3</sub>), 134.6 (CH, C<sub>1</sub>), 113.3 (C, C<sub>8</sub>), 93.8 (C, C<sub>2</sub>), 80.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), -1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3124, 2953, 2897, 2236, 1546, 1440, 1353, 1248, 1095, 833.

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>Si</sub>H: 224.12137. Found: 224.12126 (Traces).

### 5-Bromo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole-4-carbonitrile (**61**)



At -30 °C, to a solution of pyrazole **60** (0.50 g, 2.24 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (2 mL) was added a 1.0 M solution of TMP-MgCl.LiCl (2.5 mL, 2.5 mmol, 1.1 equiv) in THF/toluene. The resulting solution was stirred at -30 °C for 2 h, then a solution of 1,2-dibromotetrachloroethane (875 mg, 2.69 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (2 mL) was added dropwise at -30 °C. The resulting solution was stirred at this temperature for 16 h. An aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> was added, followed by water and EtOAc. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted 4 more times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a brown oil. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 7:93) led to the desired product **61** as a pale yellow oil (530 mg, 1.74 mmol, 78% yield).

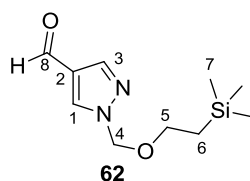
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.84 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 5.52 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.71–3.38 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.95–0.76 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.02 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 143.0 (CH, C<sub>3</sub>), 120.7 (C, C<sub>1</sub>), 112.1 (C, C<sub>8</sub>), 97.5 (C, C<sub>2</sub>), 79.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), -1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3119, 2953, 2896, 2238, 1531, 1394, 1354, 248, 1107, 1082, 857, 833.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub>OSiNa: 324.01382 and 326.01178. Found: 324.01382 and 326.01202 (Traces).

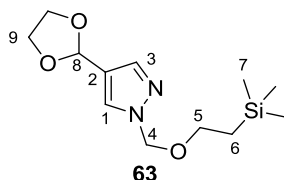
### 1-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (**62**)<sup>127</sup>



At 0 °C, to a solution of pyrazole **8** (1.50 g, 4.61 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (5 mL) was added dropwise a 1.3 M solution of *i*PrMgCl.LiCl (4.30 mL, 5.53 mmol, 1.2 equiv) in THF. The resulting orange solution was stirred at 0 °C for 2 h. Neat DMF (0.50 mL, 6.9 mmol, 1.5 equiv) was then added dropwise at -15 °C, and the resulting solution was stirred at this temperature for 2 h. An aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl was added, followed by water and EtOAc. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted 4 more times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 20:80) led to the desired product **62** as a clear, colorless oil (0.893 g, 4.0 mmol, 86% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.91 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 8.10 (s, 1H, H<sub>1</sub> ou H<sub>3</sub>), 8.00 (s, 1H, H<sub>1</sub> ou H<sub>3</sub>), 5.47 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.77–3.00 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.10–0.67 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.02 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

### 4-(1,3-Dioxolan-2-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole (**63**)



To a solution of pyrazole **62** (850 mg, 3.76 mmol, 1.0 equiv) in toluene (14 mL) was added *p*TsOH.H<sub>2</sub>O (36 mg, 0.19 mmol, 0.05 equiv) and ethylene glycol (2.10 mL, 37.7 mmol, 10 equiv). The resulting solution was refluxed in a flask equipped with a Dean-Stark apparatus for 20 h. The reaction mixture was allowed to cool down to rt, an aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> was added, followed by EtOAc. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted 3 more times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5:95) led to the desired product **63** as a clear, colorless oil (0.650 g, 2.40 mmol, 64% yield).

<sup>127</sup> Basarab, G.; Eyermann, C.; Geng, B.; Gowravaram, M.; Kiely, A.; Loch, J.; Macpherson, L.; Morningstar, M.; Mullen, G.; Satz, A. *Preparation of fused bicyclic benzodiazepines for the treatment of prophylaxis of H. Pylori infections* PCT Int. Appl. WO 111001, 2005, Nov. 24.

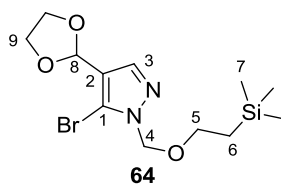
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.65 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H, H<sub>1</sub> ou H<sub>3</sub>), 7.62 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H, H<sub>1</sub> ou H<sub>3</sub>), 5.88 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 5.40 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.15–4.04 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 4.04–3.93 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 3.60–3.52 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.94–0.83 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.03 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 138.3 (CH, C<sub>3</sub>), 128.4 (CH, C<sub>1</sub>), 121.3 (C, C<sub>2</sub>), 98.6 (CH, C<sub>8</sub>), 80.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 65.1 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), -1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3110, 2952, 2890, 1578, 1317, 1248, 1156, 1085, 1016, 939, 857, 833.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SiNa: 293.1299. Found: 293.12945.

### 5-Bromo-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole (**64**)



At 0 °C, to a solution of pyrazole **63** (0.56 g, 2.1 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (2 mL) was added a 1.0 M solution of TMP-MgCl.LiCl (2.5 mL, 2.5 mmol, 1.2 equiv) in THF/toluene. The resulting solution was stirred at rt for 2 h, then a solution of 1,2-dibromotetrachloroethane (875 mg, 2.69 mmol, 1.3 equiv) in dry THF (2 mL) was added dropwise at 0 °C. The resulting solution was allowed to warm up to rt and stirred at this temperature for 5 h. An aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> was added, followed by EtOAc. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted 4 more times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a brown oil. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 10:90) led to the desired product **64** as a clear, colorless oil (524 mg, 1.50 mmol, 72% yield).

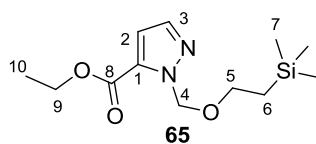
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.66 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 5.80 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 5.48 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.20–4.07 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 4.06–3.95 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 3.65–3.55 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.97–0.81 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.02 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 139.4 (CH, C<sub>3</sub>), 120.0 (C, C<sub>1</sub>), 113.8 (C, C<sub>2</sub>), 98.3 (CH, C<sub>8</sub>), 78.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 65.4 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), -1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 2954, 2891, 1569, 1454, 1376, 1303, 1249, 1098, 1038, 962, 859.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SiNa: 371.03970 and 373.03766. Found: 371.03997 and 373.03766.

### Ethyl 1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate (**65**)



To a solution of **2** (2.48 g, 12.5 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (13 mL), at 0 °C, was added dropwise a 1.0 M solution of TMPMgCl•LiCl (15.0 mL, 15.0 mmol, 1.2 equiv) in THF/toluene. The resulting mixture was allowed to warm up to rt and stirred for 2 h. A solution of ethyl cyanoformate (1.60 mL, 16.3 mmol, 1.3 equiv) in dry THF (8 mL) was then added dropwise at –30 °C, the reaction mixture was stirred for 1.5 h, and then allowed to warm up to rt and stirred for 1 h. Aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> was added to the reaction mixture, and the aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a dark brown oil. Purification by flash column chromatography (EtOAc/petroleum ether = 5:95 to 10:90) led to the desired product **65** as a pale yellow oil (2.20 g, 8.12 mmol, 65% yield).

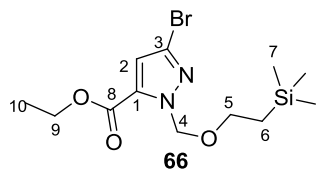
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.54 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.90 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.86 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3.60–3.56 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 0.91–0.87 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.05 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 159.6 (C, C<sub>8</sub>), 138.9 (CH, C<sub>3</sub>), 133.0 (C, C<sub>1</sub>), 112.6 (CH, C<sub>2</sub>), 79.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 61.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), –1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 2953, 2898, 1725, 1521, 1466, 1312, 1246, 1116, 1085, 1020, 858.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SiNa: 293.1292. Found: 293.1294.

### Ethyl 3-bromo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate (**66**)



At –30 °C, to a solution of **75** (417 mg, 1.51 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (3 mL) was added dropwise a 1.0 M solution of TMPMgCl•LiCl (1.8 mL, 1.8 mmol, 1.2 equiv) in THF/toluene. The resulting mixture was allowed to warm up to rt and stirred for 3 h. The solution was then cooled down to –30 °C, and a solution of ethyl cyanoformate (160 μL, 1.59 mmol, 1.1 equiv) in THF (2.0 mL) was added dropwise. The reaction was stirred at –30 °C for 3 h, allowed to warm up to rt and stirred at this temperature for 12 h. Aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> was added

to the reaction mixture, and the aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a brown oil. Purification by flash column chromatography (EtOAc/petroleum ether = 5:95) led to the desired product **66** as a pale yellow oil (454 mg, 1.30 mmol, 86% yield).

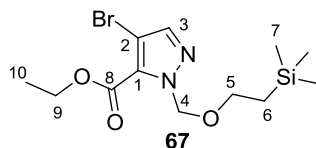
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 6.89 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 5.79 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3.62–3.58 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 0.91–0.87 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.04 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 158.4 (C, C<sub>8</sub>), 134.8 (C, C<sub>1</sub>), 125.9 (C, C<sub>3</sub>), 114.8 (CH, C<sub>2</sub>), 79.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 61.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), –1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 2953, 2897, 1729, 1368, 1339, 1240, 1078, 961, 858, 834, 764, 743.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SiNa: 371.0397 and 373.0377. Found: 371.0399 and 373.0378.

#### Ethyl 4-bromo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate (**67**)



At –30 °C, to a solution of **65** (1.66 g, 6.13 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (18 mL) was added dropwise a 1.0 M solution of TMPMgCl•LiCl (7.4 mL, 7.4 mmol, 1.2 equiv) in THF/toluene. The resulting mixture was stirred at –30 °C for 5.5 h. A solution of 1,2-dibromotetrachloroethane (2.63 g, 8.09 mmol, 1.3 equiv) in dry THF (6 mL) was added dropwise at –30 °C, the reaction mixture was stirred for 4 h, and then allowed to warm up to rt and stirred for 12 h. Aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> was added to the reaction mixture, aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a dark brown oil. Purification by flash column chromatography (EtOAc/petroleum ether = 1:99, then repurified with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/toluene = 15:85 to 30:70) to give **67** as a colorless oil (211 mg, 0.60 mmol, 10% yield) (the main product of the reaction was **66**, which was isolated in 28% yield).

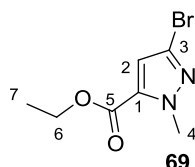
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.56 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 5.81 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3.56–3.52 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 0.90–0.86 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.04 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 158.8 (C, C<sub>8</sub>), 141.0 (CH, C<sub>3</sub>), 130.8 (C, C<sub>1</sub>), 100.9 (C, C<sub>2</sub>), 80.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 61.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), -1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 2953, 2897, 1724, 1509, 1440, 1367, 1306, 1247, 1086, 1024, 975, 834, 751.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SiNa: 371.0397 and 373.0377. Found: 371.0399 and 373.0377.

### Ethyl 4-bromo-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate (**69**)



At -30 °C, to a solution of **68** (commercially available) (0.80 mL, 5.6 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (5 mL) was added dropwise a 1.0 M solution of TMPMgCl•LiCl (6.7 mL, 6.7 mmol, 1.2 equiv) in THF/toluene. The resulting mixture was stirred at -30 °C for 16 h. A solution of 1,2-dibromotetrachloroethane (2.4 g, 7.3 mmol, 1.3 equiv) in dry THF (5 mL) was added dropwise at -30 °C, the reaction mixture was stirred for 4 h, and then allowed to warm up to rt and stirred for 6.5 h. Aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> was added to the reaction mixture, aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a dark brown oil. Purification by flash column chromatography (diethyl ether/petroleum ether = 5:95) to give **69** as a colorless oil (220 mg, 0.94 mmol, 17% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 6.81 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 4.14 (s, 3H, H<sub>4</sub>), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 158.9 (C, C<sub>5</sub>), 134.5 (C, C<sub>1</sub>), 124.2 (C, C<sub>3</sub>), 113.4 (CH, C<sub>2</sub>), 61.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 39.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

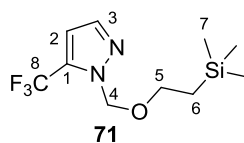
**IR (neat):** 3146, 2982, 1710, 1507, 1471, 1370, 1250, 1132, 1082, 963.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (relative intensity) = 53 (38), 80 (100), 107 (26), 173 (36), 175 (34), 187 (68), 189 (70), 203 (55), 205 (58), 232 (M<sup>+</sup>, 98), 234 (M<sup>+</sup>, 99).

### 5-(Trifluoromethyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole (**71**) and 3-(Trifluoromethyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole (**72**)

To a suspension of sodium hydride (60% w/w in oil, 0.97 g, 24.3 mmol, 1.5 equiv) in dry THF (30 mL), at 0 °C, was added a solution of 3-(trifluoromethyl)pyrazole **70** (2.2 g, 16.2 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (10 mL). The resulting suspension was stirred at rt for 2 hours.

The reaction solution was then cooled down to 0 °C and a solution of SEM-Cl (3.5 mL, 19.5 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (10 mL) was added dropwise. The solution gradually turned yellow and was allowed to warm up to rt and stirred for 3 h. Aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> was added to the reaction mixture and the aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a colorless oil. Purification by flash column chromatography (EtOAc/petroleum ether = 10:90) led to the desired products **71** (1.47 g, 6.34 mmol, 34% yield) and **72** (1.69 g, 6.52 mmol, 39% yield)

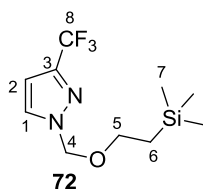


**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.55 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 6.69 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 5.56 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.71–3.46 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.97–0.85 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.04 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 139.0 (CH, C<sub>3</sub>), 132.4 (C, *d*<sub>app</sub>, *J* = 40 Hz, C<sub>1</sub>), 120.2 (C, *d*<sub>app</sub>, *J* = 269 Hz, C<sub>8</sub>), 109.1 (CH, *d*, *J* = 2 Hz, C<sub>2</sub>), 79.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), -1.4 (CH<sub>3</sub>, 3xC<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 2955, 2898, 1555, 1478, 1339, 1255, 1132, 1102, 1076, 998, 913, 858, 834, 761.

**HRMS (ESI+):** no peak found.



**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.62 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 6.60 (br, d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.47 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.60–3.56 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.95–0.83 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.03 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

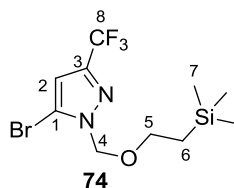
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 143.0 (C, *d*<sub>app</sub>, *J* = 38 Hz, C<sub>3</sub>), 130.8 (CH, C<sub>1</sub>), 121.3 (C, *d*<sub>app</sub>, *J* = 269 Hz, C<sub>8</sub>), 105.6 (CH, *d*<sub>app</sub>, *J* = 2 Hz, C<sub>2</sub>), 80.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), -1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 2957, 2900, 1490, 1341, 1252, 1228, 1172, 1133, 1102, 967, 860, 836, 771, 756.

**HRMS (ESI+):** no peak found.



### 5-Bromo-3-(trifluoromethyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole (74)



To a solution of **72** (856 mg, 3.22 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (6 mL), at 0 °C, was added dropwise a 1.0 M solution of TMPMgCl•LiCl (3.6 mL, 3.6 mmol, 1.1 equiv) in THF/toluene. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 3 h. A solution of 1,2-dibromotetrachloroethane (1.3 g, 3.9 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (2 mL) was then added dropwise at 0 °C, and the reaction mixture was allowed to warm up to rt and stirred for 4.5 h. Aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> was added to the reaction mixture, and the aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc. The combined organic phases were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a brown oil. Purification by flash column chromatography (petroleum ether) led to the desired product **74** as a light yellow oil (717 mg, 2.08 mmol, 65% yield).

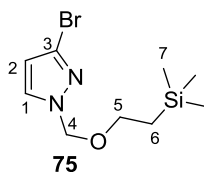
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 6.63 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 5.53 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.65–3.61 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.92–0.88 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.02 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 143.8 (C, q, *J* = 39 Hz, C<sub>3</sub>), 120.6 (C, q, *J* = 269 Hz, C<sub>8</sub>), 114.9 (C, C<sub>1</sub>), 108.2 (CH, *d*<sub>app</sub>, *J* = 2 Hz, C<sub>2</sub>), 79.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 17.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), –1.5 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 2955, 2898, 1468, 1421, 1396, 1367, 1249, 1211, 1172, 1120, 1091, 1052, 1028, 969, 913, 858.

**HRMS (ESI+):** no peak found.

### 3-Bromo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole (75)



In a pressure vial, to a solution of **4** (1.34 g, 4.84 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous MeCN (2.0 mL) was added SEM-Cl (85 μL, 0.48 mmol, 0.1 equiv). The vial was sealed with a teflon-lined cap and stirred at 95 °C for 24 h. The reaction mixture was evaporated to give a yellow oil. Purification by flash column chromatography (EtOAc/petroleum ether = 5:95 to 10:90) led to the desired product **75** as a colorless oil (1.10 g, 3.80 mmol, 78% yield).

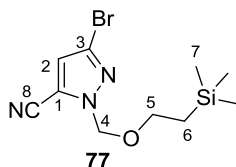
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.37 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.59–3.55 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.92–0.87 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.02 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 131.6 (CH, C<sub>1</sub>), 126.6 (C, C<sub>3</sub>), 109.9 (CH, C<sub>2</sub>), 80.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), –1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 2953, 2896, 1501, 1360, 1297, 1248, 1095, 952, 857, 833, 745.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>OSiNa: 299.0186. Found: 299.0189.

### 3-Bromo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazole-5-carbonitrile (**77**)



At 0 °C, to a solution of **75** (1.08 g, 3.9 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (7.6 mL), was added dropwise a 1.0 M solution of TMPMgCl•LiCl (4.7 mL, 4.7 mmol, 1.2 equiv) in THF/toluene. The solution was then stirred at rt for 8 h. The solution was cooled down to –15 °C and a solution of *p*-toluene sulfonyl cyanide (847 mg, 4.67 mmol, 1.2 equiv) in THF (4.0 mL) was added dropwise. The reaction was stirred overnight at –15 °C and then at rt for 0.5 h. Aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> was added to the reaction mixture, and the aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc. The combined organic phases were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a brown suspension. Purification by flash column chromatography (EtOAc/petroleum ether = 5:95 to 10:90) led to the desired product **77** as a colorless oil (1.02 g, 3.38 mmol, 87% yield).

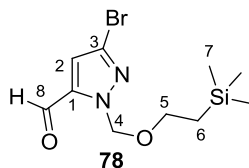
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 6.86 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 5.55 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.66–3.62 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.96–0.91 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.01 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 126.8 (C, C<sub>3</sub>), 117.2 (CH, C<sub>2</sub>), 116.9 (C, C<sub>1</sub>), 109.0 (C, C<sub>8</sub>), 80.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 68.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 17.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), –1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3143, 2953, 2897, 2239, 1509, 1360, 1297, 1248, 1092, 961, 858, 834, 761.

**HRMS (ESI+):** no peak found.

### 3-Bromo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazole-5-carbaldehyde (**78**)



To a solution of **75** (408 mg, 1.47 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (2.8 mL), at 0 °C, was added dropwise a 1.0 M solution of TMPMgCl•LiCl (1.7 mL, 1.7 mmol, 1.2 equiv) in THF/toluene. The resulting mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 3 h. The solution was then cooled down to -15 °C, and was added dropwise DMF (0.17 mL, 2.2 mmol, 1.49 equiv). The reaction was stirred at -15 °C for 3 h and was allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. Aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> was added to the reaction mixture, and the aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a brown oil. Purification by flash column chromatography (Et<sub>2</sub>O/toluene = 10:90) led to the desired product **78** as a pale yellow oil (328 mg, 1.10 mmol, 73% yield).

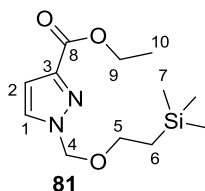
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 9.88 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 6.96 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 5.75 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.62–3.58 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.91–0.87 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.04 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 178.8 (C, C<sub>8</sub>), 140.9 (C, C<sub>1</sub>), 126.6 (C, C<sub>3</sub>), 117.1 (CH, C<sub>2</sub>), 79.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), -1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 2953, 2896, 1696, 1456, 1386, 1323, 1248, 1178, 1031, 1088, 989, 858, 832, 745, 695.

**HRMS (ESI+):** no peak found.

### Ethyl 1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylate (**81**)



At 0 °C, to a suspension of sodium hydride (60% w/w in oil, 450 mg, 11.3 mmol, 1.6 equiv) in dry THF (16 mL) was added a solution of ethyl 1*H*-pyrazole-3-carboxylate **80** (commercially available) (1.00 g, 7.14 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (16 mL). The resulting dark brown solution was allowed to warm up to rt and stirred for 3 h. A solution of SEM-Cl (1.50 mL, 8.56 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (6 mL) was then added dropwise at 0 °C. The solution was then allowed to warm up to rt and stirred for 16 h. Water was added to the reaction mixture, aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a dark red oil. Purification by flash column chromatography (Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 0:100 to 5:95) led to the desired product **81** as a light orange oil (1.22 g, 4.50 mmol, 63% yield).

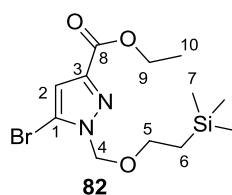
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.51 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3.59–3.54 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 0.92–0.88 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.03 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 162.2 (C, C<sub>8</sub>), 143.9 (C, C<sub>3</sub>), 130.4 (CH, C<sub>1</sub>), 109.8 (CH, C<sub>2</sub>), 80.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 60.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 17.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), –1.5 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 2954, 2897, 1720, 1469, 1370, 1213, 1149, 1095, 1043, 1023, 858, 834, 761.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SiNa: 293.1292. Found: 293.1290.

### Ethyl 5-bromo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylate (**82**)



To a solution of **81** (237 mg, 0.876 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (2.6 mL), at –30 °C, was added dropwise a 1.0 M solution of TMPMgCl•LiCl (1.0 mL, 1.0 mmol, 1.1 equiv) in THF/toluene. The resulting mixture was stirred at –30 °C for 6 h. A solution of 1,2-dibromotetrachloroethane (371 mg, 1.14 mmol, 1.3 equiv) in dry THF (1 mL) was then added dropwise at –30 °C, and the reaction mixture was stirred overnight at –30 °C, then allowed to warm up to rt and stirred at rt for 9 h. Aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> was added to the reaction mixture, and the aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give an orange suspension. Purification by flash column chromatography (EtOAc/petroleum ether = 5:95 to 15:85) led to the desired product **82** as a yellow oil (46 mg, 0.13 mmol, 15% yield).

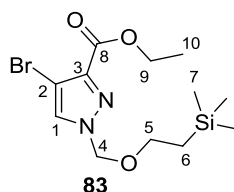
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 6.88 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 5.56 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3.64–3.60 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 0.92–0.88 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.03 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 161.6 (C, C<sub>8</sub>), 144.8 (C, C<sub>3</sub>), 114.6 (C, C<sub>1</sub>), 112.4 (CH, C<sub>2</sub>), 79.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 61.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), –1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 2953, 1721, 1463, 1412, 1384, 1307, 1248, 1092, 1046, 1019, 914, 858, 775, 749.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SiNa: 371.0397 and 373.0377. Found: 371.0402 and 373.0377.

### Ethyl 4-bromo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (**83**)



Under air, to a solution of **81** (685 mg, 2.53 mmol, 1.0 equiv) in CHCl<sub>3</sub> (0.7 mL), at 0 °C, was added a solution of Br<sub>2</sub> (0.14 mL, 2.7 mmol, 1.08 equiv) in CHCl<sub>3</sub> (0.1 mL) and the red-brown mixture was stirred at 0 °C for 3.5 h. The reaction solution was diluted with CHCl<sub>3</sub>, quenched by Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and washed with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> and then brine. The organic phase was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a brown oil. Purification by flash column chromatography (EtOAc/petroleum ether = 15:85, repurified with Et<sub>2</sub>O/toluene = 15:85) led to the desired product **83** as a pale yellow oil (87 mg, 0.25 mmol, 10% yield).

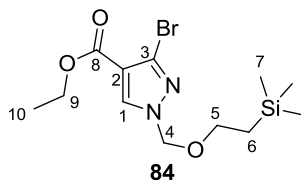
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.69 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.46 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.43 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3.58–3.54 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 0.93–0.88 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.02 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 161.2 (C, C<sub>8</sub>), 140.8 (C, C<sub>3</sub>), 131.9 (CH, C<sub>1</sub>), 97.7 (C, C<sub>2</sub>), 81.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 61.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), –1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3125, 2953, 2897, 1725, 1463, 1352, 1324, 1211, 1093, 1042, 1011, 915, 858, 834.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SiNa: 371.0397 and 373.0377. Found: 371.0402 and 373.0378.

### Ethyl 3-bromo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (**84**)



In a pressure vial, to a solution of **55** (648 mg, 1.86 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous MeCN (2.0 mL) was added SEM-Cl (33 μL, 0.19 mmol, 0.1 equiv). The vial was sealed with a teflon-lined cap and stirred at 95 °C for 26 h. The reaction mixture was evaporated to give a yellow solid. Purification by flash column chromatography (EtOAc/petroleum ether = 5:95) led to the desired product **84** as a colorless oil (481 mg, 1.38 mmol, 74% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  8.02 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.38 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.32 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3.62–3.57 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.36 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 0.94–0.89 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.02 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  161.6 (C, C<sub>8</sub>), 135.0 (CH, C<sub>1</sub>), 128.2 (C, C<sub>3</sub>), 115.2 (C, C<sub>2</sub>), 81.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 60.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), –1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

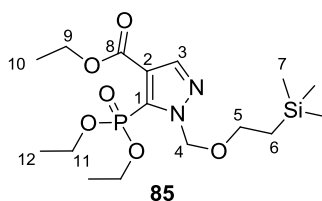
**IR (neat):** 3127, 2953, 2897, 1718, 1536, 1406, 1248, 1211, 1094, 1057, 857, 833.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SiNa: 371.0397 and 373.0377. Found: 371.0399 and 373.0377.

# Procedures for the Cross-Coupling of Functionalized Halogenopyrazoles

## Preliminary Results

### Ethyl 5-(diethoxyphosphoryl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (**85**)



According to general conditions B, pyrazole **55** (262 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and diethyl phosphite **20** (64  $\mu$ L, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together in THF (8 mL). After 6 h, TLC showed that significant amounts of starting material **20** remained unreacted, so the temperature was increased to 100  $^{\circ}$ C, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 8 h. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 30:70) led to the desired product **85** as an orange oil (110 mg, impure). Repurification by flash chromatography on silica gel (EtOH/toluene = 20:80) led to the desired product **85** as a colorless oil (51 mg, 0.125 mmol, 25% yield).

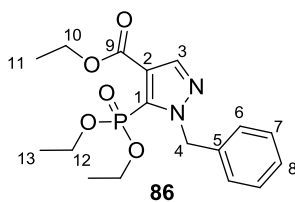
**$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  7.97 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.94 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.32 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 4.29–4.10 (m, 4H, H<sub>11</sub>), 3.62–3.56 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.36 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 1.32 (td,  $J$  = 7.1, 0.7 Hz, 6H, H<sub>12</sub>), 0.93–0.86 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.03 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  162.0 (C, C<sub>8</sub>), 141.5 (CH, d,  $J$  = 14 Hz, C<sub>3</sub>), 133.1 (C, d,  $J$  = 208 Hz, C<sub>1</sub>), 122.0 (C, d,  $J$  = 16 Hz, C<sub>2</sub>), 80.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 63.5 (2xCH<sub>2</sub>, d,  $J$  = 5 Hz, C<sub>11</sub>), 61.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 18.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.4 (2xCH<sub>3</sub>, d,  $J$  = 7 Hz, C<sub>12</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), –1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):**  $\nu_{\text{max}}$  2982, 2954, 1735, 1716, 1524, 1379, 1250, 1207, 1114, 1091, 1020, 835, 750.

**HRMS (ESI+):**  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculated for C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>PSiH: 407.1762. Found: 407.1758.

### Ethyl 5-(diethoxyphosphoryl)-1-benzyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (**86**)



According to general conditions **B**, pyrazole **56** (232 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and diethyl phosphite **20** (64  $\mu$ L, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together in THF (8 mL). After 3 h, TLC did not show the presence of product **86**, so the temperature was increased to 100  $^{\circ}$ C, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 6 h. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether= 20:80) led to the desired product **86** as a yellow oil (32 mg, 0.087 mmol, 17% yield).

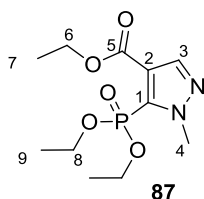
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.01 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.33–7.19 (m, 5H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>), 5.92 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.30 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 4.12–3.89 (m, 4H, H<sub>12</sub>), 1.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H<sub>11</sub>), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H, H<sub>13</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  162.0 (C, C<sub>9</sub>), 141.6 (CH, d,  $J = 14$  Hz, C<sub>3</sub>), 137.2 (C, C<sub>5</sub>), 132.1 (C, d,  $J = 209$  Hz, C<sub>1</sub>), 128.5 (2xCH, C<sub>6</sub>), 128.0 (3xCH, C<sub>7</sub> et C<sub>8</sub>), 121.2 (C, d,  $J = 16$  Hz, C<sub>2</sub>), 63.3 (2xCH<sub>2</sub>, d,  $J = 6$  Hz, C<sub>12</sub>), 60.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 56.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 16.2 (2xCH<sub>3</sub>, d,  $J = 7$  Hz, C<sub>13</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>).

**IR (neat):**  $\nu_{\text{max}}$  2982, 2932, 1731, 1519, 1439, 1390, 1252, 1218, 1181, 1086, 1019, 979, 722.

**HRMS (ESI+):**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculated for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>PNa: 389.12368. Found: 389.12379.

### Ethyl 5-(diethoxyphosphoryl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (**87**)



According to general conditions **B**, pyrazole **57** (175 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and diethyl phosphite **20** (64  $\mu$ L, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together in THF (8 mL). After 16 h, TLC showed total consumption of **20**. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/toluene = 40:60) led to the desired product **87** as a colorless oil (90 mg, impure). Repurification by flash chromatography on silica gel (EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 30:70) led to the desired product **87** as a colorless oil (81 mg, 0.28 mmol, 56% yield).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.86 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4.29–4.05 (m, 9H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>), 1.33–1.23 (m, 9H H<sub>7</sub>, H<sub>9</sub>).

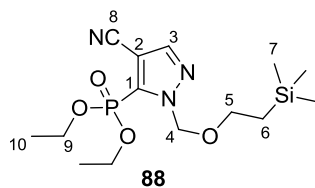


**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 161.9 (C, C<sub>5</sub>), 141.0 (CH, d, *J* = 14 Hz, C<sub>3</sub>), 132.3 (C, d, *J* = 210 Hz, C<sub>1</sub>), 120.8 (C, d, *J* = 16 Hz, C<sub>2</sub>), 63.3 (2xCH<sub>2</sub>, d, *J* = 6 Hz, C<sub>8</sub>), 60.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 41.0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 16.2 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 7 Hz, C<sub>9</sub>), 14.25 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** ν<sub>max</sub> 2982, 2927, 1731, 519, 1379, 1253, 1212, 1016, 978.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>PNa: 313.09238. Found: 313.09176.

### Diethyl (4-cyano-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)phosphonate (**88**)



According to general conditions **B**, pyrazole **61** (227 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and diethyl phosphite **20** (64 μL, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together in THF (8 mL). After 1.5 h, TLC showed total consumption of **20**. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 30:70) led to the desired product **88** as an orange oil (32 mg, impure). Repurification by flash chromatography on silica gel (EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5:95) led to the desired product **88** as a colorless oil (17 mg, 0.045 mmol, 9% yield).

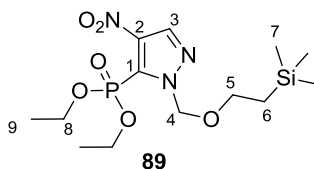
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.88 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.80 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.37–4.17 (m, 4H, H<sub>9</sub>), 3.70–3.55 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.40 (td, *J* = 7.1, 0.6 Hz, 6H, H<sub>10</sub>), 0.97–0.80 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.03 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 142.6 (CH, d, *J* = 13 Hz, C<sub>3</sub>), 137.3 (C, d, *J* = 211 Hz, C<sub>1</sub>), 112.4 (C, C<sub>8</sub>), 100.4 (C, d, *J* = 13 Hz, C<sub>2</sub>), 80.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 64.3 (2xCH<sub>2</sub>, d, *J* = 6 Hz, C<sub>9</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.3 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 6 Hz, C<sub>10</sub>), -1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** ν<sub>max</sub> 2954, 2923, 2239, 1515, 1395, 1263, 1093, 1015, 835.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>PSiNa: 382.13224. Found: 382.13250.

### Diethyl (4-nitro-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)phosphonate (**89**)



According to general conditions **B**, pyrazole **59** (209 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and diethyl phosphite **20** (64 μL, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together in THF (8 mL). After 3 h, TLC did not show the presence of product **89**, so the temperature was increased to 100 °C,

and the reaction mixture was stirred at this temperature for 6 h. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether= 20:80) led to the desired product **89** as a pale yellow oil (20 mg, 0.047 mmol, 9% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.17 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.95 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.41–4.13 (m, 4H, H<sub>8</sub>), 3.66–3.59 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.35 (td, *J* = 7.1, 0.7 Hz, 6H, H<sub>9</sub>), 0.95–0.86 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.02 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 140.2 (C, C<sub>2</sub>), 136.5 (CH, d, *J* = 10 Hz, C<sub>3</sub>), 129.9 (C, d, *J* = 210 Hz, C<sub>1</sub>), 81.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 64.5 (2xCH<sub>2</sub>, d, *J* = 6 Hz, C<sub>8</sub>), 18.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.3 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 7 Hz, C<sub>9</sub>), -1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** ν<sub>max</sub> 3128, 2953, 1534, 1504, 1369, 1260, 1017, 827.

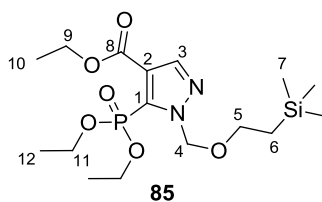
**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>PSiNa: 402.12207. Found: 402.12218.

## Scope of the cross-coupling after reoptimization

### General Conditions C

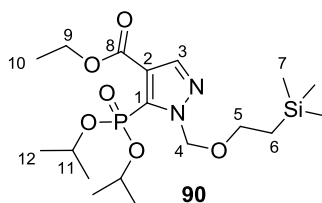
Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol %), XantPhos (20 mol %), and KOAc (10 mol %), bromopyrazole (1.5 equiv) were weighted in a pressure vial, which was then sealed and flushed with argon. THF (*c* = 0.25 M) and *i*Pr<sub>2</sub>NEt (1.8 equiv) were then added through the septum and the resulting suspension was stirred for 20 min at 70 °C. The phosphonylidene (1.0 equiv) was then added through the septum, and the reaction mixture was stirred at 70 °C and the temperature was increased to 100 °C if necessary until completion of the reaction, as determined by TLC. The reaction mixture was then diluted with EtOAc, an aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution was added, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted 3 more times with EtOAc. The combined organic phases were then dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel led to the desired cross-coupling products.

**Ethyl 5-(diethoxyphosphoryl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (85)**



According to general conditions C, pyrazole **55** (262 mg, 0.75 mmol) and diethyl phosphite **20** (64  $\mu$ L, 0.50 mmol) were reacted together. After 25 h, TLC showed full consumption of **20**. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 90:10) led to the desired product **85** as a pale yellow oil (65 mg, 0.16 mmol, 32% yield).

**Ethyl 5-(diisopropoxyphosphoryl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (90).**



According to general conditions C, pyrazole **55** (266 mg, 0.76 mmol, 1.5 equiv) and diisopropyl phosphite **22** (84  $\mu$ L, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 22 h at 70 °C, TLC showed full consumption of **22**. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 15:85) led to the desired product **90** as a white oil (63 mg, 0.145 mmol, 29% yield).

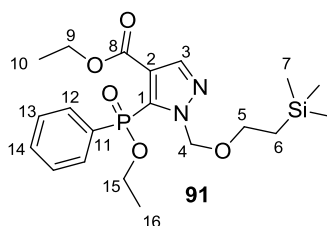
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.96 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.98 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.78 (dhept,  $J$  = 7.9, 6.2 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 4.31 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3.65–3.54 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.37 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6H, H<sub>12</sub>), 1.35 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 1.21 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6H, H<sub>12</sub>), 0.92–0.85 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.04 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  162.1 (C, C<sub>8</sub>), 141.6 (CH, d,  $J$  = 14 Hz, C<sub>3</sub>), 134.2 (C, d,  $J$  = 207 Hz, C<sub>1</sub>), 121.7 (C, d,  $J$  = 15 Hz, C<sub>2</sub>), 80.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 72.4 (2xCH, d,  $J$  = 5 Hz, C<sub>11</sub>), 67.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 60.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 24.1 (2xCH<sub>3</sub>, d,  $J$  = 5 Hz, C<sub>12</sub>), 23.7 (2xCH<sub>3</sub>, d,  $J$  = 5 Hz, C<sub>12</sub>), 18.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), –1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):**  $\nu_{\max}$  2980, 2954, 1736, 1715, 1524, 1376, 1251, 1206, 1093, 990, 834, 752.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>PSiNa: 457.1894. Found: 457.1896.

**Ethyl 5-(ethoxy(phenyl)phosphoryl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (91).**



According to general conditions C, pyrazole **55** (263 mg, 0.734 mmol, 1.5 equiv) and ethyl phenylphosphinate **17** (81  $\mu$ L, 0.50 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 25 h, TLC showed full consumption of **17**. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Toluene = 20:80) led to the desired product **91** as a pale yellow oil (65 mg, 0.148 mmol, 29% yield).

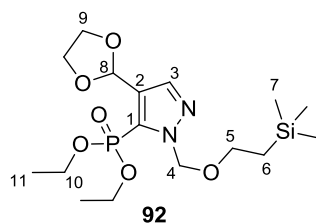
**$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  8.03–7.95 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 7.93 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.51 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 7.44–7.39 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 6.32 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.78 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.21 (m, 1H, H<sub>15</sub>), 4.18 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 4.08 (m, 1H, H<sub>15</sub>), 3.49 (ddd,  $J$  = 11.3, 9.6, 5.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.39 (ddd,  $J$  = 11.3, 9.6, 5.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 1.35 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, H<sub>16</sub>), 1.23 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 0.81 (ddd,  $J$  = 13.8, 11.3, 5.7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 0.67 (ddd,  $J$  = 13.8, 11.3, 5.7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), –0.09 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  162.0 (C, C<sub>8</sub>), 141.3 (CH, d,  $J$  = 12 Hz, C<sub>3</sub>), 135.1 (C, d,  $J$  = 138 Hz, C<sub>1</sub>), 132.7 (CH, d,  $J$  = 3 Hz, C<sub>14</sub>), 131.8 (2xCH, d,  $J$  = 11 Hz, C<sub>12</sub>), 130.9 (C, d,  $J$  = 156 Hz, C<sub>11</sub>), 128.3 (CH, d,  $J$  = 15 Hz, C<sub>13</sub>), 121.9 (C, d,  $J$  = 14 Hz, C<sub>2</sub>), 81.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 66.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 62.2 (CH<sub>2</sub>, d,  $J$  = 6 Hz, C<sub>15</sub>), 60.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>, d,  $J$  = 7 Hz, C<sub>16</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), –1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):**  $\nu_{\text{max}}$  2953, 2899, 1730, 1520, 1439, 1377, 1235, 1206, 1107, 1026, 962, 859, 749.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>PSi: 439.1813. Found: 439.1814.

**Diethyl (4-(1,3-dioxolan-2-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-5-yl) phosphonate carboxylate (92).**



According to general conditions C, pyrazole **64** (515 mg, 1.47 mmol, 1.5 equiv) and diethyl phosphite **20** (125  $\mu$ L, 0.98 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 3 h, TLC did not show the presence of product **92**, so the temperature was increased to 100  $^{\circ}$ C, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 6 h. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/toluene = 30:70) led to the desired product **92** as a yellow oil (198 mg, impure). Repurification by flash chromatography on silica gel (Acetone/petroleum ether = 15:75) led to the desired product **92** as a clear, colorless oil (137 mg, 0.337 mmol, 32% yield).

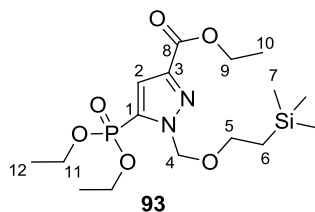
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.75 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.19 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 5.72 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.29–3.95 (m, 8H, H<sub>9</sub> et H<sub>10</sub>), 3.66–3.56 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.33 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6H, H<sub>11</sub>), 0.94–0.84 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.02 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  138.2 (CH, d,  $J$  = 16 Hz, C<sub>3</sub>), 129.7 (C, d,  $J$  = 208 Hz, C<sub>1</sub>), 129.1 (C, d,  $J$  = 19 Hz, C<sub>2</sub>), 97.7 (CH, C<sub>8</sub>), 79.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 65.4 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 63.2 (2xCH<sub>2</sub>, d,  $J$  = 5 Hz, C<sub>10</sub>), 18.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.3 (2xCH<sub>3</sub>, d,  $J$  = 7 Hz, C<sub>11</sub>), -1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):**  $\nu_{\text{max}}$  2953, 2894, 1548, 1393, 1250, 1094, 1014, 941, 834.

**HRMS (ESI+):**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculated for C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>PSiNa: 429.15812. Found: 429.15828.

### Ethyl 5-(diethoxyphosphoryl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (**93**).



According to general conditions C, pyrazole **82** (95 mg, 0.272 mmol, 1.5 equiv) and diethyl phosphite **20** (23  $\mu$ L, 0.18 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 22 h at 70  $^{\circ}$ C, TLC showed that **20** was not fully consumed, so the temperature was increased to 100  $^{\circ}$ C and the reaction mixture was stirred at this temperature for 6 h. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 10:90 to 100:0) led to the desired product **93** as a yellow oil (27 mg, 0.066 mmol, 37% yield).

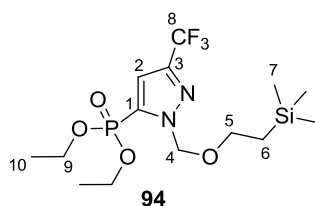
**$^1\text{H}$  NMR (Acetone- $d_6$ , 400 MHz):**  $\delta$  7.19 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.77 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.34 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 4.26–4.06 (m, 4H, H<sub>11</sub>), 3.70–3.66 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.35 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 1.33 (td,  $J$  = 7.2, 0.4 Hz, 6H, H<sub>12</sub>), 0.93–0.89 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.01 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (Acetone-d<sub>6</sub>, 100 MHz):** δ 161.9 (C, C<sub>8</sub>), 144.2 (C, d, *J* = 16 Hz, C<sub>3</sub>), 134.8 (C, d, *J* = 210 Hz, C<sub>1</sub>), 118.3 (CH, d, *J* = 17 Hz, C<sub>2</sub>), 81.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 63.8 (2xCH<sub>2</sub>, d, *J* = 5 Hz, C<sub>11</sub>), 61.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.5 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 6 Hz, C<sub>12</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), -1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** ν<sub>max</sub> 2982, 2954, 1740, 1723, 1509, 1446, 1390, 1369, 1250, 1206, 1090, 1016, 975, 859, 835.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>PSiNa: 429.1581. Found: 429.1583.

**Diethyl (3-(trifluoromethyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-5-yl) phosphonate (**94**).**



According to general conditions C, pyrazole **74** (330 mg, 0.956 mmol) and diethyl phosphite **20** (81 μL, 0.633 mmol) were reacted together. After 3 h, TLC showed full consumption of **20**. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Toluene = 20:80) led to the desired product **94** as a yellow oil (212 mg, 0.527 mmol, 83% yield).

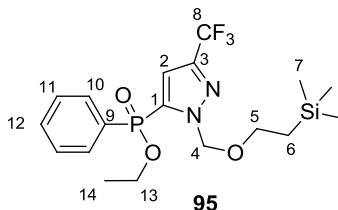
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 7.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.73 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.29–4.10 (m, 4H, H<sub>9</sub>), 3.68–3.60 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.37 (td, *J* = 7.1, 0.6 Hz, 6H, H<sub>10</sub>), 0.93–0.84 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.02 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 142.3 (C, qd, *J* = 39, 17 Hz, C<sub>3</sub>), 134.0 (C, d, *J* = 214 Hz, C<sub>1</sub>), 120.8 (C, q, *J* = 269 Hz, C<sub>8</sub>), 113.9 (CH, dd<sub>app</sub>, *J* = 18, 2 Hz, C<sub>2</sub>), 80.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 63.5 (2xCH<sub>2</sub>, d, *J* = 6 Hz, C<sub>9</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.3 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 7 Hz, C<sub>10</sub>), -1.5 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** ν<sub>max</sub> 2984, 2955, 2902, 1530, 1456, 1370, 1252, 1210, 1171, 1133, 1092, 1017, 973, 835, 756.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>PSiNa: 425.1244. Found: 425.1243.

**Ethyl phenyl(3-(trifluoromethyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazol-5-yl)phosphinate (95).**



According to general conditions C, pyrazole **74** (112 mg, 0.324 mmol, 1.5 equiv) and ethyl phenylphosphinate **17** (35  $\mu$ L, 0.22 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 9 h, TLC showed full consumption of **17**. Purification by flash column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/toluene = 35:65) led to the desired product **95** as a yellow oil (85 mg, 0.20 mmol, 90% yield).

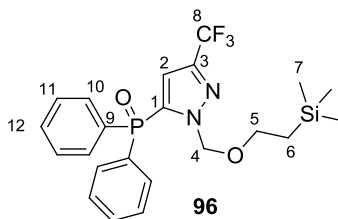
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  7.89–7.78 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 7.58 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 7.53–7.44 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 6.91 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.91 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.61 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.27–4.11 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 3.41 (ddd,  $J$  = 11.1, 9.7, 5.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.30 (ddd,  $J$  = 11.2, 9.7, 5.6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 1.40 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, H<sub>14</sub>), 0.68 (ddd,  $J$  = 13.8, 11.2, 5.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 0.52 (ddd,  $J$  = 13.8, 11.1, 5.6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), –0.11 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  142.2 (C, qd,  $J$  = 39, 14 Hz, C<sub>3</sub>), 136.8 (C, d,  $J$  = 150 Hz, C<sub>1</sub>), 133.1 (CH, d,  $J$  = 3 Hz, C<sub>12</sub>), 131.9 (2xCH, d,  $J$  = 11 Hz, C<sub>10</sub>), 130.1 (C, d,  $J$  = 150 Hz, C<sub>9</sub>), 128.9 (2xCH, d,  $J$  = 14 Hz, C<sub>11</sub>), 120.9 (C, q,  $J$  = 269 Hz, C<sub>8</sub>), 113.5 (CH, d,  $J$  = 18 Hz, C<sub>2</sub>), 80.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 62.4 (CH<sub>2</sub>, d,  $J$  = 6 Hz, C<sub>13</sub>), 17.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>, d,  $J$  = 7 Hz, C<sub>14</sub>), –1.5 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):**  $\nu_{\max}$  2954, 2901, 1527, 1440, 1240, 1209, 1170, 1128, 1091, 1023, 974, 834, 693.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PSiNa: 457.1295. Found: 457.1298.

**Diphenyl(3-(trifluoromethyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazol-5-yl)phosphine oxide (96).**



According to general conditions C, pyrazole **74** (132 mg, 0.384 mmol) and diphenylphosphine oxide **35** (52 mg, 0.255 mmol) were reacted together according to the general procedure.

After 9 h, TLC showed full consumption of **35**. Purification by flash column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/toluene = 30:70) led to the desired product **96** as a yellow oil (68 mg, 0.15 mmol, 57% yield).

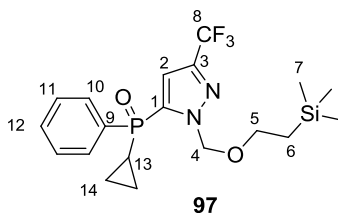
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.71–7.63 (m, 4H, H<sub>10</sub>), 7.66–7.55 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 7.53–7.46 (m, 4H, H<sub>11</sub>), 6.35 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.78 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.30–3.26 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.48–0.43 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.14 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 141.9 (C, qd, *J* = 39, 13 Hz, C<sub>3</sub>), 137.6 (C, d, *J* = 108 Hz, C<sub>1</sub>), 132.9 (2xCH, broad, C<sub>12</sub>), 131.7 (4xCH, d, *J* = 11 Hz, C<sub>10</sub>), 131.0 (2xC, d, *J* = 112 Hz, C<sub>9</sub>), 128.9 (4xCH, d, *J* = 13 Hz, C<sub>11</sub>), 120.8 (C, q, *J* = 269 Hz, C<sub>8</sub>), 114.4 (CH, d, *J* = 16 Hz, C<sub>2</sub>), 80.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 17.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), –1.6 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** ν<sub>max</sub> 2953, 2897, 1526, 1438, 1249, 1208, 1170, 1120, 973, 834, 693.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>PSiNa: 489.1346. Found: 489.1347.

### Cyclopropyl(phenyl)(3-(trifluoromethyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)phosphine oxide (**97**)



According to general conditions C, pyrazole **74** (101 mg, 0.293 mmol) and cyclopropylphenylphosphine oxide **19** (35 mg, 0.21 mmol) were reacted together according to the general procedure. After 23 h, TLC showed full consumption of **19**. Purification by flash column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/toluene = 35:65) led to the desired product **97** as a yellow oil (43 mg, 0.10 mmol, 47% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.76–7.70 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 7.57 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 7.52–7.47 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 6.91 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.75 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.58 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.40 (ddd, *J* = 11.1, 9.6, 5.9 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.30 (ddd, *J* = 11.1, 9.6, 5.6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 1.38 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 1.18–0.95 (m, 4H, H<sub>14</sub>), 0.64 (ddd, *J* = 13.8, 11.1, 5.9 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 0.51 (ddd, *J* = 13.8, 11.1, 5.6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), –0.11 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 142.2 (C, qd, *J* = 39, 13 Hz, C<sub>3</sub>), 138.6 (C, d, *J* = 106 Hz, C<sub>1</sub>), 132.6 (CH, d, *J* = 3 Hz, C<sub>12</sub>), 131.8 (C, d, *J* = 112 Hz, C<sub>9</sub>), 130.9 (2xCH, d, *J* = 10 Hz, C<sub>10</sub>), 128.9 (2xCH, d, *J* = 13 Hz, C<sub>11</sub>), 121.0 (C, q, *J* = 269 Hz, C<sub>8</sub>), 112.8 (CH, d, *J* = 14 Hz,

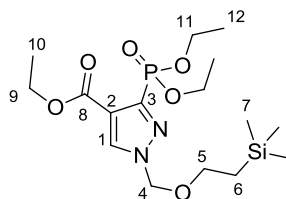


C<sub>2</sub>), 80.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 17.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 8.3 (CH, d,  $J = 112$  Hz, C<sub>13</sub>), 3.7 (CH<sub>2</sub>, d,  $J = 5$  Hz, C<sub>14</sub>), 3.4 (CH<sub>2</sub>, d,  $J = 4$  Hz, C<sub>14</sub>), -1.5 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):**  $\nu_{\max}$  2953, 2916, 1528, 1249, 1216, 1172, 1123, 1106, 1087, 973, 932, 895, 763.

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>PSiNa: 453.1346. Found: 453.1347.

**Ethyl 3-(diethoxyphosphoryl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (98).**



**98**

According to general conditions C, pyrazole **84** (112 mg, 0.321 mmol) and diethyl phosphite **20** (27  $\mu$ L, 0.21 mmol) were reacted together according to the general procedure. After 6 h, TLC showed full consumption of **20**. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 20:80 to 100:0) led to the desired product **98** as a pale yellow oil (45 mg, 0.11 mmol, 52% yield).

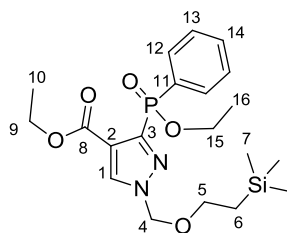
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  8.15 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 5.48 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.38–4.19 (m, 6H, H<sub>9</sub> et H<sub>11</sub>), 3.61–3.55 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.39–1.33 (m, 9H, H<sub>10</sub> et H<sub>12</sub>), 0.95–0.88 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.02 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  161.6 (C, C<sub>8</sub>), 143.2 (C, d,  $J = 231$  Hz, C<sub>3</sub>), 134.7 (CH, d,  $J = 8$  Hz, C<sub>1</sub>), 119.8 (C, d,  $J = 21$  Hz, C<sub>2</sub>), 81.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 63.2 (2xCH<sub>2</sub>, d,  $J = 6$  Hz, C<sub>11</sub>), 61.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.5 (2xCH<sub>3</sub>, d,  $J = 7$  Hz, C<sub>12</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), -1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):**  $\nu_{\max}$  2981, 2954, 2904, 1725, 1248, 1225, 1085, 1053, 1024, 971, 858, 835, 752.

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>PSiNa: 429.1581. Found: 429.1584.

**Ethyl 3-(ethoxy(phenyl)phosphoryl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (**99**).**



**99**

According to general conditions C, pyrazole **84** (109 mg, 0.312 mmol) and ethyl phenylphosphinate **17** (32  $\mu$ L, 0.21 mmol) were reacted together. After 6 h at 70  $^{\circ}$ C, TLC showed that **17** was not fully consumed, so the temperature was increased to 100  $^{\circ}$ C and the reaction mixture was stirred at this temperature for 15 h. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 10:90 to 100:0) led to the desired product **99** as a pale yellow oil (23 mg, 0.052 mmol, 25% yield).

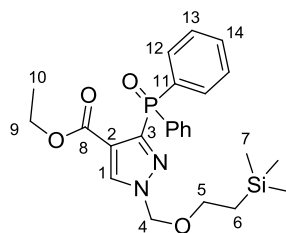
**$^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  8.14 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.87 (ddd,  $J$  = 13.3, 8.3, 1.2 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 7.50 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 7.46–7.38 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 5.48 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.34–4.22 (m, 2H, H<sub>15</sub>), 4.18 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3.62–3.52 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.37 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 1.19 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, H<sub>16</sub>), 0.94–0.86 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.03 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**$^{13}$ C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  161.6 (C, C<sub>8</sub>), 145.6 (C, d,  $J$  = 164 Hz, C<sub>3</sub>), 135.0 (CH, d,  $J$  = 6 Hz, C<sub>1</sub>), 132.2 (CH, C<sub>14</sub>), 131.9 (2xCH, d,  $J$  = 11 Hz, C<sub>12</sub>), 131.5 (C, d,  $J$  = 153 Hz, C<sub>11</sub>), 128.2 (2xCH, d,  $J$  = 14 Hz, C<sub>13</sub>), 120.1 (C, d,  $J$  = 19 Hz, C<sub>2</sub>), 81.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 62.1 (CH<sub>2</sub>, d,  $J$  = 6 Hz, C<sub>15</sub>), 60.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>, d,  $J$  = 6 Hz, C<sub>16</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), –1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):**  $\nu_{\max}$  2953, 2900, 1723, 1531, 1439, 1220, 1125, 1080, 1027, 955, 858, 835, 773, 748, 723, 694.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>PSiNa: 461.1632. Found: 461.1634.

**Ethyl 3-(diphenylphosphoryl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (100).**



**100**

According to general conditions C, pyrazole **84** (105 mg, 0.301 mmol) and diphenyl phosphine oxide **35** (40 mg, 0.20 mmol) were reacted together. After 38 h at 70 °C, TLC showed that **35** was not fully consumed, so the temperature was increased to 100 °C and the reaction mixture was stirred at this temperature for 48 h. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 60:40 to 100:0) led to the desired product **100** as a yellow solid (10 mg, 0.021 mmol, 11% yield).

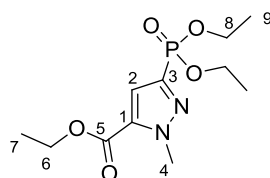
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 8.24 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.76–7.69 (m, 4H, H<sub>12</sub>), 7.55–7.48 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 7.47–7.39 (m, 4H, H<sub>13</sub>), 5.39 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.03 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3.54–3.47 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 0.91–0.84 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.04 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** 161.7 (C, C<sub>8</sub>), 146.8 (C, d, *J* = 129 Hz, C<sub>3</sub>), 135.4 (CH, d, *J* = 5 Hz, C<sub>1</sub>), 132.8 (C, d, *J* = 112 Hz, C<sub>11</sub>), 131.8 (4xCH, d, *J* = 10 Hz, C<sub>12</sub>), 131.7 (2xCH, C<sub>14</sub>), 128.21 (4xCH, d, *J* = 13Hz, C<sub>13</sub>), 120.9 (C, d, *J* = 16 Hz, C<sub>2</sub>), 81.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 60.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), -1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** ν<sub>max</sub> 2953, 1719, 1532, 1438, 1384, 1247, 1197, 1076, 835.

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>PSiH: 471.1863. Found: 471.1862.

**Ethyl 3-(diethoxyphosphoryl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylatecarboxylate (101)**



**101**

According to general conditions C, pyrazole **69** (158 mg, 0.68 mmol, 1.5 equiv) and diethyl phosphite **20** (58 μL, 0.45 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 1 h at 70 °C, TLC showed complete consumption of **20**. Purification by flash column chromatography on silica

gel (EtOAc/toluene = 25:75) led to the desired product **101** as a yellow oil (111 mg, 0.382 mmol, 84% yield).

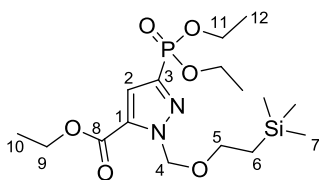
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.22 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 4.20 (s, 3H, H<sub>4</sub>), 4.19–4.07 (m, 4H, H<sub>8</sub>), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, H<sub>9</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 159.3 (C, C<sub>5</sub>), 140.5 (C, d, *J* = 235 Hz, C<sub>3</sub>), 133.7 (C, d, *J* = 10 Hz, C<sub>1</sub>), 117.1 (CH, d, *J* = 23 Hz, C<sub>2</sub>), 62.8 (2xCH<sub>2</sub>, d, *J* = 6 Hz, C<sub>8</sub>), 61.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 40.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 16.4 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 7 Hz, C<sub>9</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** ν<sub>max</sub> 2982, 2926, 1724, 1514, 1447, 1368, 1251, 1131, 1017, 968, 768.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>PNa: 313.09238. Found: 313.09219.

### **Ethyl 3-(diethoxyphosphoryl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate (**102**).**



**102**

According to general conditions C, pyrazole **66** (130 mg, 0.374 mmol) and diethyl phosphite **20** (32 μL, 0.25 mmol) were reacted together. After 2 h, TLC showed full consumption of **20**. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 60:40) led to the desired product **102** as a pale yellow oil (61 mg, 0.15 mmol, 61% yield).

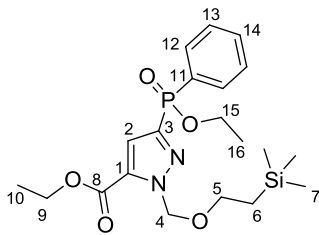
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.32 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.91 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 4.26–4.10 (m, 4H, H<sub>11</sub>), 3.63–3.55 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 1.34 (td, *J* = 7.1, 0.5 Hz, 6H, H<sub>12</sub>), 0.90–0.86 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.06 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 158.9 (C, C<sub>8</sub>), 141.7 (C, d, *J* = 232 Hz, C<sub>3</sub>), 134.0 (C, d, *J* = 10 Hz, C<sub>1</sub>), 118.0 (CH, d, *J* = 23 Hz, C<sub>2</sub>), 80.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 62.9 (2xCH<sub>2</sub>, d, *J* = 6 Hz, C<sub>11</sub>), 61.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.4 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 6 Hz, C<sub>12</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), –1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** ν<sub>max</sub> 2982, 2954, 2904, 1729, 1244, 1081, 1052, 1020, 970, 835, 769, 749.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>PSiNa: 429.1581. Found: 429.1580.

**Ethyl 3-(ethoxy(phenyl)phosphoryl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate (103).**



**103**

According to general conditions C, pyrazole **66** (106 mg, 0.303 mmol) and ethyl phenylphosphinate **17** (32  $\mu$ L, 0.20 mmol) were reacted together. After 2 h at 70  $^{\circ}$ C, TLC showed full consumption of **17**. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 60:40 to 100:0) led to the desired product **103** as a grey oil (46 mg, 0.10 mmol, 52% yield).

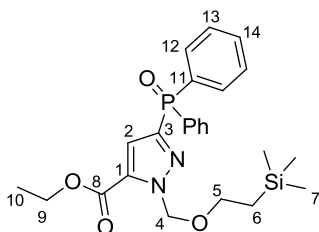
**$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  7.94–7.88 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 7.53 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 7.49–7.41 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 7.37 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.90 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.87 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.35 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 4.21–4.11 (m, 2H, H<sub>15</sub>), 3.55–3.51 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.38 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, H<sub>16</sub>), 1.36 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 0.86–0.82 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.10 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  158.9 (C, C<sub>8</sub>), 144.8 (C, d,  $J$  = 171 Hz, C<sub>3</sub>), 134.0 (C, d,  $J$  = 8 Hz, C<sub>1</sub>), 132.6 (CH, d,  $J$  = 3 Hz, C<sub>14</sub>), 131.8 (2xCH, d,  $J$  = 10 Hz, C<sub>12</sub>), 130.9 (C, d,  $J$  = 146 Hz, C<sub>11</sub>), 128.6 (2xCH, d,  $J$  = 14 Hz, C<sub>13</sub>), 118.2 (CH, d,  $J$  = 20 Hz, C<sub>2</sub>), 80.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 61.9 (CH<sub>2</sub>, d,  $J$  = 6 Hz, C<sub>15</sub>), 61.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>, d,  $J$  = 7 Hz, C<sub>16</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), –1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):**  $\nu_{\text{max}}$  2980, 2953, 2900, 1728, 1305, 1236, 1124, 1096, 1080, 1027, 952, 858, 771.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>PSiNa: 461.1632. Found: 461.1636.

**Ethyl 3-(diphenylphosphoryl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate (104).**



**104**

According to general conditions C, pyrazole **66** (125 mg, 0.359 mmol, 1.5 equiv) and diphenylphosphine oxide **35** (48 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv) were reacted together. After 6 h, TLC showed full consumption of **35**. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 50:50) led to the desired product **104** as a yellow oil (54 mg, 0.11 mmol, 48% yield).

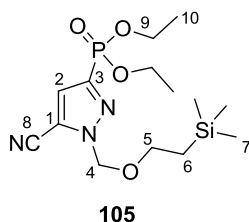
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  7.85–7.76 (m, 4H, H<sub>12</sub>), 7.57–7.50 (m, 2H H<sub>14</sub>), 7.49–7.42 (m, 5H, H<sub>2</sub> et H<sub>12</sub>), 5.90 (s, 2H H<sub>4</sub>), 4.35 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3.56–3.52 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 0.88–0.84 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.09 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  159.0 (C, C<sub>8</sub>), 145.9 (C, d,  $J = 132$  Hz, C<sub>3</sub>), 134.1 (C, d,  $J = 7$  Hz, C<sub>1</sub>), 132.5 (2xC, d,  $J = 109$  Hz, C<sub>11</sub>), 132.2 (2xCH, d,  $J = 3$  Hz, C<sub>14</sub>), 131.8 (4xCH, d,  $J = 10$  Hz, C<sub>12</sub>), 128.6 (4xCH, d,  $J = 13$  Hz, C<sub>13</sub>), 118.6 (CH, d,  $J = 18$  Hz, C<sub>2</sub>), 80.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 61.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), –1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):**  $\nu_{\max}$  2952, 1727, 1438, 1303, 1244, 1201, 1120, 1094, 1079, 857, 748.

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>PSiNa: 493.1683. Found: 493.1684.

### Diethyl (5-cyano-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazol-3-yl)phosphonate (**105**).



According to general conditions C, pyrazole **77** (101 mg, 0.293 mmol) and diethyl phosphite **20** (36  $\mu$ L, 0.28 mmol) were reacted together. After 5 h, TLC showed full consumption of **20**. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 10:100 to 100:0) led to the desired product **105** as an orange oil (82 mg, 0.23 mmol, 81% yield).

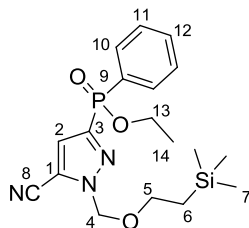
**<sup>1</sup>H NMR (Acetone-d<sub>6</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  7.49 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.76 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.23–4.07 (m, 4H, H<sub>9</sub>), 3.72–3.65 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.30 (td,  $J = 7.1, 0.5$  Hz, 6H, H<sub>10</sub>), 0.97–0.90 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.02 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (Acetone-d<sub>6</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  144.7 (C, d,  $J = 230$  Hz, C<sub>3</sub>), 121.1 (CH, d,  $J = 23$  Hz, C<sub>2</sub>), 116.9 (C, d,  $J = 11$  Hz, C<sub>1</sub>), 110.3 (C, C<sub>8</sub>), 81.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 68.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 63.4 (2xCH<sub>2</sub>, d,  $J = 6$  Hz, C<sub>9</sub>), 18.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.6 (2xCH<sub>3</sub>, d,  $J = 6$  Hz, C<sub>10</sub>), –1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):**  $\nu_{\max}$  2983, 2954, 2901, 2240, 1393, 1299, 1249, 1095, 1051, 1019, 972, 858, 835, 762.

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for  $C_{14}H_{26}N_3O_4PSiNa$ : 382.1322. Found: 382.1326.

**Ethyl (5-cyano-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazol-3-yl)(phenyl)phosphinate (106)**



**106**

According to general conditions C, Pyrazole **77** (123 mg, 0.409 mmol) and ethyl phenylphosphinate **17** (44  $\mu$ L, 0.27 mmol) were reacted together. After 5 h, TLC showed full consumption of **17**. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 10:100 to 100:0) led to the desired product **106** as a yellow oil (80 mg, 0.20 mmol, 75% yield).

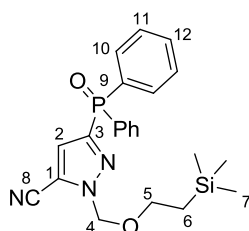
**$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  7.93–7.86 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 7.56 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 7.51–7.43 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 7.31 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.63 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.23–4.09 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 3.61–3.53 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.37 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, H<sub>14</sub>), 0.94–0.84 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.07 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**$^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  146.9 (C, d,  $J$  = 169 Hz, C<sub>3</sub>), 133.0 (CH, d,  $J$  = 3 Hz, C<sub>12</sub>), 131.9 (2xCH, d,  $J$  = 10 Hz, C<sub>10</sub>), 130.1 (C, d,  $J$  = 145 Hz, C<sub>9</sub>), 128.8 (2xCH, d,  $J$  = 14 Hz, C<sub>11</sub>), 120.3 (CH, d,  $J$  = 20 Hz, C<sub>2</sub>), 116.2 (C, d,  $J$  = 9 Hz, C<sub>1</sub>), 109.5 (C, C<sub>8</sub>), 80.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 68.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 62.1 (CH<sub>2</sub>, d,  $J$  = 6 Hz, C<sub>13</sub>), 17.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>, d,  $J$  = 6 Hz, C<sub>14</sub>), –1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):**  $\nu_{max}$  2953, 2899, 2239, 1439, 1297, 1234, 1124, 1093, 1025, 953, 858, 751.

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for  $C_{18}H_{26}N_3O_3PSiNa$ : 414.1373. Found: 414.1376.

**3-(Diphenylphosphoryl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole-5-carbonitrile (107).**



**107**

According to general conditions C, Pyrazole **77** (117 mg, 0.388 mmol) and diphenylphosphine oxide **35** (52 mg, 0.26 mmol) were reacted together according to the general procedure. After 23 h, TLC showed full consumption of **35**. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 10:100 to 100:0) led to the desired product **107** as a yellow oil (63 mg, 0.15 mmol, 58% yield).

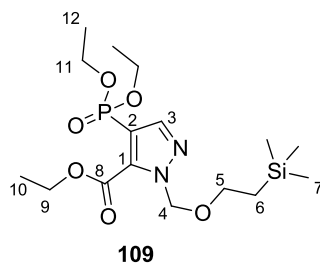
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  7.82–7.73 (m, 4H, H<sub>10</sub>), 7.60–7.52 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 7.50–7.43 (m, 4H, H<sub>11</sub>), 7.37 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.64 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.65–3.50 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.98–0.76 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.06 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  148.2 (C, d,  $J$  = 129 Hz, C<sub>3</sub>), 132.5 (2xCH, d,  $J$  = 3 Hz, C<sub>12</sub>), 131.758 (4xCH, d,  $J$  = 10 Hz, C<sub>10</sub>), 131.755 (2xC, d,  $J$  = 109 Hz, C<sub>9</sub>), 128.7 (4xCH, d,  $J$  = 13 Hz, C<sub>11</sub>), 120.9 (CH, d,  $J$  = 18 Hz, C<sub>2</sub>), 116.4 (C, d,  $J$  = 8 Hz, C<sub>1</sub>), 109.5 (C, C<sub>8</sub>), 80.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 68.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 17.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), –1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):**  $\nu_{\max}$  2952, 2896, 2238, 1438, 1296, 1248, 1200, 1118, 1093, 980, 834, 752.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>PSiNa: 446.1424. Found: 446.1426.

### **Ethyl 4-(diethoxyphosphoryl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate (**109**)**



According to general conditions C, Pyrazole **67** (110 mg, 0.315 mmol) and diethyl phosphite **20** (27  $\mu$ L, 0.21 mmol) were reacted together according to the general procedure. After 23 h, TLC showed full consumption of **20**. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 10:90 to 100:0) led to the desired product **109** as an orange oil (65 mg, 0.061 mmol, 29% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  7.82 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.83 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.43 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 4.23–4.04 (m, 4H, H<sub>11</sub>), 3.60–3.56 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.43 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 1.34 (td,  $J$  = 7.1, 0.5 Hz, 6H, H<sub>12</sub>), 0.93–0.84 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.05 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  158.8 (C, C<sub>8</sub>), 144.1 (CH, d,  $J$  = 11 Hz, C<sub>3</sub>), 135.9 (C, d,  $J$  = 22 Hz, C<sub>1</sub>), 113.0 (C, d,  $J$  = 217 Hz, C<sub>2</sub>), 80.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 62.5–62.4 (3xCH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub> et C<sub>11</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.5 (2xCH<sub>3</sub>, d,  $J$  = 7 Hz, C<sub>12</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), –1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).



**IR (neat):**  $\nu_{\max}$  2982, 2954, 2903, 1729, 1519, 1311, 1249, 1092, 1055, 1021, 967, 859, 791.

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for  $C_{16}H_{31}N_2O_6PSiNa$ : 429.1581. Found: 429.1585.

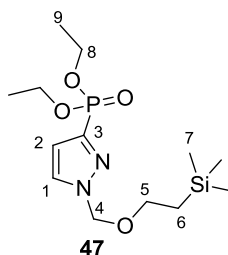
## Postfonctionnalization of Phosphonylpyrazoles

### N-SEM Group Transposition

#### General conditions D

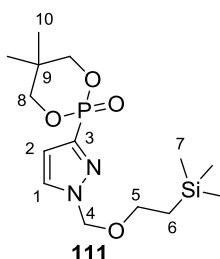
Under argon, in an oven-dried pressure vial, to a solution of 5-phosphonylated pyrazole (1.0 equiv) in anhydrous MeCN ( $c = 0.25$  M) was added SEM-Cl (10 mol %). The vial was sealed with a teflon-lined cap and stirred at 95 °C for 24 h. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel to give the desired 3-phosphonylated pyrazoles.

#### Diethyl (1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)phosphonate (47)



According to general conditions D, pyrazole **21** (350 mg, 1.05 mmol, 1.0 equiv) and SEM-Cl (19  $\mu$ L, 0.11 mmol, 0.1 equiv) were reacted together. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 50:50 to 65:45) led to the desired product **47** as a colorless oil (302 mg, 0.903 mmol, 86% yield).

#### 5,5-Dimethyl-2-(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)-1,3,2-dioxaphosphinane 2-oxide (111)



According to general conditions D, pyrazole **32** (134 mg, 0.387 mmol, 1.0 equiv) and SEM-Cl (7  $\mu$ L, 0.04 mmol, 0.1 equiv) were reacted together. Purification by flash chromatography on

silica gel (EtOAc/petroleum ether = 50:50) led to the desired product **111** as a pale yellow oil (110 mg, 0.317 mmol, 82%).

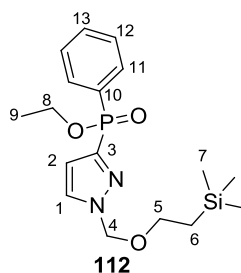
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.66 (t<sub>app</sub>, *J* = 2.3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6.85 (dd, *J* = 2.4, 1.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.50 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.32 (dd, *J* = 10.9, 5.3 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 4.08-3.99 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 3.63–3.53 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.30 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 0.96 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 0.94–0.87 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.03 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 142.2 (C, d, *J* = 227 Hz, C<sub>3</sub>), 130.4 (CH, d, *J* = 10 Hz, C<sub>1</sub>), 112.8 (CH, d, *J* = 24 Hz, C<sub>2</sub>), 80.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 77.1 (2xCH<sub>2</sub>, d, *J* = 6 Hz, C<sub>8</sub>), 67.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 32.7 (C, d, *J* = 6 Hz, C<sub>9</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), –1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat film):** 3109, 2954, 2894, 1473, 1336, 1276, 1167, 1097, 1056, 1010, 916, 830, 784.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>PSiNa: 369.13699. Found: 369.13691).

### Ethyl phenyl(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)phosphinate (**112**)



According to general conditions **D**, pyrazole **40** (60 mg, 0.164 mmol, 1.0 equiv) and SEM-Cl (3 μL, 0.02 mmol, 0.1 equiv) were reacted together. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 65:35) led to the desired product **112** as a colorless oil (52 mg, 0.142 mmol, 87% yield).

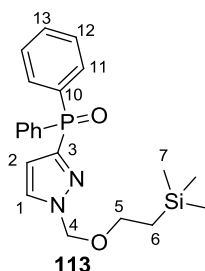
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.98–7.85 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 7.64 (dd, *J* = 2.4, 1.7 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.55–7.48 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 7.47-7.41 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 6.84 (dd, *J* = 2.4, 1.1 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.49 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.21–4.09 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 3.58–3.42 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>9</sub>), 0.91–0.80 (m, 2H, H<sub>6</sub>), –0.07 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 145.3 (C, d, *J* = 173 Hz, C<sub>3</sub>), 132.3 (CH, d, *J* = 3 Hz, C<sub>13</sub>), 131.8 (2xCH, d, *J* = 10 Hz, C<sub>11</sub>), 131.5 (C, d, *J* = 145 Hz, C<sub>10</sub>), 130.4 (CH, d, *J* = 8 Hz, C<sub>1</sub>), 128.5 (2xCH, d, *J* = 14 Hz, C<sub>12</sub>), 113.1 (CH, d, *J* = 21 Hz, C<sub>2</sub>), 80.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 61.7 (CH<sub>2</sub>, d, *J* = 6 Hz, C<sub>8</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>, d, *J* = 7 Hz, C<sub>9</sub>), –1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat film):** 3100, 2952, 2898 w), 1493, 1439, 1333, 1225, 1163, 1030, 948, 834, 747, 694.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PSiNa: 389.14208. Found: 389.14229).

## Diphenyl(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazol-3-yl)phosphine oxide (113)



According to general conditions D, pyrazole **41** (67 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv) and SEM-Cl (3  $\mu$ L, 0.02 mmol, 0.1 equiv) were reacted together. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 60:40) led to the desired product **113** as a colorless oil (55 mg, 0.138 mmol, 82% yield).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.83–7.78 (m, 4H,  $\text{H}_{11}$ ), 7.71–7.64 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 7.56–7.47 (m, 2H,  $\text{H}_{13}$ ), 7.47–7.39 (m, 4H,  $\text{H}_{12}$ ), 6.87 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.50 (s, 2H,  $\text{H}_4$ ), 3.58–3.48 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 0.91–0.84 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), –0.06 (s, 9H,  $\text{H}_7$ ).

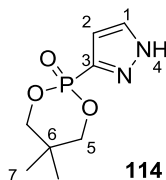
**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  146.4 (C, d,  $J = 135$  Hz,  $\text{C}_3$ ), 133.1 (2xC, d,  $J = 108$  Hz,  $\text{C}_{10}$ ), 131.9 (2xCH, d,  $J = 3$  Hz,  $\text{C}_{13}$ ), 131.8 (4xCH, d,  $J = 10$  Hz,  $\text{C}_{11}$ ), 130.5 (CH, d,  $J = 8$  Hz,  $\text{C}_1$ ), 128.5 (4xCH, d,  $J = 13$  Hz,  $\text{C}_{12}$ ), 113.6 (CH, d,  $J = 19$  Hz,  $\text{C}_2$ ), 80.8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ), 67.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ), 17.9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ), –1.3 (3x $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_7$ ).

**IR (neat film):** 3058, 2952, 2943, 1484, 1437, 1308, 1246, 1194, 1096, 915, 834.

**HRMS (ESI+):**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{PSiNa}$ : 421.14716. Found: 421.14660).

## N-SEM Group Cleavage

### 5,5-Dimethyl-2-(1H-pyrazol-3-yl)-1,3,2-dioxaphosphinane 2-oxide (114)



To a solution of pyrazole **32** (50 mg, 0.144 mmol, 1.0 equiv) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) was added TFA (150  $\mu$ L, 2.02 mmol, 14 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 4 h, then diluted in  $\text{CHCl}_3$  and concentrated *in vacuo* to give a colorless oil, which was dissolved in EtOAc (10 mL). An aqueous saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution was added (2 mL), the layers were separated, and the aqueous phase was extracted 3 additional times with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic phases were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*

to give a colorless oil. This oil was then dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and purified by resin column chromatography on Dowex 50W8X-200-400 mesh (elution with pure CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, then with pure MeOH). The desired fractions were combined and concentrated to give a white-brown solid (35 mg). The solid was then further purified by flash column chromatography on silica gel (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 3:97) to give the desired product **114** as a white amorphous solid (22 mg, 0.102 mmol, 71% yield). The displacement of the aromatic carbon bearing the phosphonate moiety ( $\delta = 140.7$  ppm) suggests that, in DMSO-d<sub>6</sub>, compound **114** exists under the C3-substituted form.

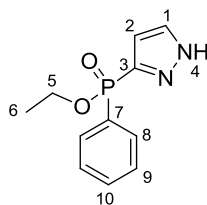
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  13.71 (br, s, 1H, H<sub>4</sub>), 7.98 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 6.70 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 4.20 (br, d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 3.99 (dd,  $J = 19.9, 10.8$  Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 1.22 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 0.84 (s, 3H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  140.7 (C, d,  $J = 219$  Hz, C<sub>3</sub>), 129.7 (CH, br, C<sub>1</sub>), 109.9 (CH, d,  $J = 27$  Hz, C<sub>2</sub>), 76.5 (2xCH<sub>2</sub>, d,  $J = 6$  Hz, C<sub>5</sub>), 32.0 (C, d,  $J = 7$  Hz, C<sub>6</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 19.8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (solid state):** 3127, 3022, 2965, 2927, 1531, 1475, 1329, 1250, 1181, 1052, 1011, 972, 886, 835, 792.

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P: 217.07366. Found: 217.07358).

### Ethyl phenyl(1H-pyrazol-5(3-yl)phosphinate (**115**)



**115**

To a solution of pyrazole **40** (137 mg, 0.374 mmol, 1.0 equiv) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2 mL) was added TFA (840  $\mu$ L, 11.3 mmol, 30 equiv) and absolute ethanol (44  $\mu$ L, 0.747 mmol, 2.0 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 1 hour, then diluted in CHCl<sub>3</sub> and concentrated *in vacuo* to give a colorless oil, to which was added Et<sub>3</sub>N (6 mL). Concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. Purified by flash column chromatography over silica gel (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 4:96) to give a white amorphous solid (80 mg, impure). Repurified by flash column chromatography on Dowex 50W8X-200-400mesh (elution with pure CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, then pure MeOH), then further purified by flash column chromatography over silica gel (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 4:96) to give the desired product **115** as a white amorphous solid (72 mg, 0.305 mmol, 82% yield). Despite our purification efforts, this solid still contained minor,

unknown impurities showing peaks by  $^1\text{H}$  NMR at  $\delta = 7.96, 7.43, 7.42, 7.35, 7.34, 5.44, 5.43$  ppm and by  $^{13}\text{C}$  NMR at  $\delta = 134.9, 134.6, 130.4, 128.2, 74.2, 46.0, 8.8$  ppm. **As the impurities could not be identified, the yield is uncorrected.** It is also possible that these peaks actually correspond to one of the tautomeric form of the product, which would explain the very broad aspect of the signals corresponding to the protons at the C3(5) position of the ring. As for the main component of the solid, the displacement of the aromatic carbon bearing the phosphonate moiety ( $\delta = 144.3$  ppm) suggests that, in DMSO- $d_6$ , compound **115** exists under the C3-substituted form.

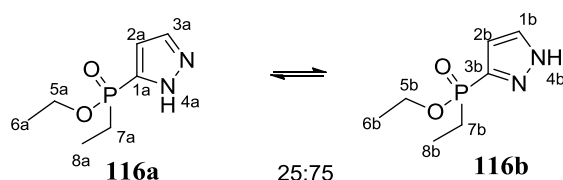
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  13.63 (br, s, 1H, H<sub>4</sub>), 7.89 (br, s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.83–7.72 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 7.65–7.56 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 7.56–7.48 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 6.72 (dd,  $J = 2.1, 1.0$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.99 (quin,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 1.25 (t,  $J = 8.0$  Hz, 3H, H<sub>6</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  144.3 (C, d,  $J = 173$  Hz, C<sub>3</sub>), 132.5 (CH, C<sub>10</sub>), 131.4 (2xCH, d,  $J = 10$  Hz, C<sub>8</sub>), 131.0–129.5 (br, CH, C<sub>1</sub>), 128.7 (2xCH, d,  $J = 13$  Hz, C<sub>9</sub>), 110.9 (br, CH, C<sub>2</sub>), 61.2 (CH<sub>2</sub>, d,  $J = 6$  Hz, C<sub>5</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>, d,  $J = 6$  Hz, C<sub>6</sub>).

**IR (solid state):** 3159 (broad), 3129, 3115, 2993, 2949, 1682 (broad), 1481, 1330, 1203, 1125, 1017, 956, 869, 782.

**HRMS (ESI+):**  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculated for C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>P: 211.06069. Found: 211.06086).

### Ethyl ethyl(1*H*-pyrazol-5(3)-yl)phosphinate (**116**)



To a solution of pyrazole **38** (60 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) was added TFA (440  $\mu\text{L}$ , 5.92 mmol, 30 equiv) and absolute ethanol (23  $\mu\text{L}$ , 0.39 mmol, 2.0 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 1 h, then diluted in CHCl<sub>3</sub> and concentrated *in vacuo* to give a colorless oil, to which was added Et<sub>3</sub>N (3 mL). After concentration *in vacuo* to give a yellow oil, purification by flash column chromatography (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 4:96) led to the desired product **116** as a white amorphous solid (25 mg, 0.144 mmol, 73% yield). An equilibrium between the two tautomeric forms **116a** and **116b** was observed by  $^1\text{H}$  NMR, in a ratio of 25:75. Only the major tautomer could be observed by  $^{13}\text{C}$  NMR. The displacement of the aromatic carbon bearing the phosphinate moiety ( $\delta = 143.6$  ppm) suggests that, in DMSO- $d_6$ , compound **116b** is the major tautomer.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 13.70-13.45 (br, s, 1H, H<sub>4a</sub> and H<sub>4b</sub>), 7.91 (s, 0.75H, H<sub>1b</sub>), 7.64 (s, 0.25H, H<sub>3a</sub>), 6.75-6.62 (s, 1H, H<sub>2a</sub> and H<sub>2b</sub>), 4.02–3.89 (m, 1H, H<sub>5a</sub> and H<sub>5b</sub>), 4.08-3.98 (m, 1H, H<sub>5a</sub> and H<sub>5b</sub>), 1.88 (qd, *J* = 15.0, 7.3 Hz, 2H, H<sub>7a</sub> and H<sub>7b</sub>), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H<sub>6a</sub> and H<sub>6b</sub>), 1.06–0.90 (m, 3H, H<sub>8a</sub> and H<sub>8b</sub>)

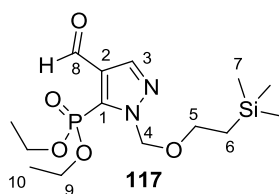
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 143.6 (C, d, *J* = 158 Hz, C<sub>3b</sub>), 129.5 (CH, C<sub>1b</sub>), 110.0 (CH, d, *J* = 21 Hz, C<sub>2b</sub>), 60.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5b</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>, d, *J* = 104 Hz, C<sub>7b</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>, d, *J* = 6 Hz, C<sub>8b</sub>), 5.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6b</sub>).

**IR (solid state):** 3129 (br, m), 3100, 2983, 2907, 1501, 1444, 1395, 1329, 1244, 1189, 1023, 956, 825, 792, 742, 726.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>PNa: 211.06069. Found: 211.06086).

### Miscellaneous transformations

#### Diethyl (4-formyl-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)phosphonate (117)



To a solution of pyrazole **92** (130 mg, 0.32 mmol, 1.0 equiv) in THF (2 mL) was added a 1.0 M aqueous solution of HCl (1.0 mL, 1.0 mmol, 3.1 equiv). The resulting solution was stirred at rt for 1 h. An aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution was added, followed by ethyl acetate, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted 3 additional times with EtOAc. The combined organic phases were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo* to give the desired product **117** as a clear colorless oil (115 mg, 0.317 mmol, 99% yield).

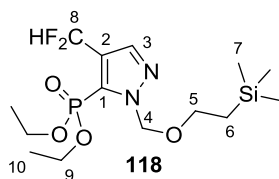
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 10.29 (d, *J* = 0.3 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 8.08 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.78 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.34–4.11 (m, 4H, H<sub>9</sub>), 3.68–3.61 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.36 (td, *J* = 7.1, 0.6 Hz, 6H, H<sub>10</sub>), 0.96–0.85 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.02 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 186.6 (C, C<sub>8</sub>), 139.4 (CH, d, *J* = 15 Hz, C<sub>3</sub>), 135.2 (C<sub>1</sub>, d, *J* = 206 Hz, C<sub>1</sub>), 130.0 (C, d, *J* = 19 Hz, C<sub>2</sub>), 80.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 63.8 (2xCH<sub>2</sub>, d, *J* = 5 Hz, C<sub>9</sub>), 18.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.36 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 7 Hz, C<sub>10</sub>), -1.35 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat film):** 2985, 2898, 1683, 1515, 1390, 1251, 1089, 1012, 976, 859, 767.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>PSiNa: 385.13191. Found: 385.13220).

**Diethyl (4-(difluoromethyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazol-5-yl)phosphonate (118)**



At 0 °C, to a solution of pyrazole **117** (55 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) was added neat DAST (42 μL, 0.34 mmol, 2.2 equiv). The resulting solution was stirred at rt for 21 h. Supplementary amounts of DAST were then added (42 μL, 0.34 mmol, 2.2 equiv), and the reaction mixture was stirred at rt for 10 h. Supplementary amounts of DAST were then added (90 μL, 0.74 mmol, 4.8 equiv), and the reaction mixture was stirred at rt for 25 h. An aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution was added, followed by ethyl acetate, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted 3 additional times with EtOAc. The combined organic phases were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo* to give a pale yellow oil. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 20:80) led to the desired product **118** as a colorless oil (25 mg, 0.065 mmol, 43% yield).

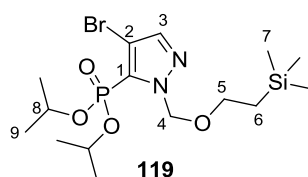
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.84 (d<sub>app</sub>, *J* = 1.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.08 (t, *J* = 55.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.70 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.28–4.05 (m, 4H, H<sub>9</sub>), 3.67–3.57 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.35 (td, *J* = 7.1, 0.5 Hz, 6H, H<sub>10</sub>), 0.94–0.85 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.02 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 137.4 (CH, dt, *J* = 15, 3 Hz, C<sub>3</sub>), 130.4 (C, dt, *J* = 210, 8 Hz, C<sub>1</sub>), 125.8 (C, td, *J* = 28, 19 Hz, C<sub>2</sub>), 110.4 (CH, t, *J* = 233 Hz, C<sub>8</sub>), 80.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 63.5 (2xCH<sub>2</sub>, d, *J* = 5 Hz, C<sub>9</sub>), 18.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 16.3 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 7 Hz, C<sub>10</sub>), -1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat film):** 2954, 2899, 1547, 1391, 1250, 1134, 1095, 1014, 859, 835, 804.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>PSiNa: 407.13380. Found: 407.13501.

**Diisopropyl (4-bromo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazol-5-yl)phosphonate (119)**





At  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , to a solution of pyrazole **23** (80 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (0.3 mL) was added dropwise a 1.0 M solution of  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  (0.25 mL, 0.25 mmol, 1.1 equiv) in THF/toluene. The resulting mixture was stirred at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 13 h. A solution of 1,2-dibromotetrachloroethane (86 mg, 0.265 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (1 mL) was added dropwise at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , and the reaction mixture was then allowed to warm up to rt over 2 h and stirred at this temperature for 2 h. Aqueous saturated  $\text{NaHCO}_3$  was added to the reaction mixture, aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. Purification by flash column chromatography (EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 5:95) to give the desired product **119** as a colorless oil (59 mg, 0.134 mmol, 61% yield).

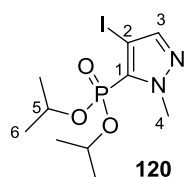
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.58 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.85 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.82–4.65 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 3.64–3.56 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.40 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6H, H<sub>9</sub>), 1.26 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6H, H<sub>9</sub>), 0.93–0.85 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.03 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  141.0 (CH, d,  $J$  = 14 Hz, C<sub>3</sub>), 131.3 (C, d,  $J$  = 215 Hz, C<sub>1</sub>), 103.0 (C, d,  $J$  = 15 Hz, C<sub>2</sub>), 80.5 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>4</sub>), 72.5 (2xCH, d,  $J$  = 4 Hz, C<sub>8</sub>), 67.0 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>5</sub>), 24.2 (2xCH<sub>3</sub>, d,  $J$  = 4 Hz, C<sub>9</sub>), 23.7 (2xCH<sub>3</sub>, d,  $J$  = 5 Hz, C<sub>9</sub>), 18.0 ( $\text{CH}_2$ , C<sub>6</sub>), -1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 2979, 2952, 1453, 1386, 1250, 1089, 986, 858, 834.

**HRMS (ESI+):**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{PSiNa}$ : 463.07880 and 465.07676. Found: 463.07962 and 465.07715.

### Diisopropyl (4-iodo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phosphonate (**120**)



At  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , to a solution of pyrazole **24** (170 mg, 0.69 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1 mL) was added dropwise a 1.0 M solution of  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  (1.0 mL, 1.0 mmol, 1.4 equiv) in THF/toluene. The resulting mixture was stirred at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 13 h. A solution of iodine (260 mg, 1.04 mmol, 1.5 equiv) in dry THF (1 mL) was added dropwise at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , the reaction mixture was stirred at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 3 h, and then allowed to warm up to rt over 2 h. Aqueous saturated  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  was added to the reaction mixture, followed by EtOAc, and the aqueous phase was extracted 4 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo* to give a brown oil. Purification by

flash column chromatography (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 10:90) to give the desired product **120** as a pale yellow oil (150 mg, 0.40 mmol, 58% yield).

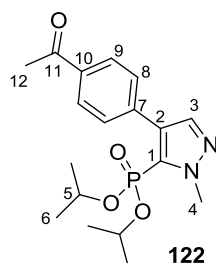
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.57 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4.79–4.66 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 4.21 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H, H<sub>4</sub>), 1.41 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, H<sub>6</sub>), 1.28 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, H<sub>6</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 145.2 (CH, d, *J* = 16 Hz, C<sub>3</sub>), 133.2 (C, d, *J* = 217 Hz, C<sub>1</sub>), 72.3 (2xCH, d, *J* = 6 Hz, C<sub>5</sub>), 66.5 (C, d, *J* = 18 Hz, C<sub>2</sub>), 40.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 24.0 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 5 Hz, C<sub>6</sub>), 23.7 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 5 Hz, C<sub>6</sub>).

**IR (neat):** 2979, 2952, 1453, 1374, 1252, 1178, 1102, 978, 885, 842.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PNa: 394.99919. Found: 394.99956.

### Diisopropyl (4-(4-acetylphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phosphonate (**122**)



Pyrazole **120** (100 mg, 0.269 mmol, 1.0 equiv), 4-acetylphenylboronic acid **121** (66 mg, 0.40 mmol, 1.5 equiv), potassium fluoride (47 mg, 0.81 mmol, 3.0 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (6 mg, 0.027 mmol, 0.1 equiv) and S-Phos (13 mg, 0.032 mmol, 0.12 equiv) were weighted together in pressure vial. THF (0.25 mL) and H<sub>2</sub>O (0.05 mL) were then added, the vial was sealed with a teflon-lined cap and the reaction mixture was stirred at 60 °C for 20 h. GC/MS analysis showed incomplete conversion of pyrazole **120**, so supplementary amounts of 4-acetylphenylboronic acid **121** (66 mg, 0.403 mmol, 1.5 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (6 mg, 0.027 mmol, 0.1 equiv) and S-Phos (13 mg, 0.032 mmol, 0.12 equiv) were added, and the reaction mixture was stirred at 60 °C for 24 h. Aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> was added, and the aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a brown solid. Purification by flash column chromatography (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 15:85) led to the desired product **122** as a pale yellow solid (75 mg, 0.21 mmol, 77% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.99–7.94 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 7.64–7.54 (m, 3H, H<sub>3</sub> et H<sub>8</sub>), 4.74–4.60 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 4.24 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, H<sub>4</sub>), 2.63 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 1.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, H<sub>6</sub>), 1.09 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, H<sub>6</sub>).

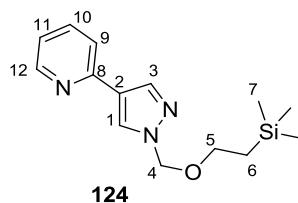
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 197.8 (C, C<sub>11</sub>), 138.4 (CH, d, *J* = 16 Hz, C<sub>3</sub>), 137.6 (C, C<sub>7</sub>), 135.7 (C, C<sub>10</sub>), 129.7 (2xCH, C<sub>9</sub>), 129.4 (C, d, *J* = 18 Hz, C<sub>2</sub>), 128.9 (C, d, *J* = 215 Hz, C<sub>1</sub>), 128.0 (2xCH, C<sub>8</sub>), 72.0 (2xCH, d, *J* = 6 Hz, C<sub>5</sub>), 40.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 26.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 23.9 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 4 Hz, C<sub>6</sub>), 23.5 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 5 Hz, C<sub>6</sub>).

**IR (neat):** 3084, 2983, 2932, 1679, 1608, 1429, 1381, 1243, 1143, 1102, 970, 880, 830.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>PNa: 387.14441. Found: 387.14472.

## Synthesis of Phosphonylpyrazoles by reactions of C-H functionalisation

### 2-(1-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyridine (**124**)



At 0 °C, to a solution of pyrazole **8** (1.41 g, 4.35 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (4.5 mL) was added dropwise a 1.3 M solution of *i*PrMgCl.LiCl (4.0 mL, 5.2 mmol, 1.2 equiv) in dry THF. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 2 h. The resulting solution was allowed to warm up to rt, and a 1.0 M solution of ZnCl<sub>2</sub> (6.5 mL, 6.5 mmol, 1.4 equiv) in dry THF was added dropwise. The resulting solution was stirred at rt for an additional 45 min, and a solution of Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (102 mg, 0.090 mmol, 2 mol %) and 2-bromopyridine (0.63 mL, 6.6 mmol, 1.5 equiv) in dry DMF (11 mL) was added. The initially orange-brown solution quickly assumed a brighter orange color. The solution was then heated at 80 °C and stirred at this temperature for 2 h. An aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl was added to the reaction mixture, followed by water and Et<sub>2</sub>O. The layers were separated and the aqueous phase was extracted 2 more times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. Purification by flash column chromatography (EtOAc/toluene = 20:80) led to the desired product **124** as a pale yellow oil (708 mg, 2.57 mmol, 59% yield).

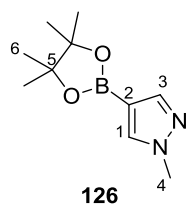
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.57 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 1.1 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 8.12 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 8.03 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.73–7.63 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 7.49 (dt, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7.12 (ddd, *J* = 8.0, 4.9, 1.1 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 5.47 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.65–3.56 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.97–0.86 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.02 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 151.8 (C, C<sub>8</sub>), 149.8 (CH, C<sub>12</sub>), 138.2 (CH, C<sub>10</sub>), 136.8 (CH, C<sub>3</sub>), 128.2 (CH, C<sub>1</sub>), 124.8 (C, C<sub>2</sub>), 121.5 (CH, C<sub>9</sub>), 119.9 (CH, C<sub>11</sub>), 80.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 67.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 18.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), -1.3 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 2952, 2893, 1596, 1556, 1424, 130, 1248, 1174, 1089, 961, 833.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>OSiNa: 298.13461. Found: 298.13507.

### 1-Methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (**126**)



At 0 °C, to a solution of pyrazole **125** (commercially available) (1.62 g, 7.79 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (15 mL) was added a 2.0 M solution of *i*PrMgCl (5.1 mL, 10.2 mmol, 1.3 equiv) in THF dropwise. The resulting suspension was stirred at 0 °C for 1.5 h, and a solution of 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (2.20 g, 11.8 mmol, 1.5 equiv) in dry THF (4 mL) was added dropwise at 0 °C. The resulting suspension was slowly allowed to warm up to rt over 3 h. An aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl was added to the reaction mixture, followed by water and EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase was extracted 2 more times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. Purification by flash column chromatography (pure EtOAc) led to the desired product **126** as a white solid (1.42 g, 6.82 mmol, 88% yield).

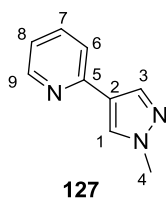
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.75 (br, s, 1H, H<sub>1</sub> ou H<sub>3</sub>), 7.64 (s, 1H, H<sub>1</sub> ou H<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H H<sub>4</sub>), 1.30 (s, 12H, H<sub>6</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 145.7 (CH, C<sub>3</sub>), 137.0 (CH, C<sub>1</sub>), 83.4 (2xC, C<sub>5</sub>), 38.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 24.9 (4xCH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>).

**IR (neat):** 2978, 2946, 1555, 1449, 1390, 1365, 1310, 1244, 1143, 985, 856, 792.

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H: 208.14922, 209.14558 and 210.14894  
Found: 208.14934, 209.14559 and 210.14884.

### 2-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridine (**127**)



To a solution of pyrazole **126** (1.10 g, 5.29 mmol, 1.0 equiv) in DMF (15 mL) and water (15 mL) were added Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.55 g, 20.1 mmol, 3.8 equiv), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (0.61 g, 0.53 mmol, 0.1 equiv) and 2-bromopyridine (0.76 mL, 7.9 mmol, 1.5 equiv). Argon was bubbled through the resulting suspension for 20 min, and the reaction mixture was then stirred at 90 °C for 16 h.

An aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl was added to the reaction mixture, followed by water and EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase was extracted 2 more times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give an orange oil. Purification by flash column chromatography over silica gel (acetone/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 20:80, then repurified with Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 80:20) led to the desired product **127** as a pale yellow oil (712 mg, 4.47 mmol, 85% yield).

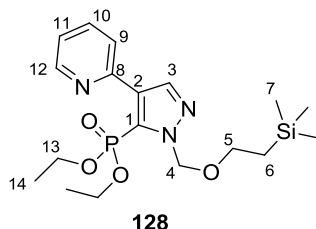
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.55 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7.95 (br, s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.93 (br, s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.69–7.61 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 7.45 (dt, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.10 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 3.96 (s, 3H, H<sub>4</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 152.1 (C, C<sub>5</sub>), 149.7 (CH, C<sub>9</sub>), 137.6 (CH, C<sub>3</sub>), 136.7 (CH, C<sub>7</sub>), 128.9 (CH, C<sub>1</sub>), 123.8 (C, C<sub>2</sub>), 121.2 (CH, C<sub>6</sub>), 119.6 (CH, C<sub>8</sub>), 39.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>).

**IR (neat):** 3411 (broad), 3088, 2940, 1596, 1554, 1438, 1369, 1218, 1150, 1079, 981, 961, 860, 777.

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>H: 160.08692. Found: 160.08697.

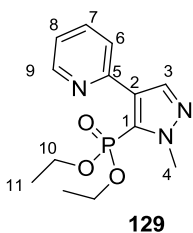
### Diethyl (4-(pyridin-2-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazol-5-yl) phosphonate (**128**)



Pyrazole **124** (56 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv), AgOAc (68 mg, 0.41 mmol, 2.0 equiv), NaOAc (34 mg, 0.41 mmol, 2.0 equiv), benzoquinone (22 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.5 mg, 0.020 mmol, 0.1 equiv) were weighted together in a pressure vial. *tert*-AmylOH (2 mL) was then added, the vial was sealed with a teflon-lined cap, and the resulting suspension was stirred at 120 °C for 15 min under air. A solution of diethyl phosphite **20** (31 μL, 0.24 mmol, 1.2 equiv) in *tert*-AmylOH (2 mL) was then added dropwise over 13 h using a syringe pump. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 120 °C for 3 h. The reaction mixture was then allowed to cool down to rt, filtered over celite (EtOAc washings), and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give a black oil. Purification by flash column chromatography over silica gel (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 30:70) led to the desired product **128** as a pale yellow oil (18 mg, 0.044 mmol, 22% yield, slightly impure, yield uncorrected).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.65 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 7.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.80–7.64 (m, 2H, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>), 7.57–7.50 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 5.91 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.20–4.10 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 4.06–3.93 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 3.70–3.58 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.15 (td, *J* = 7.1, 0.6 Hz, 6H, H<sub>14</sub>), 0.99–0.76 (m, 2H, H<sub>6</sub>), -0.02 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**Diethyl (1-methyl-4-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl)phosphonate (129)**



Pyrazole **127** (36 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv), AgOAc (76 mg, 0.46 mmol, 2.0 equiv), NaOAc (38 mg, 0.46 mmol, 2.0 equiv), benzoquinone (25 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv) were weighted together in a pressure vial. *tert*-AmylOH (2.5 mL) was then added, the vial was sealed with a teflon-lined cap, and the resulting suspension was stirred at 120 °C for 15 min under air. A solution of diethyl phosphite **20** (35 μL, 0.27 mmol, 1.2 equiv) in *tert*-AmylOH (2.5 mL) was then added dropwise over 13 h using a syringe pump. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 120 °C for 3 h. The reaction mixture was then allowed to cool down to rt, filtered over celite (EtOAc washings), and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give a black oil. Purification by flash column chromatography over silica gel (acetone/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 20:80) led to the desired product **129** as a pale yellow oil (27 mg, 0.091 mmol, 40% yield).

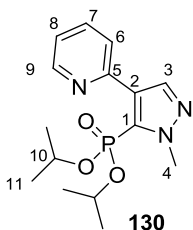
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.64 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.73–7.67 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 7.64 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.23 (ddd, *J* = 7.4, 4.8, 1.3 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 4.23 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H, H<sub>4</sub>), 4.18–4.07 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 4.06–3.95 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 1.18 (td, *J* = 7.0, 0.4 Hz, 6H, H<sub>11</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 151.4 (C, C<sub>5</sub>), 149.2 (CH, C<sub>9</sub>), 139.1 (CH, d, *J* = 16 Hz, C<sub>3</sub>), 135.8 (CH, C<sub>7</sub>), 130.7 (C, d, *J* = 19 Hz, C<sub>2</sub>), 127.7 (C, d, *J* = 213 Hz, C<sub>1</sub>), 124.6 (CH, C<sub>6</sub>), 122.1 (CH, C<sub>8</sub>), 62.8 (2xCH<sub>2</sub>, d, *J* = 5 Hz, C<sub>10</sub>), 40.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 16.0 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 7 Hz, C<sub>11</sub>).

**IR (neat):** 3483 (broad), 2983, 2975, 1592, 1440, 1367, 1248, 950, 970, 788.

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>PH: 296.11585. Found: 296.11621.

**Diisopropyl (1-methyl-4-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl)phosphonate (130)**



Pyrazole **127** (36 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv), AgOAc (76 mg, 0.46 mmol, 2.0 equiv), NaOAc (38 mg, 0.46 mmol, 2.0 equiv), benzoquinone (25 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv) were weighted together in a pressure vial. *tert*-AmylOH (2.5 mL) was then added, the vial was sealed with a teflon-lined cap, and the resulting suspension was stirred at 120 °C for 15 min under air. A solution of diisopropyl phosphite **22** (35 μL, 0.27 mmol, 1.2 equiv) in *tert*-AmylOH (2.5 mL) was then added dropwise over 18 h using a syringe pump. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 120 °C for 3 h. The reaction mixture was then allowed to cool down to rt, filtered over celite (EtOAc washings), and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give a black oil. Purification by flash column chromatography over silica gel (acetone/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 20:80) led to the desired product **130** as a pale yellow oil (37 mg, 0.114 mmol, 51% yield).

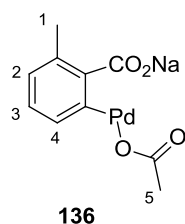
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.60 (ddd, *J* = 4.7, 1.6, 1.0 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.73–7.56 (m, 2H, H<sub>6</sub> et H<sub>7</sub>), 7.18 (ddd, *J* = 7.2, 4.9, 1.5 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 4.74–4.61 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 4.22 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H, H<sub>4</sub>), 1.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, H<sub>11</sub>), 1.07 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, H<sub>11</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 151.7 (C, C<sub>5</sub>), 149.2 (CH, C<sub>9</sub>), 139.2 (CH, d, *J* = 16 Hz, C<sub>3</sub>), 135.7 (CH, C<sub>7</sub>), 130.5 (C, d, *J* = 18 Hz, C<sub>2</sub>), 128.9 (C, d, *J* = 213 Hz, C<sub>1</sub>), 124.9 (CH, C<sub>6</sub>), 122.0 (CH, C<sub>8</sub>), 72.1 (2xCH, d, *J* = 6 Hz, C<sub>10</sub>), 40.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 24.1 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 4 Hz, C<sub>11</sub>), 23.6 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 5 Hz, C<sub>11</sub>).

**IR (neat):** 2982, 2930, 1596, 1566, 1442, 1375, 1241, 1154, 1102, 979, 886, 754.

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>PH: 324.14715. Found: 324.14705.

### Sodium acetoxy(2-carboxylato-3-methylphenyl)palladium<sup>128</sup>



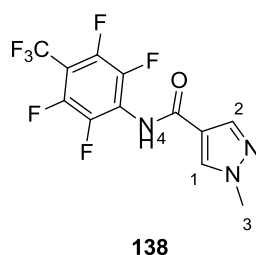
<sup>128</sup> Giri, R.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14082–14083



At rt, under air, to a solution of NaOH (37 mg, 0.93 mmol, 0.93 equiv) in water (1 mL) was added *ortho*-toluic acid (136 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The water was then removed *in vacuo*, and the resulting white solid was washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x3 mL) and then dried under high vacuum. The resulting solid was then suspended in 1,4-dioxane (5 mL), Pd(OAc)<sub>2</sub> (206 mg, 0.92 mmol, 0.92 equiv) was added, and the resulting suspension was stirred at 100 °C for 2 h. The reaction mixture was filtered over a glass frit, and the black residue was washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x3 mL), which was then dried under high vacuum. <sup>1</sup>H NMR of the resulting black solid (135 mg, 0.42 mmol, 46%) was consistent with palladacycle **136**.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 7.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6.86 (t<sub>app</sub>, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.78 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 2.42 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 1.77 (br, s, 3H, H<sub>5</sub>).

### 1-Methyl-*N*-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamide (**138**)<sup>129</sup>

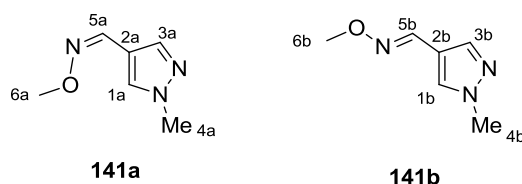


At rt, to a suspension of pyrazole **131** (0.50 g, 3.9 mmol, 1.0 equiv) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 mL) was added a drop of DMF, followed by neat oxalyl chloride (0.68 mL, 7.9 mmol, 2.0 equiv). The resulting suspension was stirred at rt for 2 h, and then concentrated *in vacuo* to give a yellow solid. The solid was dissolved in dry toluene (4 mL), and neat 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)aniline (0.60 mL, 4.25 mmol, 1.1 equiv) was added. The resulting solution was stirred at 110 °C for 48 h. An aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> was added to the reaction mixture, followed by water and EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase was extracted 2 more times with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to beige solid. Recrystallization from EtOAc/petroleum ether led to the desired product **138** as a white solid (0.88 g, 2.6 mmol, 66% yield).

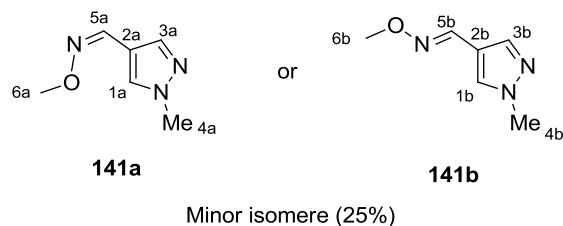
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone):** δ 9.60 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 8.28 (s, 1H, H<sub>1</sub> or H<sub>2</sub>), 8.00 (s, H<sub>1</sub> or H<sub>2</sub>), 3.97 (s, 3H, H<sub>3</sub>).

<sup>129</sup> Wang, X.-C.; Hu, Y.; Bonacorsi, S. Hong, Y. Burrell, R. Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10326.

## 1-Methyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde *O*-methyl oxime (**141**)

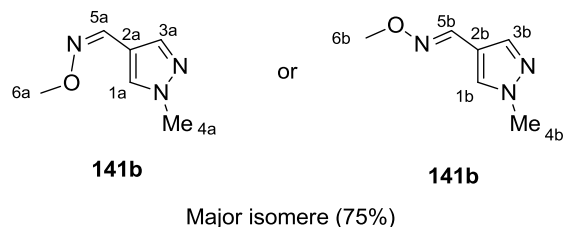


At rt, to a suspension of *O*-methylhydroxylamine hydrochloride (860 mg, 10.3 mmol, 1.1 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) was added pyridine (2.90 mL, 36.4 mmol, 4.0 equiv), followed by a solution of pyrazole **140** (commercially available) (1.0 g, 9.1 mmol, 1.0 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). The resulting solution was stirred at rt for 1 h, and then filtered over cotton wool. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give a colorless oil. Purification by flash column chromatography over silica gel (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 20:80) led to the desired products **141** as a 3:1 mixture of isomeres **141a** and **141b** (1.25 g, 8.98 mmol, 99% yield). The identity of these isomeres could not be attributed based on 1H NOESY experiment. As the two sets of signals in <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR are very well differentiated, two independent descriptions are proposed. The reported IR and HRMS spectrum are the ones of the mixture.



**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 8.07 (s, 1H, H<sub>5a</sub> or H<sub>5b</sub>), 7.96 (s, 1H, H<sub>3a</sub> or H<sub>3b</sub>), 7.65 (s, 1H, H<sub>1a</sub> or H<sub>1b</sub>), 3.83 (s, 3H, H<sub>4a</sub> or H<sub>4b</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>6a</sub> or H<sub>6b</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 141.8 (CH, C<sub>5a</sub> or C<sub>5b</sub>), 137.2 (CH, C<sub>3a</sub> or C<sub>3b</sub>), 130.4 (CH, C<sub>1a</sub> or C<sub>1b</sub>), 114.1 (C, C<sub>2a</sub> or C<sub>2b</sub>), 61.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6a</sub> or C<sub>6b</sub>), 38.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>4a</sub> or C<sub>4b</sub>)



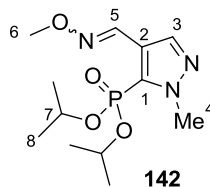
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 8.18 (s, 1H, H<sub>3a</sub> or H<sub>3b</sub>), 7.78 (s, 1H, H<sub>1a</sub> or H<sub>1b</sub>), 7.39 (s, 1H, H<sub>5a</sub> or H<sub>5b</sub>), 3.90 (s, 3H, H<sub>6a</sub> or H<sub>6b</sub>), 3.86 (s, 3H, H<sub>4a</sub> or H<sub>4b</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 140.7 (CH, C<sub>3a</sub> or C<sub>3b</sub>), 138.5 (CH, C<sub>5a</sub> or C<sub>5b</sub>), 133.6 (CH, C<sub>1a</sub> or C<sub>1b</sub>), 112.6 (CH, C<sub>2a</sub> or C<sub>2b</sub>), 61.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6a</sub> or C<sub>6b</sub>), 38.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>4a</sub> or C<sub>4b</sub>).

**IR (neat):** 2939, 2900, 1630, 1541, 1442, 1396, 1297, 1156, 1054, 978, 884.

**HRMS (ESI+):**  $[M+H]^+$  calculated for  $C_6H_9N_3OH$ : 140.08184. Found: 140.08214.

**Diisopropyl (4-((methoxyimino)methyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phosphonateoxime  
(142)**



Pyrazole **141** (40 mg, 0.29 mmol, 1.0 equiv), AgOAc (97 mg, 0.58 mmol, 2.0 equiv), NaOAc (47 mg, 0.58 mmol, 2.0 equiv), benzoquinone (31 mg, 0.29 mmol, 1.0 equiv) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (13 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv) were weighted together in a pressure vial. *tert*-AmylOH (4 mL) was then added, the vial was sealed with a teflon-lined cap, and the resulting suspension was stirred at 120 °C for 15 min under air. A solution of diisopropyl phosphite **22** (58 μL, 0.35 mmol, 1.2 equiv) in *tert*-AmylOH (3.5 mL) was then added dropwise over 10 h using a syringe pump. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 120 °C for 3 h. The reaction mixture was then allowed to cool down to rt, filtered over celite (EtOAc washings), and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give a black oil. Purification by flash column chromatography over silica gel (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 40:60) led to the desired product **142** as a pale yellow oil (4 mg, 0.014 mmol, 5% yield).

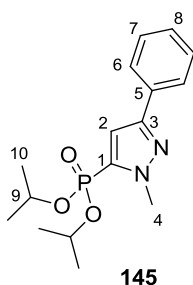
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.48 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7.90 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4.78-4.67 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 4.07 (s, 3H, H<sub>4</sub>), 3.93 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 1.39 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H, H<sub>8</sub>), 1.23 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H, H<sub>8</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 142.2 (CH, C<sub>5</sub>), 136.4 (CH, d, *J* = 16 Hz, C<sub>3</sub>), 130.6 (C, d, *J* = 164 Hz, C<sub>1</sub>), 122.8 (C, d, *J* = 19 Hz, C<sub>2</sub>), 72.4 (2xCH, d, *J* = 5 Hz, C<sub>7</sub>), 62.0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 39.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 24.2 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 4 Hz, C<sub>8</sub>), 23.8 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 5 Hz, C<sub>8</sub>).

**IR (in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** 3009, 2986, 1680, 1510, 1388, 1225, 1104, 964, 887.

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>PNa: 326.12401. Found: 326.12400.

### Diisopropyl (1-methyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)phosphonate (**145**)



In a pressure vial were weighted pyrazole **24** (50 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (9 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv), KOAc (40 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (66 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv), powdered 4Å MS (50 mg) and BPhen (13 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv). The vial was sealed with a teflon-lined cap, flushed with argon, and dry toluene was added (0.8 mL), followed by PhBr (43 mL, 0.40 mmol, 2.0 equiv). The reaction mixture was then stirred at 160 °C for 24 h. The resulting black suspension was filtered over celite (EtOAc washings), and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give a black oil. Quantitative <sup>1</sup>H NMR analysis of this crude product using CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> as an internal standard showed that the desired product **145** was formed in 47% yield.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.81–7.77 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 7.45–7.37 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 7.35–7.29 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 7.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 4.83–4.71 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 4.12 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H, H<sub>4</sub>), 1.40 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, H<sub>10</sub>), 1.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, H<sub>10</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 150.4 (C, d, *J* = 17 Hz, C<sub>3</sub>), 133.8 (C, d, *J* = 215 Hz, C<sub>1</sub>), 132.5 (C, C<sub>5</sub>), 128.7 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 128.0 (CH, C<sub>8</sub>), 125.6 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 111.9 (CH, d, *J* = 19 Hz, C<sub>2</sub>), 71.9 (2xCH, d, *J* = 5 Hz, C<sub>9</sub>), 39.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 24.1 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 4 Hz, C<sub>10</sub>), 23.8 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 5 Hz, C<sub>10</sub>).



CHAPITRE



**Synthèse de Fluoropyridazines par  
Réactions de Cycloadditions  
[2+1]/[3+2] Séquentielles**



# 1. Activité biologique, Structure, Synthèse et Réactivité des Pyridazines

Les pyridazines sont des hétérocycles aromatiques à six chaînons comportant deux atomes d'azotes adjacents. Elles appartiennent donc à la famille des diazines (*i.e.* cycles aromatiques à 6 chaînons contenant quatre atomes de carbones et deux atomes d'azotes), au même titre que les pyrimidines et les pyrazines. Bien que largement moins représentées dans tous leurs aspects (présence dans les produits biologiquement actifs, méthodes de synthèse...) que beaucoup d'autres hétérocycles, les pyridazines ont néanmoins fait l'objet de nombreuses revues et livres, et seul un bref résumé de ceux-ci sera présenté ici. Sauf indication contraire, toutes les informations présentées dans cette partie sont issues de ces revues.<sup>130,131</sup>

## 1.1. Activité biologique

De la même façon que pour les pyrazoles, le noyau pyridazine n'est que rarement rencontré dans des produits d'origine biologique, et presque exclusivement sous sa forme saturée.<sup>132</sup> Ainsi, les monoamycines sont des composés antibactériens et antifongiques isolés en 1959 de la bactérie *Streptomyces jameicensis*.<sup>133</sup> Ils représentent la première famille de produit naturels isolés contenant un cycle hexahydropyridazine, bien que ce ne soit qu'en 1971 que leur structure fût élucidée (Schéma 1).<sup>134</sup> Depuis, de nombreux autres acides aminés contenant ce motif ou son analogue partiellement insaturé, tel que la monoxine X, les luzopeptines ou les antrimycines, ont été isolés.<sup>135</sup> Ils possèdent tous une activité antibiotique, et ont tous été isolés de souches bactériennes appartenant à la famille *Streptomyces*.

---

<sup>130</sup> Cabal, M.-P. Six-Membered Heterocycles: 1,2-, 1,3- and 1,4-Diazines and Related Systems. In *Modern Heterocyclic Chemistry, Vol. 2*; Alvarez- Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2011**, pp 1683-1776.

<sup>131</sup> Maes, B. U. W.; Lemièrre, G. L. F. Pyridazines and their Benzo Derivatives. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 8*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K. Eds.; Elsevier Ltd.: Antwerp, **2008**, pp 1-116.

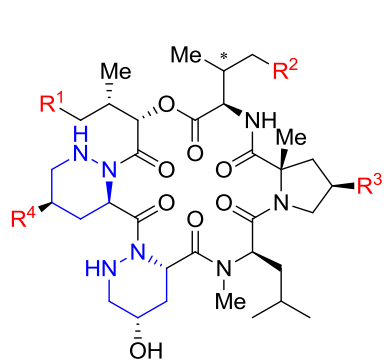
<sup>132</sup> Pour une revue récente sur ce sujet, voir: Blair, L. M.; Sperry, J. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 794.

<sup>133</sup> Hassall, C. H.; Magnus, K. E. *Nature*, **1959**, *184*, 1223.

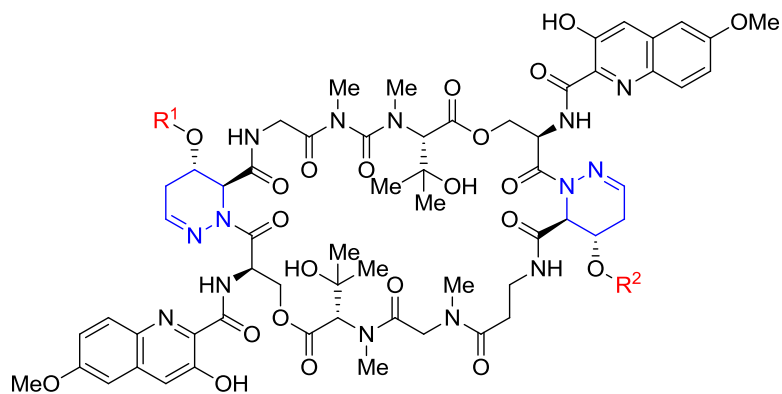
<sup>134</sup> Hassall, C. H.; Bevan, K.; Davies, J. S.; Morton R. B.; Phillips, D. A. S. *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 514. b) Hassall, C. H.; Ogihara Y.; Thomas, W. A. *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 522. c) Hassall, C. H.; Morton, R. B.; Ogihara Y.; Phillips, D. A. S. *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 526.

<sup>135</sup> Pour une revue spécialisée, voir: Oelke, A. J.; France, D. J.; Hofmann, T.; Wuitschik, G.; Ley, S. V. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1445.

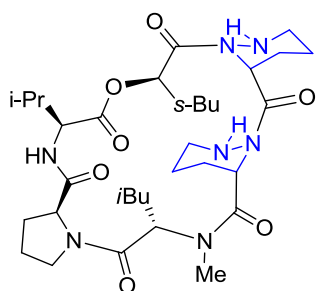




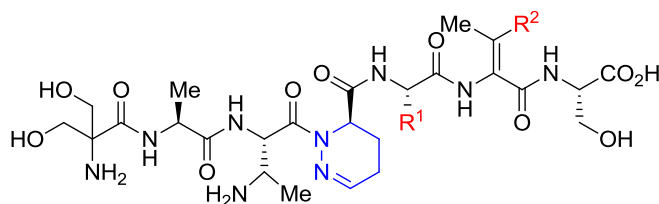
**Monoamycine A-I:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, Me  
R<sup>4</sup> = H, Cl



**Luzopeptine A-C:** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, Ac



**Monoxine X**



**Antrimycines A-D:** R<sup>1</sup> = Me, Et, *n*-Pr, *i*-Bu; R<sup>2</sup> = Me, Et

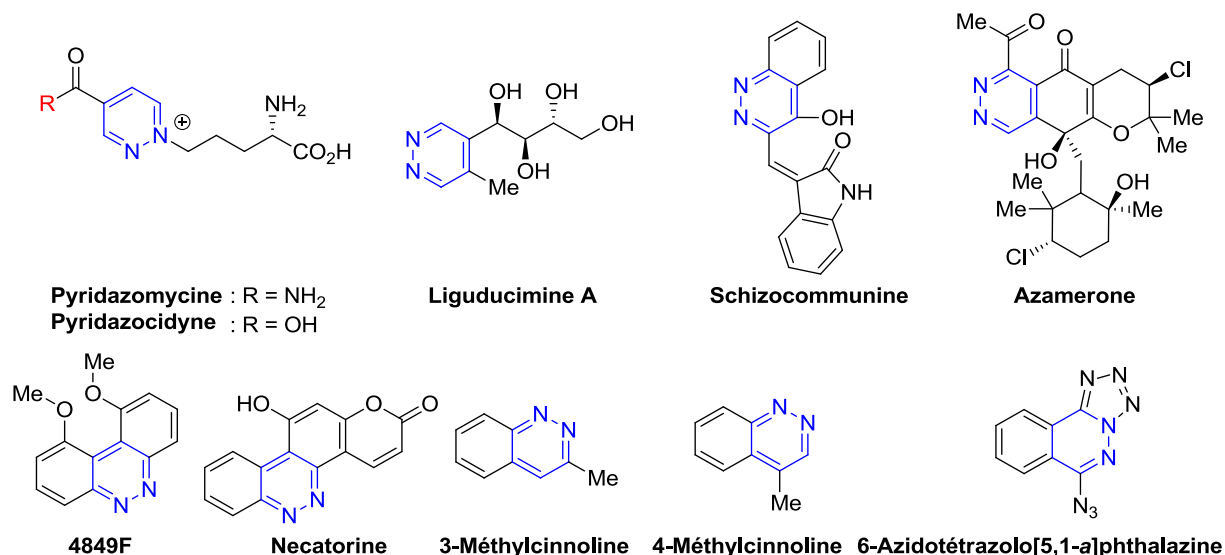
### Schéma 1

En revanche, le noyau pyridazine dans sa version entièrement insaturé n'est retrouvé que dans neuf produits d'origine biologique (Schéma 2). Ils présentent des provenances et des activités biologiques beaucoup plus variées que leurs analogues saturés. Par exemple, la pyridazomycine est extraite de bactéries *Streptomyces* et possède de puissantes propriétés antifongiques,<sup>136</sup> tandis que la schizocommunine a été isolée d'une culture de *Schizophyllum commune*, une moisissure extraite de bronches de patients atteints de mycose pulmonaire.<sup>137</sup> Cette molécule possède une activité cytotoxique vis-à-vis de lignées de cellules cancéreuses chez le rat. La necatorine est quant à elle extraite du champignon *Lactarius Necator* et est responsable de sa non-comestibilité de par ses propriétés mutagènes.<sup>138</sup>

<sup>136</sup> Grote, R.; Chen, Y.; Zeeck, A. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 595.

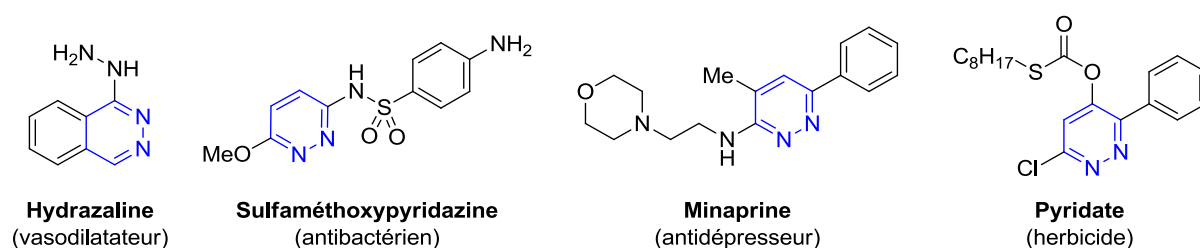
<sup>137</sup> Hosoe, T.; Nozawa, K.; Kawahara, N.; Fukushima, K.; Nishimura, K.; Miyaji, M.; Kawai, K. *Mycopathologia* **1999**, *146*, 9.

<sup>138</sup> Suortti, T.; von Wright, A.; Koskinen, A. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 2873.



**Schéma 2**

Les pyridazines ont longtemps été considérées comme des hétérocycles à éviter par les chimistes médicaux et les agrochimistes, de par la toxicité potentielle du motif hydrazine présent dans le noyau pyridazine, et de par le fait que ce motif a longtemps été considéré comme inexistant dans la nature et donc comme n'étant pas un pharmacophore intéressant. Ainsi, ces hétérocycles sont considérablement moins représentés dans les produits non naturels biologiquement actifs que la plupart des autres hétérocycles, et peu de molécules contenant le motif pyridazine ont été commercialisées. L'hydrazaline (vasodilatateur), la sulfaméthoxypyridazine (antibactérien), la minaprine (antidépresseur) et le pyridate (herbicide) sont couramment cités comme exemples "historiques" (Schéma 3).



**Schéma 3**

Cependant, depuis leur découverte dans certains produits naturels et à la lumière des activités biologiques variées que ces produits manifestent, un intérêt considérablement plus marqué pour le motif pyridazine est apparu en l'espace des dix dernières années.<sup>139</sup> Notamment, deux

<sup>139</sup> Wermuth, C. G. *Med. Chem. Commun.* **2011**, 2, 935.

études provenant des laboratoires GlaxoSmithKline<sup>140</sup> et AstraZeneca<sup>141</sup> ont récemment mis en évidence les excellentes performances des composés comportant un motif pyridazine dans des tests dits de "développabilité". Ces tests visent à évaluer les risques potentiels qu'une molécule-médicament échoue dans les tests cliniques en phases finales de développement.<sup>142</sup> Ces tests considèrent, entre autres, les propriétés pharmaco-cinétiques et pharmacodynamiques des molécules examinées, ce qui inclut notamment leur solubilité en milieu aqueux, leur taux de fixation avec l'albumine sérique, et leur taux d'inhibition des cytochromes P450.

## 1.2. Structure et propriétés physico-chimiques

La pyridazine est une molécule plane de géométrie hexagonale légèrement déformée. Elle est de caractère aromatique, bien que son énergie de résonance (100 kJ/mol) soit significativement plus basse que celle du benzène (150 kJ/mol) ou de la pyridine (117 kJ/mol). Les longueurs de liaisons du cycle reflètent une alternance entre liaisons à caractère simple et caractère double (Schéma 4).

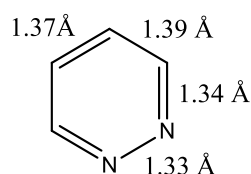


Schéma 4

Du fait de la présence des deux atomes d'azote  $sp^2$ , il s'agit d'une molécule fortement  $\pi$ -déficiente et de faible basicité ( $pK_a = 2.3$  pour la forme protonée).

## 1.3. Principales méthodes de synthèse

Les premières synthèses de pyridazines ont été rapportées en 1886 par Emil Fisher. Cependant, de façon corollaire au peu d'intérêt exprimé par les chimistes médicaux pour le motif pyridazine, sa synthèse et sa réactivité n'ont pas attiré beaucoup d'attention jusqu'aux années 1950. De nombreuses méthodes existent néanmoins pour leur synthèse, parmi

<sup>140</sup> Ritchie, T. J.; Macdonald, S. J. F.; Peace, S.; Pickett, S. D.; Luscombe, C. N. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 1062.

<sup>141</sup> Leach, A. G.; Kidley, N. J. *J. Chem. Inf. Model.*, **2011**, *51*, 1048.

<sup>142</sup> Han, C.; Wang, B. Factors that Impact the Developability of Drug Candidates-An Overview. In *Drug Delivery: Principles and Applications*. Whang, B.; Siahaan, T. J.; Soltero, R. A., Eds.; Wiley-VCH: Hoboken, **2005**, pp 1-14.

lesquelles nous pouvons notamment distinguer: 1) La condensation de l'hydrazine **L2-2** sur des composés de type 1,4-dicarbonylés **L2-3** (Voie a); 2) La condensation des hydrazones **L2-4** ou des hydrazides **L2-4'** possédant un groupe méthylène activé sur des composés de type 1,2-dicarbonylés **L2-5** (Voie b); 3) La réaction de Diels-Alder/rétro Diels-Alder entre des 1,2,4,5-tétrazines **L2-6** et des alcènes ou des alcynes **L2-7** (Voie c); 4) La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre des dipôles de type diazo **L2-8** et des cyclopropènes **L2-9** (Voie d) (Schéma 5). Bien que cette dernière voie de synthèse soit anecdotique en termes de généralité comparée aux autres méthodes présentées dans cette partie, nous avons choisi de la présenter en détail de par sa place centrale dans nos travaux.

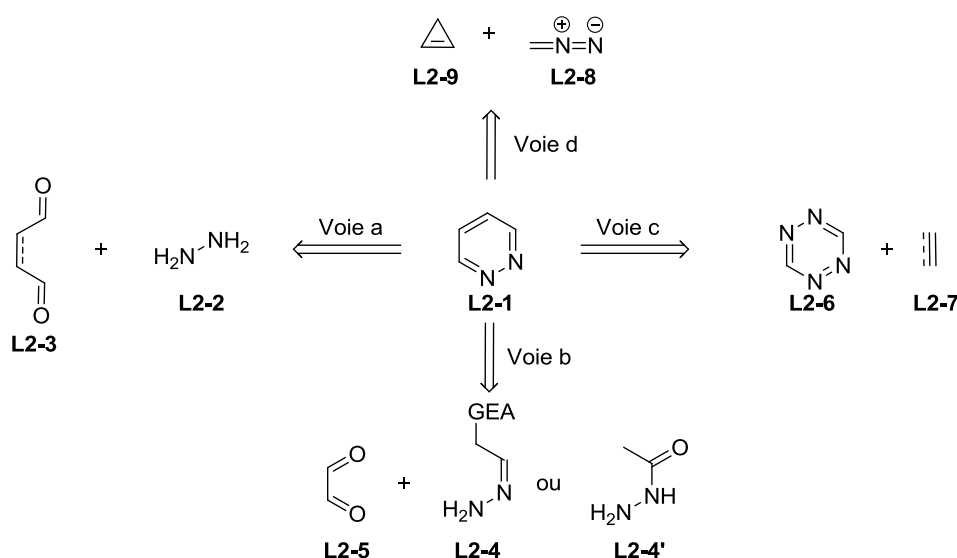


Schéma 5

### 1.3.1. Condensation d'hydrazine sur des composés de type 1,4-dicarbonylés (Voie a)

La condensation de l'hydrazine sur des chaînes carbonées à quatre chaînons possédant deux centres électrophiles en position 1,4 est la méthode la plus couramment utilisée pour accéder au motif pyridazine. Typiquement, la condensation de l'hydrazine sur les 1,4-dicétones insaturées **L2-9** de configuration (*E*) ou (*Z*) fournit les pyridazines **L2-10** avec de bons rendements et dans des conditions douces (Schéma 6, éq 1). Lorsque des 1,4-dicétones saturées **L2-11** sont utilisées, les dihydropyridazines **L2-12** sont obtenues (Schéma 6, éq 2). Celles-ci sont généralement instables et peuvent être réoxydées spontanément par l'oxygène atmosphérique. Alternativement, de nombreux autres oxydants tels que  $\text{Br}_2/\text{AcOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{KMnO}_4$  ou la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) sont utilisés.

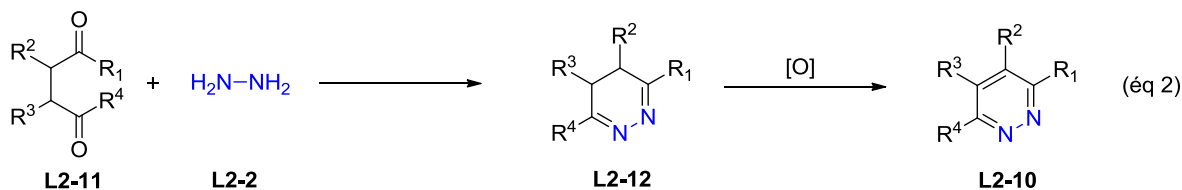
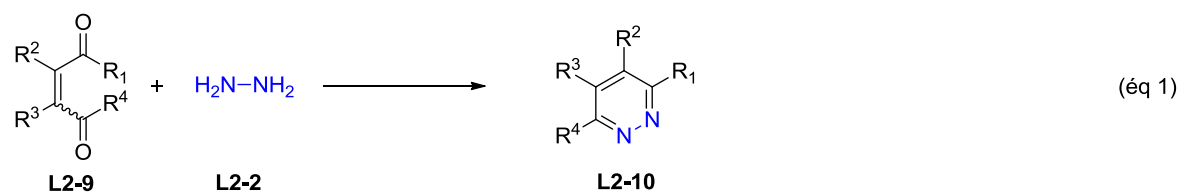


Schéma 6

Les anhydrides maléïques **L2-11** ainsi que les acides 4-oxo-carboxyliques **L2-14** réagissent de façon similaire aux 1,4-dicétones, ce qui mène respectivement aux pyridazinones **L2-12** et **L2-15**. Ces composés peuvent ensuite être halogénés par  $\text{POCl}_3$  ou  $\text{POBr}_3$  pour donner les halogépyridazines **L2-13** ou **L2-16** (Schéma 7).

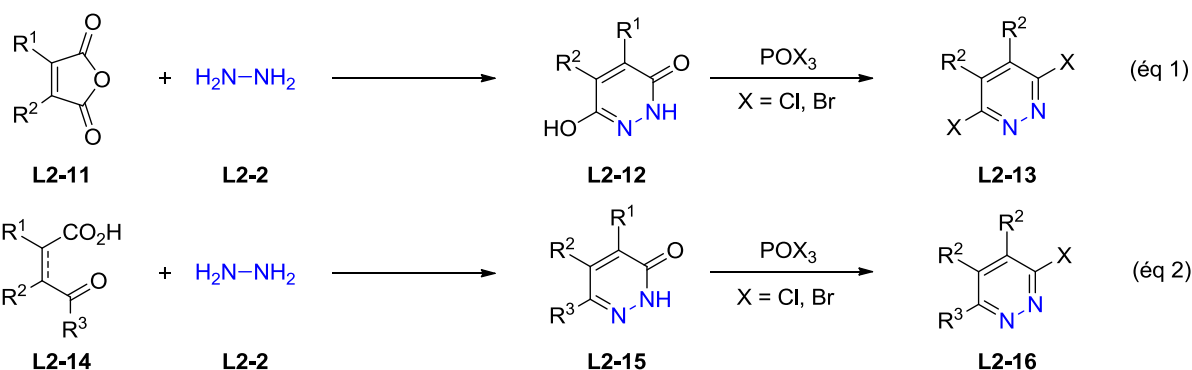


Schéma 7

Ces méthodes sont très générales lorsque des substituants alkyle, aryle ou hétéroaryle sont présents sur les chaînes carbonées. La présence de groupements électrophiles est mal tolérée et mène généralement à des mélanges.

### 1.3.2. Condensation d'hydrazones ou d'hydrazides possédant un groupe méthylène activé sur des composés 1,2-dicarbonylés (Voie b)

Les pyridazines **L2-19** et **L2-21** possédant un groupement électro-attracteur (GEA) en position C4/C5 peuvent être synthétisées par condensation des hydrazones **L2-18** ou des hydrazides **L2-20** sur des 1,2-dicarbonyles **L2-17**, tels que le glyoxal, des  $\alpha$ -cétoaldéhydes ou des  $\alpha$ -dicétones (Schéma 8).

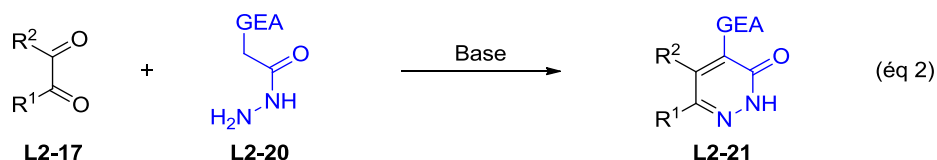
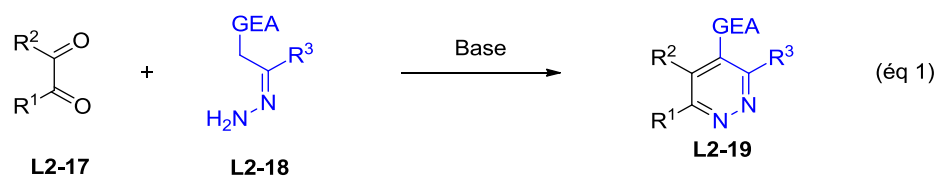


Schéma 8

Cette voie de synthèse est particulièrement efficace dans la mesure où les deux substrats de départ sont aisément accessibles. Elle nécessite néanmoins l'utilisation de composés 1,2-dicarbonylés symétriques, ou dont le caractère électrophile des centres carbonés est fortement différencié, afin d'éviter la formation de mélanges de régioisomères.

### 1.3.3. Réaction de Diels-Alder/rétro Diels-Alder à partir de 1,2,4,5-tétrazines (Voie c)

La réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse entre une 1,2,4,5-tétrazine **L2-22** et un alcyne **L2-23**, suivie d'une réaction de rétro Diels-Alder pour libérer de l'azote, constitue une voie d'accès majeure aux pyridazines (Schéma 9, éq 1). Cette réaction étant sous contrôle LUMO<sub>diène</sub>/HOMO<sub>diénophile</sub>, elle est favorisée par la présence de groupements électro-attracteurs sur la tétrazine, et par la présence de groupements électro-donneurs sur l'alcyne. Les alcènes **L2-26** sont également utilisables en tant que diénophiles, et mènent aux dihydropyridazines **L2-28** (Schéma 9, éq 2).

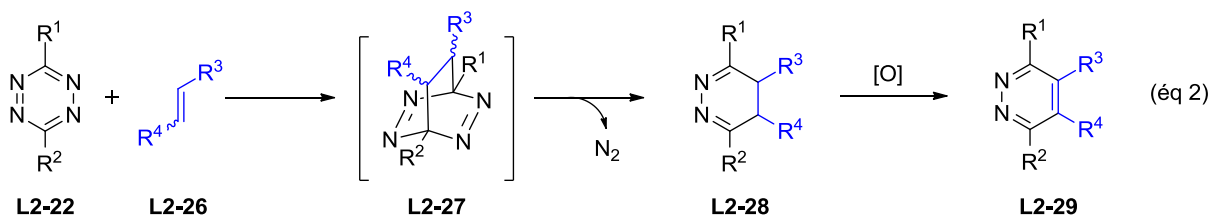
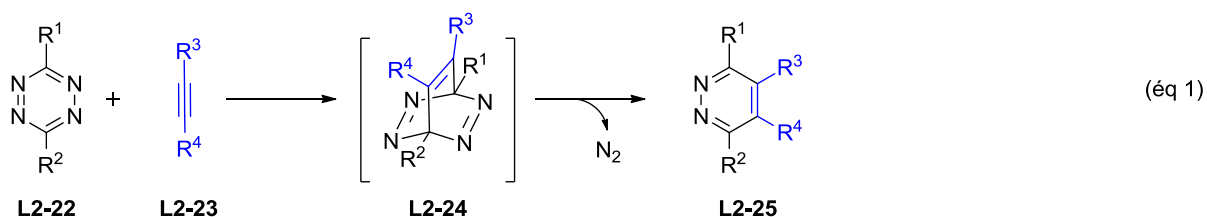
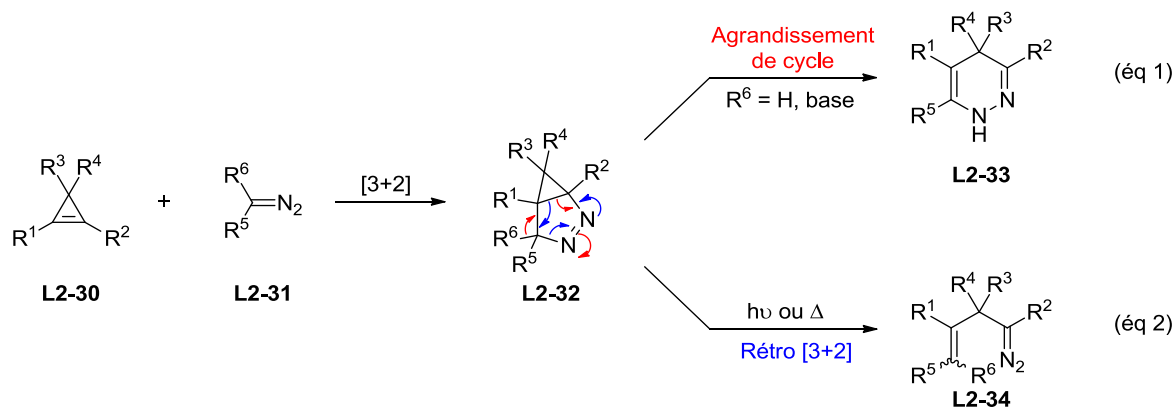


Schéma 9

Ces réactions restent néanmoins fortement limitées dans leur champ d'application par les contraintes électroniques requises d'une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse (diène pauvre en électrons, diénophile riche en électrons).

### 1.3.4. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire (Voie d)

De par leur tension de cycle particulièrement élevée, les cyclopropènes **L2-30** sont généralement d'excellents substrats dans toutes les réactions permettant de relâcher cette tension.<sup>143</sup> Parmi celles-ci, nous retrouvons les cycloadditions 1,3-dipolaires avec les composés diazo **L2-31**,<sup>144</sup> qui aboutissent à des cyclopropano[*c*]- $\Delta^1$ -pyrazolines **L2-32** (Schéma 10). Ces composés conservent une tension de cycle importante et sont donc également sujets à de multiples réarrangements. Leur stabilité est essentiellement dépendante de la nature des substituants  $R^5$  et  $R^6$  du composé diazo **L2-31**. Ainsi, lorsque  $R^6$  ou  $R^5 = H$ , un agrandissement de cycle peut avoir lieu pour donner la dihydropyridazine **L2-33**, qui peut éventuellement être aromatisée en fonction la nature de  $R^3$  et  $R^4$  (Schéma 10, éq 1). Cet agrandissement de cycle est en compétition avec une réaction de type rétro-[3+2], menant aux composés diazo **L2-34** (Schéma 10, éq 2). L'agrandissement de cycle est favorisé par la présence d'une base, tandis que la rétro-cycloaddition est facilitée par une activation thermique ou photochimique.<sup>145</sup>



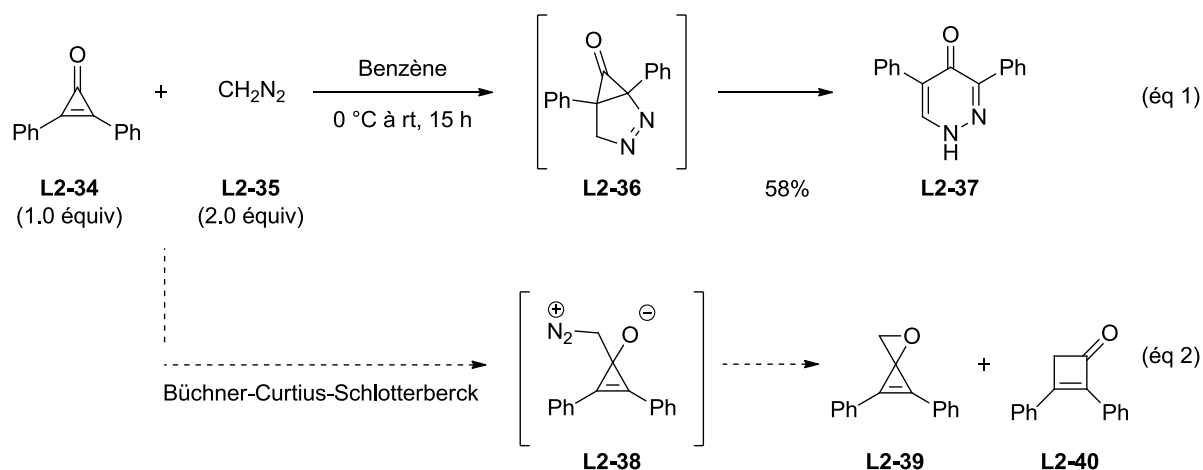
<sup>143</sup> Pour une revue récente sur la synthèse et la réactivité des cyclopropènes, voir: Rubin, M.; Rubina, M.; Gervorgyan, V. *Synthesis* **2006**, 1221.

<sup>144</sup> Pour les seules revues sur les réactions de cycloaddition dipolaire des cyclopropènes ainsi que le réarrangement des adduits correspondants, voir: a) Deem, M. L. *Synthesis* **1972**, 675. b) Deem, M. L. *Synthesis* **1982**, 701.

<sup>145</sup> a) Aue, D. H.; Helwig, G. S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 721. b) Aue, D. H.; Lorens, R. B.; Helwig, G. S. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1202.

Ces deux réactions de réarrangement des cyclopropano[*c*]- $\Delta^1$ -pyrazolines sont favorisées lorsque le groupement R<sup>5</sup> est électro-attracteur, et l'intermédiaire pyrazoline **L2-32** n'a jamais été observé dans ce cas, à une exception près. En l'absence d'un tel groupement, les pyrazolines **L2-32** peuvent être suffisamment stables pour permettre leur isolement, bien qu'un simple catalyseur acide ou basique soit en général suffisant pour déclencher leur réarrangement. Au contraire, lorsque les groupements R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> sont différents de H, les pyrazolines **L2-32** sont assez stables, et un chauffage prolongé ou une irradiation UV sont alors nécessaires pour entraîner la dégradation de **L2-32**. Ces derniers réarrangements n'aboutissent généralement pas aux pyridazines, et ils ne seront donc pas traités ici.<sup>146</sup>

Le premier exemple de cette séquence de cycloaddition/agrandissement a été rapporté en 1965 par Breslow *et al.* dans le cadre de leurs travaux sur la réactivité de la cyclopropénone **L2-34** (Schéma 11, éq 1).<sup>147</sup> Notons que ce résultat n'était pas celui prévu par les auteurs, ceux-ci semblant s'attendre à l'addition du diazométhane **L2-35** sur le groupement cétone de **L2-34** selon une réaction du type Büchner-Curtius-Schlotterberck (Schéma 11, éq 2).



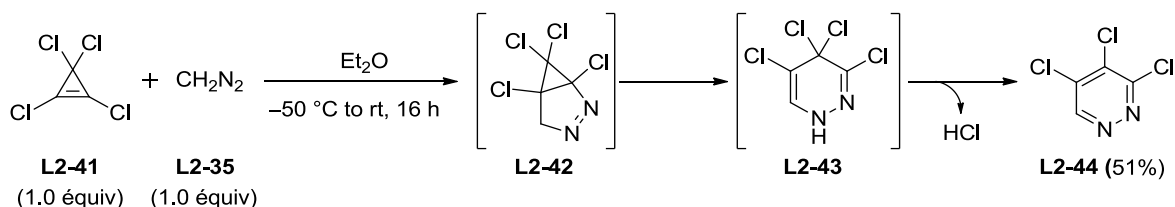
**Schéma 11**

<sup>146</sup> Pour ces exemples particuliers, voir: a) Pyron, R. S.; Jones, W. M. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 4048. b) Franck-Neumann, M.; Buchecker, C. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *31*, 2659. c) Dehmlow, E. W.; Ud-Din, N. *J. Chem. Res. (S)* **1978**, 40. d) Regitz, M.; Welter, W.; Hartmann, A. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2509. e) Heydt, H.; Busch, K.-H.; Regitz, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 590. f) Guiborel, C.; Danion-Bougot, R.; Danion, D.; Carrié, R. *Tetrahedron Lett.* 1981, *22*, 441. g) Padwa, A.; Kumagai, T.; Tohidi, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1834. h) Maier, G.; Wolf, B. *Synthesis* **1985**, 871. i) Heydt, H.; Breiner, H. W.; Hell, V.; Regitz, M. *Z. Naturforsch. B* **1987**, *42*, 210. j) Tomilov, Y. V.; Shulishov, E. V. Nefedov, O. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1991**, 1057. k) Kuznetsov, M. A.; Kuchuk, I. D.; Gindin, V. A. *Zh. Obshch. Khim.* **1993**, *63*, 1627. l) Kuznetsov, M. A.; Kuchuk, I. D. *Russ. J. Org. Chem.* **1997**, *33*, 1543.

<sup>147</sup> Breslow, R.; Eicher, T.; Krebs, A.; Peterson, R. A.; Posner, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1320.

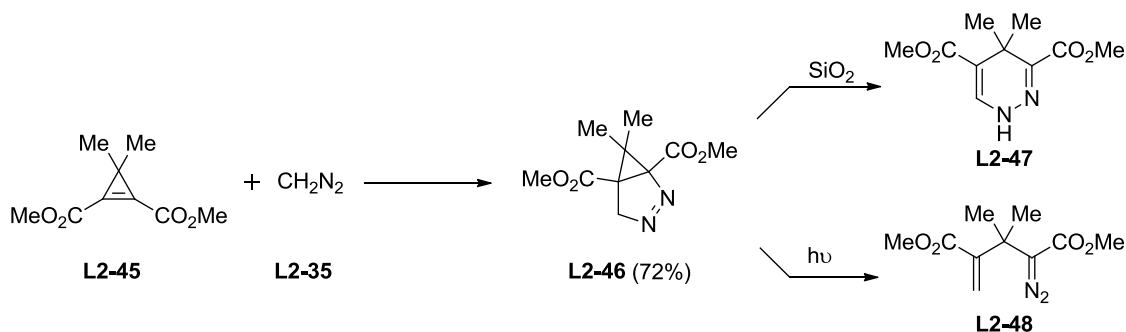


A la suite de cette publication initiale, cette réaction est passée pratiquement inaperçue dans les dix années qui suivirent, et seuls quelques exemples isolés ont été rapportés dans la bibliographie. Ainsi, Cohen décrit en 1967 la cycloaddition du diazométhane sur le tétrachlorocyclopropène **L2-41**, ainsi que la "cristallisation explosive" du milieu réactionnel lors de sa concentration, celle-ci aboutissant à la pyridazine **L2-44** (Schéma 12).<sup>148,149</sup>



**Schéma 12**

L'instabilité des cyclopropano[*c*]- $\Delta^1$ -pyrazolines intermédiaires est à nouveau documentée en 1969, où il est décrit que l'isolement de l'intermédiaire **L2-46** nécessite une recristallisation à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (Schéma 13). Bien qu'aucun autre rendement ou détails expérimentaux ne soient fournis, les auteurs précisent qu'un simple traitement de **L2-46** par de la silice entraîne la formation de la dihydropyridazine **L2-47**, tandis que son exposition à la lumière ultra-violette entraîne la formation d'un produit diazo, dont la structure supposée est **L2-48**.<sup>150</sup>



**Schéma 13**

Ce n'est qu'avec les travaux de Aue *et al.* que les paramètres régissant la réactivité des cyclopropènes ainsi que la stabilité des pyrazolines intermédiaires commencèrent à être compris (Schéma 14).<sup>151</sup> Dans cette étude, les auteurs examinèrent la cycloaddition du cyclopropène **L2-49** avec le diazométhane **L2-35** (Schéma 14, éq 1) et le diazoacétate de

<sup>148</sup> Pour le rapport initial, voir: Cohen, H. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, *4*, 130.

<sup>149</sup> Pour une réaction très similaire, rapportée 11 ans plus tard, voir: Dehmlow, E. W.; Ud-Din, N. *J. Chem. Res. (S)* **1978**, 40.

<sup>150</sup> Franck-Neumann, M.; Buchecker, C. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *31*, 2659.

<sup>151</sup> a) Aue, D. H.; Helwig, G. S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 721. b) Aue, D. H.; Lorens, R. B.; Helwig, G. S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1202.

méthyle **L2-51** (Schéma 14, éq 2 et 3). Ainsi, dans le cas du diazométhane **L2-35**, la pyrazoline correspondante **L2-50** est suffisamment stable pour être isolée par distillation (Schéma 14, éq 1), tandis que lorsque le diazoacétate de méthyle **L2-51** est utilisé, la pyrazoline **L2-52** se réarrange spontanément pour mener à la dihydropyridazine **L2-53** (Schéma 14, éq 2), et au composé diazo **L2-54**. Ce dernier composé **L2-54** réagit ensuite avec un autre équivalent de cyclopropène **L2-49** pour mener à la pyrazoline **L2-55** (Schéma 14, éq 3). Ce résultat met en évidence l'importance cruciale de l'acidité du proton situé en  $\alpha$  de la jonction de cycle.

Tout en gardant à l'esprit que les conditions réactionnelles ne sont pas identiques, notons le temps de réaction considérablement plus long nécessaire à l'accomplissement de la réaction lorsque le diazoacétate de méthyle **L2-51** est employé à la place du diazométhane **L2-35** (14 jours vs. 2 h). Notons également la configuration *cis* de la pyrazoline **L2-50** (Schéma 14, éq 1). Ces deux observations sont en accord avec une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire s'effectuant sous un contrôle orbitalaire HOMO<sub>dipôle</sub>/LUMO<sub>dipolarophile</sub>.

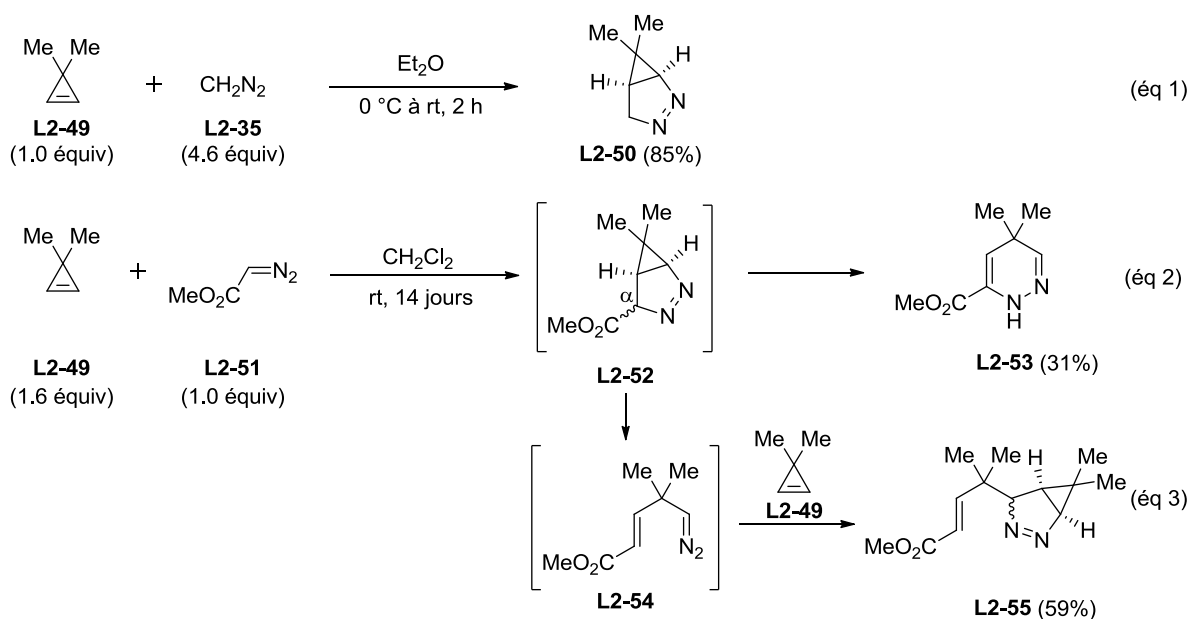
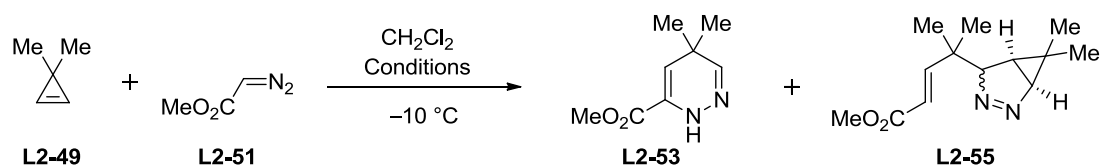


Schéma 14

Au vu de ces résultats, les auteurs étudièrent l'influence des conditions de la réaction sur le rapport entre la dihydropyridazine **L2-53** et la pyrazoline **L2-55** (Tableau 1). Il semblerait tout d'abord que le rapport **L2-49/L2-51** entre les produits de départ est corrélé au rapport **L2-53/L2-55** des produits d'arrivée. En effet, l'utilisation d'un excès de cyclopropène **L2-49** mène majoritairement à la pyrazoline **L2-55**, tandis que l'utilisation d'un excès de diazo **L2-51** mène majoritairement à la dihydropyridazine **L2-53** (Tableau 1, entrées 1–3). Les auteurs

suggèrent que cette différence est due à la nature basique du composé diazo **L2-51**. En effet, la formation de **L2-53** semble également être favorisée par un catalyseur acide ou basique, et l'utilisation de Et<sub>3</sub>N en quantité stœchiométrique permet même de l'obtenir exclusivement (Tableau 1, entrées 4–6).



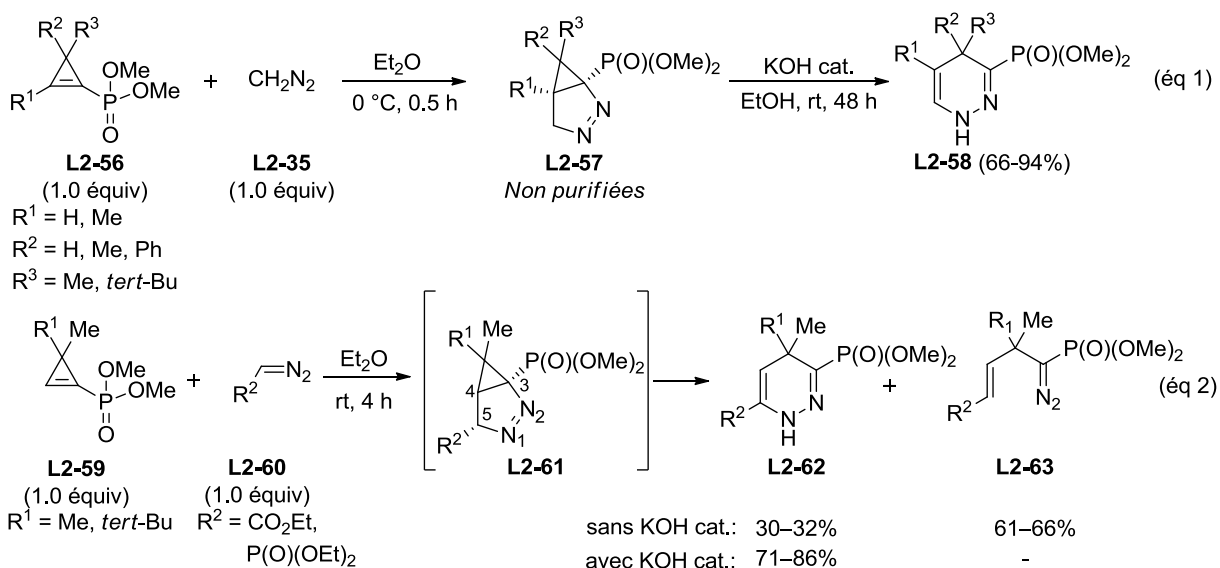
Entrée	Rapport L2-49/L2-51 <sup>a</sup>	Conditions	Rapport L2-53/L2-55 <sup>a</sup>
1	60:40	-	38:62
2	80:20	-	24:86
3	25:75	-	78:22
4	25:75	H <sup>+</sup> cat.	88:12
5	25:75	B <sup>-</sup> cat.	96:4
6	40:60	Et <sub>3</sub> N	>95:5

<sup>a</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H des bruts réactionnels

**Tableau 1**

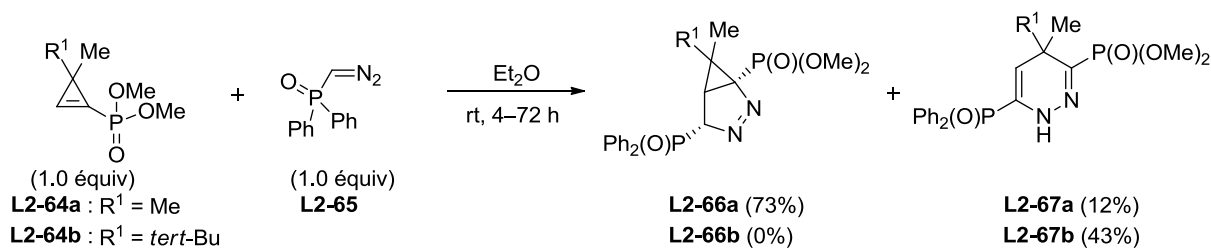
Dans le cadre de leurs études sur la synthèse et la réactivité des phosphonylcyclopropènes, Regitz *et al.* confirmèrent et complétèrent les observations faites par le groupe de Aue.<sup>152</sup> Ainsi, de la même façon que Aue *et al.*, les auteurs observèrent que les cyclopropanopyrazolines **L2-57** étaient suffisamment stables pour être observées à température ambiante en milieu neutre, mais que toutes tentatives de purification par chromatographie sur gel de silice ou par distillation aboutissaient à leur dégradation, et que la présence d'une base en quantité catalytique entraînait la formation des dihydropyridazines **L2-58** (Schéma 15, éq 1). Les auteurs constatèrent également la forte instabilité des pyrazolines **L2-61** portant un groupement électro-attracteur en position 5, celles-ci se réarrangeant majoritairement en composés diazo **L2-63** dans des conditions neutres, ou en dihydropyridazines **L2-62** en conditions basiques (Schéma 15, éq 2). Soulignons la régiosélectivité totale observée lors de ces réactions, celle-ci étant en accord avec les prédictions basées sur la théorie des orbitales frontières pour une réaction sous contrôle HOMO<sub>dipôle</sub>/LUMO<sub>dipolarophile</sub>. Au cours de la même étude, Regitz *et al.* établirent également la sélectivité *endo* de cette réaction en utilisant des composés diazo α,α-disubstitués, menant ainsi à des pyrazolines stables et aisément caractérisables (structures non montrées ici).

<sup>152</sup> a) Regitz, M.; Welter, W.; Hartmann, A. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2509. b) Heydt, H.; Busch, K.-H.; Regitz, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 590 c) Heydt, H.; Breiner, H. W.; Hell, V.; Regitz, M. *Z. Naturforsch. B* **1987**, *42*, 210.



### Schéma 15

Au cours de la même étude, les auteurs constatèrent également qu'à l'inverse de toutes les observations qui avaient été faites jusque là, la pyrazoline **L2-66a**, portant un groupement électro-attracteur  $-\text{P(O)Ph}_2$ , était suffisamment stable pour être isolée par recristallisation à  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  (Schéma 16). Néanmoins, les structures de ce type demeurent très instables, dans la mesure où une augmentation de l'encombrement stérique au sommet du cyclopropane, causée par le remplacement d'un groupement méthyle par un *tert*-butyle, suffit à entraîner le réarrangement spontané de la pyrazoline **L2-66b** en **L2-67b**.

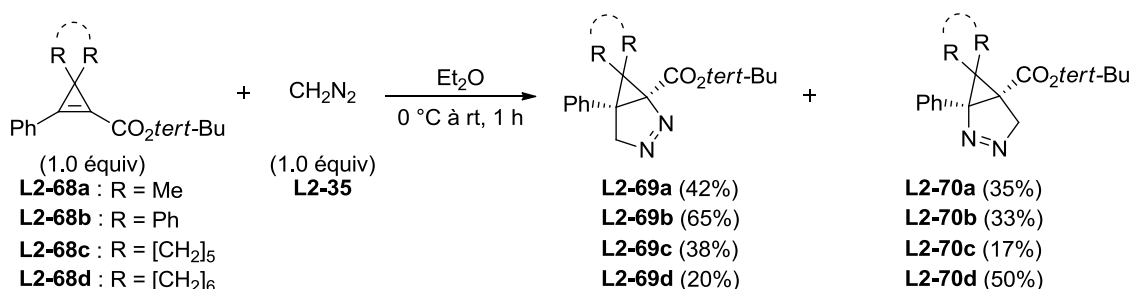


### Schéma 16

Des détails supplémentaires concernant l'influence des propriétés stéréoélectroniques des substituants du cyclopropène sur la régiosélectivité de la cycloaddition ont été apportés par Weyerstahl *et al.*<sup>153</sup> (Schéma 17). Il apparaît ainsi que lorsque le diazométhane **L2-35** est mis en présence du cyclopropène **L2-68a**, dont la double liaison est substituée par un phényle et un ester, un mélange de régioisomères **L2-69a/L2-70a** est obtenu dans un rapport quasi-statistique de 57:43. De façon très intéressante, la substitution au niveau du sommet du

<sup>153</sup> Norden, W.; Sander, V.; Weyerstahl, P. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3097.

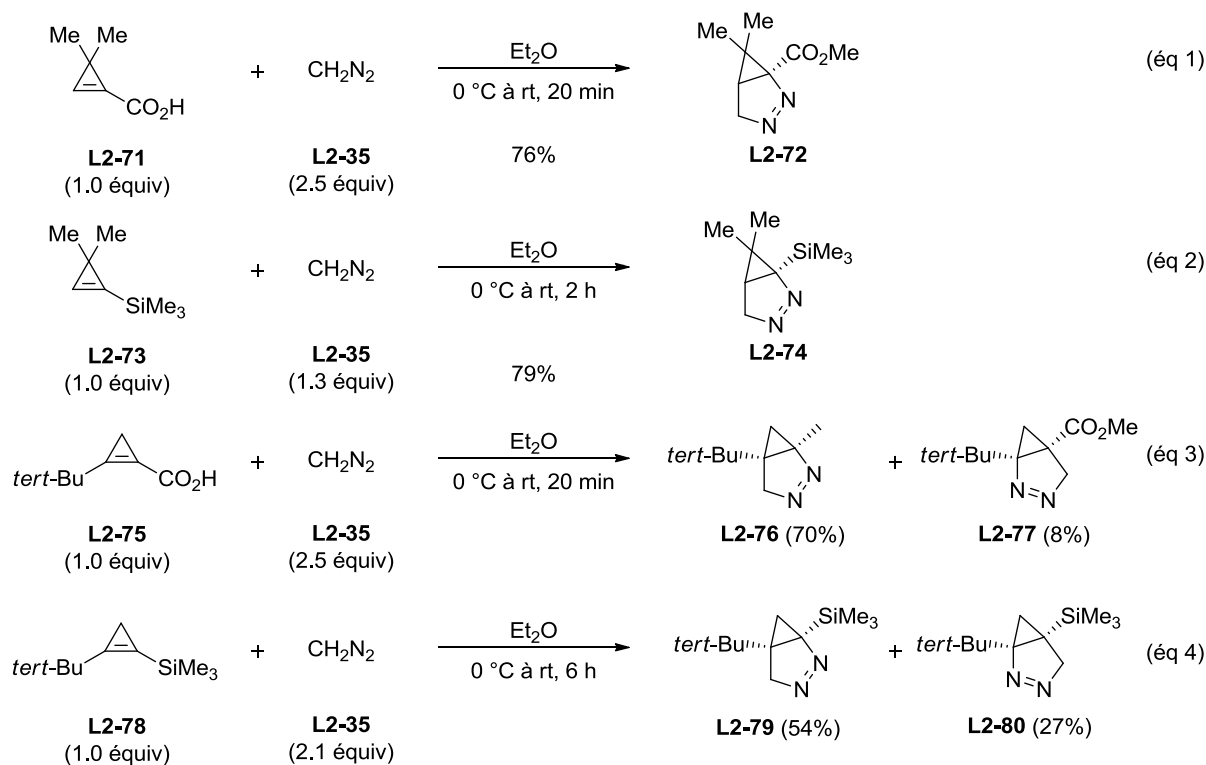
cyclopropène influence ce rapport de manière considérable. En effet, le remplacement des groupements méthyles par des phényles favorise la formation du régioisomère **L2-69b** par rapport à **L2-70b**, le rapport passant à 68:32. Bien que le rendement global chute, ce rapport reste constant lorsqu'une chaîne cyclique à 5 chaînons est présente au sommet du cyclopropène, menant ainsi aux pyrazolines **L2-69c/L2-70c**. A l'inverse, le rapport **L2-69d/L2-70d** passe à 29:71 dans le cas d'une chaîne cyclique à 6 chaînons.



**Schéma 17**

Le groupe de Baird a étudié l'effet des groupements présents sur la double liaison du cyclopropène sur la régiosélectivité de la cycloaddition (Schéma 18).<sup>154</sup> Ainsi, les cyclopropènes **L2-71** et **L2-73**, possédant une double liaison monosubstituée respectivement par un groupement -CO<sub>2</sub>H ou -SiMe<sub>3</sub>, mènent exclusivement aux pyrazolines **L2-72** et **L2-74** de même régioisomérisation (Schéma 18, éq 1 et 2). Dans le cas du cyclopropène **L2-75**, substitué par un groupement *tert*-Bu ainsi qu'un groupement -CO<sub>2</sub>H, la régiosélectivité de la cycloaddition avec CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> n'est plus totale, et un mélange de pyrazolines **L2-76/L2-77** est obtenu dans un rapport de 90:10 (Schéma 18, éq 3). Lorsque la double liaison du cyclopropène est peu différenciée électroniquement, comme c'est le cas pour **L2-78**, les pyrazolines **L2-79** et **L2-80** sont obtenues avec un rapport de 67:33 (Schéma 18, éq 4). Ces résultats suggèrent qu'en cas de double liaison fortement différenciée d'un point de vue électronique, la régiosélectivité est sous contrôle orbitalaire (Schéma 18, éq 3), tandis qu'en cas de double liaison faiblement différenciée d'un point de vue électronique, l'encombrement de la double liaison va jouer un rôle plus marqué ce qui va orienter la partie C-terminale du composé diazo vers la position la moins encombrée de la double liaison (Schéma 8, éq 4).

<sup>154</sup> Baird, M. S.; Hussain, H. H. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 215.



**Schéma 18**

Dans une étude plus focalisée sur la synthèse de pyridazines, Baird *et al.* ont observé que la cycloaddition du diazométhane **L2-35** sur les 1-bromo-2-alkyl-cyclopropènes **L2-81b-e** s'effectuait de manière peu régiosélective pour donner des mélanges de pyrazolines **L2-82b-e** et **L2-83b-e** (Schéma 19).<sup>155</sup> Ces pyrazolines se sont révélées isolables par chromatographie sur gel de silice, mais elles se réarrangent très rapidement dans le chloroforme pour mener aux pyridazines **L2-86a-f**, comme dans le cas des pyrazolines **L2-82a-f**, tandis que les régioisomères **L2-83b-e** mènent à des mélanges complexes. Bien que les rendements globaux en pyridazines **L2-86a-f** soient faibles, il s'agit là d'une des rares publications où des pyridazines ont été obtenues, par opposition à des dihydropyridazines.

<sup>155</sup> Al Dulayymi, A. R.; Baird, M. S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12897.

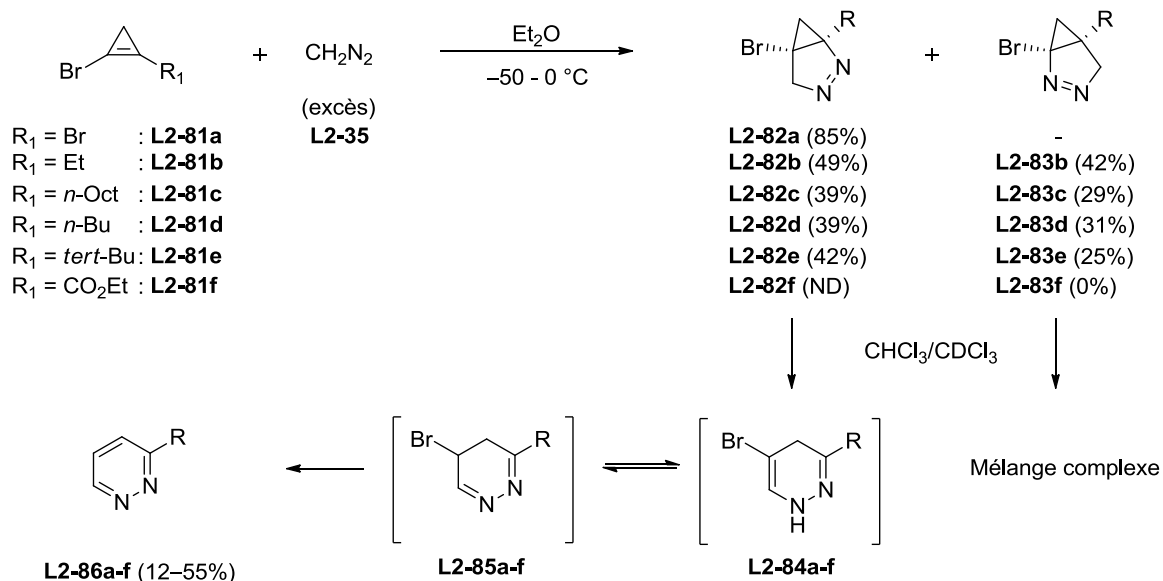


Schéma 19

Plus récemment, Razin *et al.* ont rapporté que les pyridazines **L2-90a-c** pouvaient être obtenues avec des rendements satisfaisants à partir des cyclopropènes **L2-87a-c** (Schéma 20).<sup>156</sup> Notons le très long temps de réaction nécessaire à la réaction dans le cas de ces cyclopropènes (de 14 à 20 jours), ainsi que la diastéroselectivité faciale observée lors de la cycloaddition.

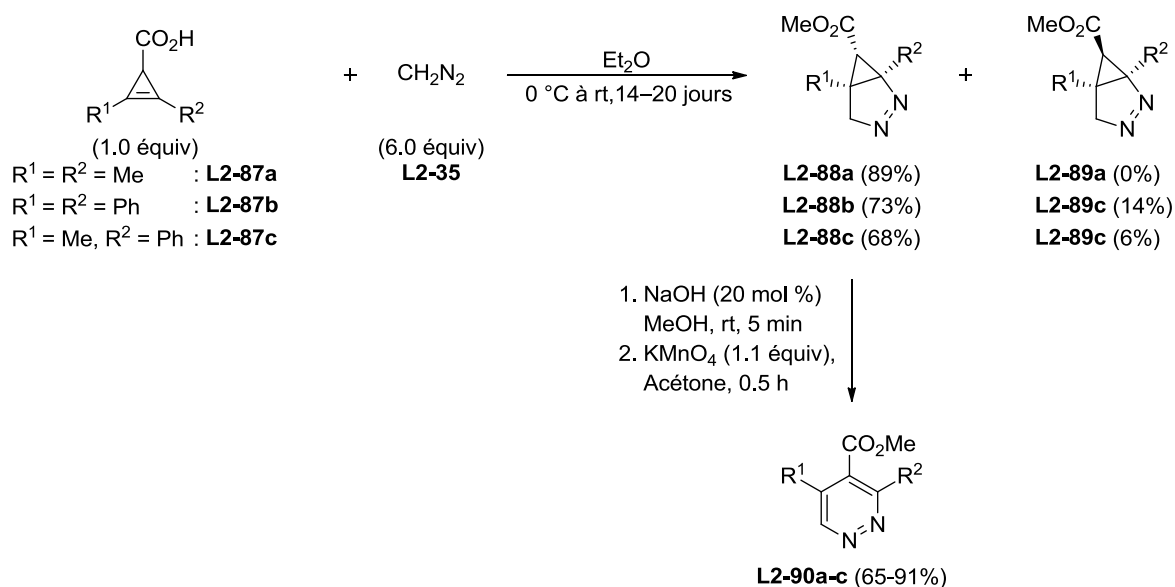


Schéma 20

Il apparaît ainsi que la synthèse de pyridazines par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre des cyclopropènes et des composés diazo est une stratégie qui a été relativement peu

<sup>156</sup> Razin, V. V.; Yakovlev, M. E.; Shataev, K. V.; Selivanov, S. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 1027.

exploitée, malgré sa découverte vieille de 50 ans. Les quelques études ayant été menées sur cette réaction ont néanmoins permis de mettre en lumière certains paramètres cruciaux gouvernant l'issue de la réaction. Ainsi, toutes les observations expérimentales indiquent que la cycloaddition procède sous contrôle orbitalaire  $\text{HOMO}_{\text{dipôle}}/\text{LUMO}_{\text{dipolarophile}}$ , elle est donc favorisée pour des cyclopropènes portant des groupements électro-attracteurs et pour des composés diazo portant des groupements électro-donneurs, et la régiosélectivité semble être majoritairement contrôlée par des facteurs orbitaux, en accord avec les prédictions basées sur la théorie des orbitales frontières. En ce qui concerne le réarrangement des cyclopropano[*c*]- $\Delta^1$ -pyrazolines intermédiaires, la présence d'une base permet généralement de favoriser l'agrandissement de cycle menant aux dihydropyridazines, tandis que des conditions neutres ainsi qu'une activation thermique ou photochimique favorisent une réaction de type rétro-[3+2] qui mène aux composés diazo correspondants.

## 1.4. Réactivité des pyridazines

### 1.4.1. Aperçu général de la réactivité

La réactivité des pyridazines est fortement influencée par la présence des deux atomes d'azote  $\text{sp}^2$  du cycle, et diffère fortement de celle du benzène. Ainsi, ce sont de mauvais substrats dans les réactions de  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ . A l'inverse, ce sont d'excellents substrats dans les réactions de  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  ou de métallation.

### 1.4.2. Réactivité vis-à-vis des électrophiles

#### 1.4.2.1. En position azotée

Les pyridazines se comportent généralement comme des amines tertiaires vis-à-vis des électrophiles. Ainsi, les agents alkylants forts comme MeI, les sels de trialkyloxoniums ou les  $\alpha$ -halogénocarbonyles mènent aux sels de pyridazinium d'alkyles **L2-92** et **L2-93** correspondants, tandis que le traitement par la *O*-mésitylsulfonylhydroxylamine et les peracides mènent respectivement aux *N*-aminopyridaziniums **L2-94** et aux pyridazines *N*-oxydes **L2-95** (Schéma 21). Ces réactions s'arrêtent généralement à la mono-fonctionnalisation, et leur régiosélectivité est essentiellement sous contrôle stérique dans le cas de pyridazines non symétriques.



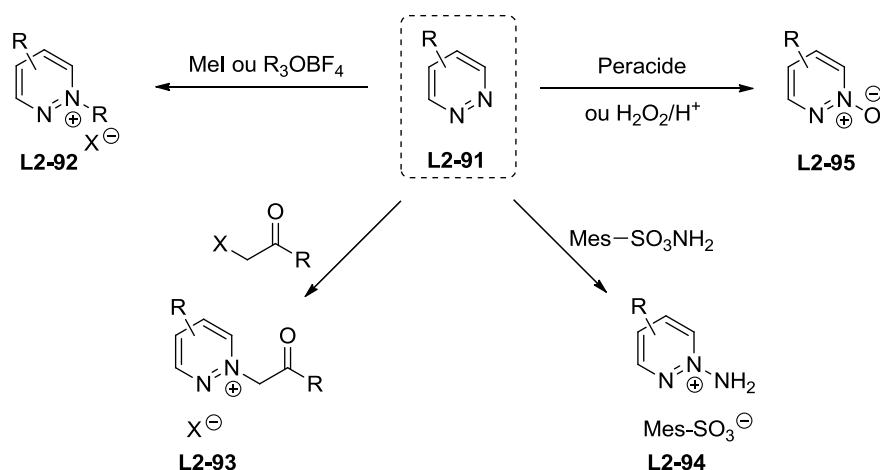


Schéma 21

#### 1.4.2.2. En position carbonée

Les attaques électrophiles en positions carbonées des pyridazines sont particulièrement difficiles, et ne procèdent qu'en présence de groupements électro-donneurs (GED) et dans des conditions drastiques. De par la dureté des conditions, ces réactions sont peu régiosélectives et mènent à des mélanges complexes lorsque plusieurs positions sont disponibles. Ainsi, la nitration des pyridazines avec des rendements acceptables requiert généralement l'emploi de pyridazines triplement activées **L2-95** (Schéma 22, éq 1), et un des seuls exemples de chloration directe du noyau pyridazine requiert un temps réactionnel prolongé à haute température en présence d'un agent chlorant fort (Schéma 22, éq 2).

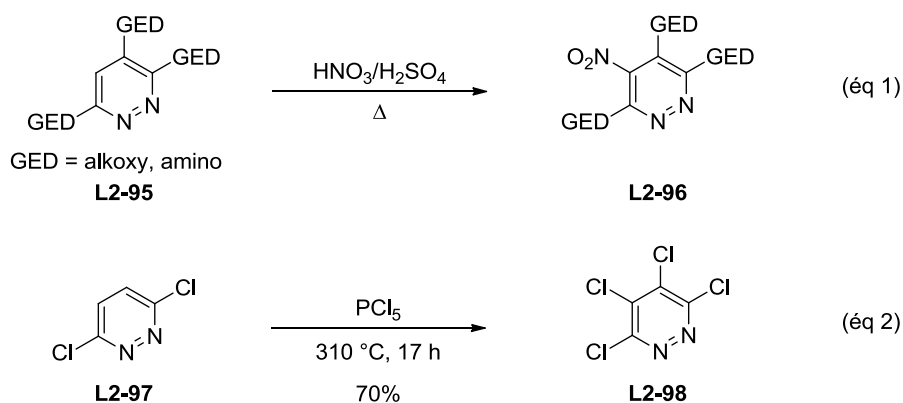


Schéma 22

### 1.4.3. Réactivité vis-à-vis des nucléophiles

#### 1.4.3.1. Alkylation et arylation directes par des composés organométalliques

Les composés organométalliques réagissent avec les pyridazines **L2-1** par attaque nucléophile de la position C3/C6 lorsque des organolithiens sont utilisés (Schéma 23, éq 1) et en position C4/C5 lorsque des organomagnésiens sont utilisés (Schéma 23, éq 2). L'hydrolyse des adduits organométalliques intermédiaires **L2-99** et **L2-101** mène directement aux pyridazines correspondantes **L2-100** et **L2-102** après réaromatisation par l'oxygène atmosphérique.

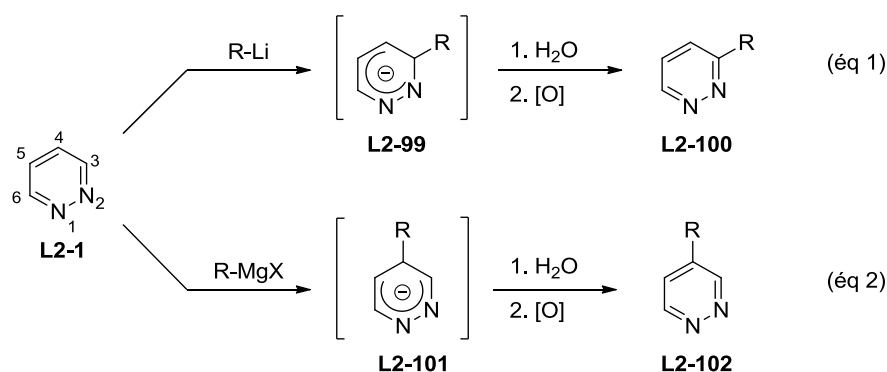


Schéma 23

#### 1.4.3.2. Réaction de type S<sub>N</sub>Ar

Les pyridazines halogénées sont d'excellents substrats dans les réactions de S<sub>N</sub>Ar à toutes les positions du cycle, les positions C4/C5 étant plus réactives que les positions C3/C6. Les alcools, les amines, les thiols, les halogénures, les phosphites et les carbanions stabilisés se sont tous révélés être de bons nucléophiles dans cette réaction (Schéma 24).

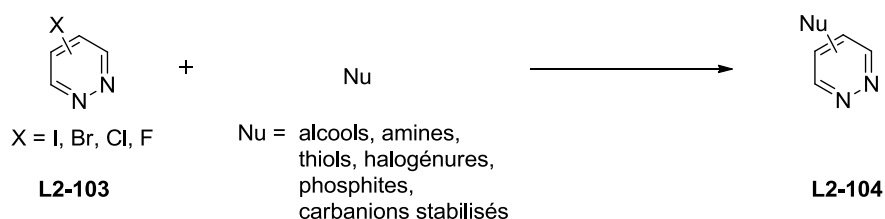


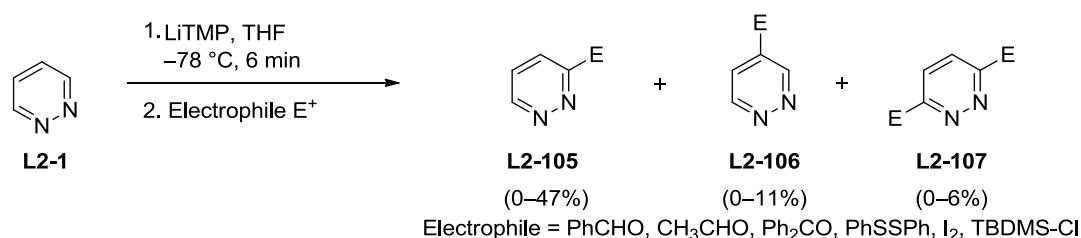
Schéma 24

#### 1.4.4. Réaction de métallation

La fonctionnalisation des pyridazines par réaction de métallation est généralement considérée comme difficile de par la grande sensibilité du noyau pyridazine aux attaques nucléophiles et

de par l'instabilité intrinsèque des pyridazines métallées, qui sont particulièrement sujettes à la dimérisation.<sup>157</sup> Ainsi, les pyridazines métallées sont générées préférentiellement par déprotonation à basse température en utilisant des bases peu nucléophiles comme le LDA, le LiTMP ou le (TMP)<sub>2</sub>Zn.MgCl<sub>2</sub>.2LiCl.

L'instabilité des pyridazines métallées est particulièrement bien illustrée par la rareté des protocoles de métallation du noyau pyridazine non fonctionnalisé. Ainsi, ce n'est qu'en 1995 que Quéguiner *et al.* décrivent pour la première fois ce type de réaction (Schéma 25).<sup>158</sup> Le protocole proposé par les auteurs est caractérisé par l'utilisation d'un temps de déprotonation très court, ce qui permet d'éviter la dégradation de la pyridazine lithiée. La lithiation a lieu préférentiellement en position C3/C6 pour donner les pyridazines **L2-105**, bien que l'isomère **L2-106** et le produit issu de la *bis*-métallation **L2-107** soient également observés.



**Schéma 25**

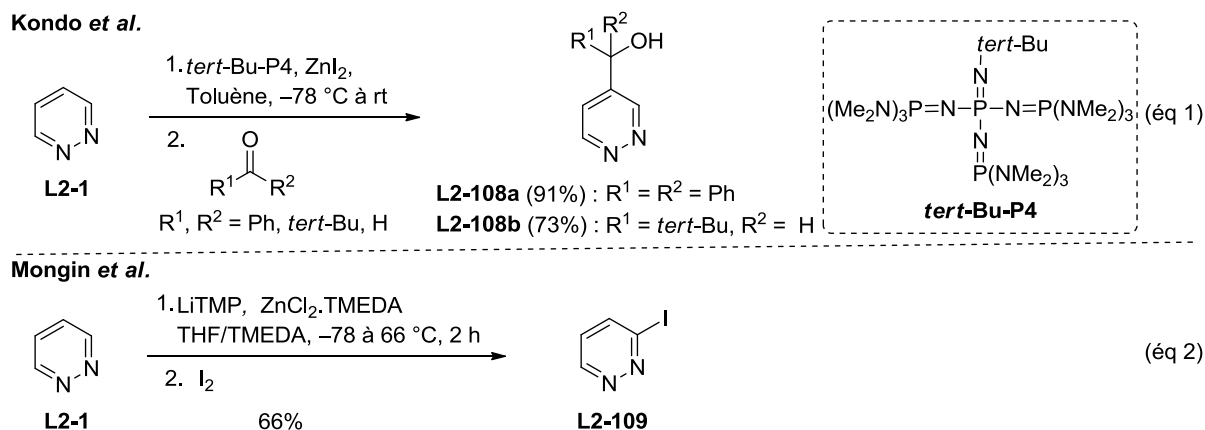
Les seules alternatives à ce protocole ont été décrites par Kondo *et al.*<sup>159</sup> et par Mongin *et al.*,<sup>160</sup> qui utilisèrent respectivement la super-base organique *tert*-Bu-P4 (Schéma 26, éq 1), et un amidure mixte à base de Li-TMP et de ZnCl<sub>2</sub> (Schéma 26, éq 2). Bien que les rendements rapportés par ces deux groupes soient bons, seul un nombre très limité d'exemples a été proposé. Soulignons également la sélectivité C4/C5 exclusive observée par le groupe de Kondo.

<sup>157</sup> Pour deux revues très complètes sur la métallation des pyridazines, voir: a) Horkel, E. Metalation of Pyridazines, Cinnoline, and Phthalazine. In *Topics in Heterocyclic Chemistry*; Schnürch, M.; Mihovilovic, M. D. Eds.; Springer: Berlin, **2013**, Vol. 31, pp 223-268. b) Turck, A.; Plé, N.; Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489.

<sup>158</sup> Plé, N.; Turck, A.; Coutune, K. Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3781.

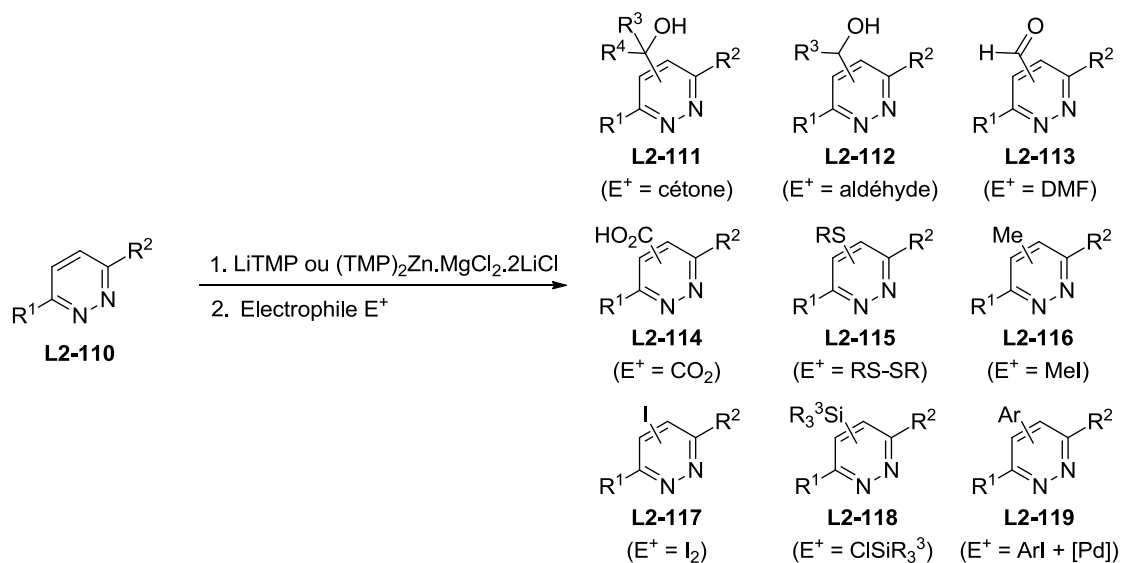
<sup>159</sup> Imahori, T.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8082.

<sup>160</sup> Seggio, A.; Chevallier, F.; Vaultier, M.; Mongin, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6602.



**Schéma 26**

Ainsi, les pyridazines 3,6-disubstituées sont généralement préférées comme substrats, et leur fonctionnalisation par réaction de métallation a été documentée à de nombreuses reprises, principalement par le groupe de Quéguigner (Schéma 27).<sup>161,162</sup> En cas de pyridazines non symétriques, la régiosélectivité de la métallation est dépendante du pouvoir *ortho*-métallant des substituants.



**Schéma 27**

<sup>161</sup> Pour quelques publications de référence par ce groupe, voir: a) Turck, A.; Plé, A.; Mojovic, L.; Quéguigner, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1377. b) Mojovic, L. Turck, A. Plé, A.; Dorsy, M. Ndzi, B. Quéguigner, G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10717. c) Pollet, P.; Turck, A. Plé, N. Quéguigner, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 429. d) Toudic, F.; Turck, A.; Plé, N.; Quéguigner, G. Darabantu, M. Lequeux, T. Pommelet, J.-C. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 855. e) Leprêtre, A.; Turck, A.; Plé, N. Knochel, P.; Quéguigner, G. *Tetrahedron* **2000**, *6*, 265.

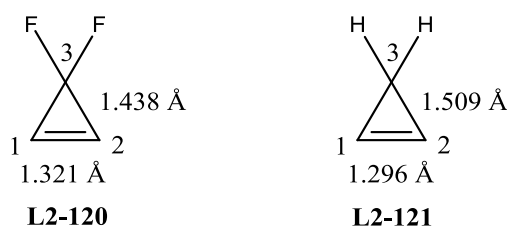
<sup>162</sup> Pour une sélection d'articles de référence par d'autres groupes, voir: a) Mattson, R. J., Sloan, C. P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3410. b) Wunderlich, S.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2008**, *47*, 6387. c) Help, M. D.; Moore, J. E.; Plant, A.; Harrity, J. P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3889.

## 2. Structure, synthèse et réactivité des 3,3-difluorocyclopropènes

Comme nous l'avons déjà souligné en Section 1.3.4., les cyclopropènes sont des molécules ayant attirées une attention considérable de la part des chimistes organiciens en raison de leur réactivité unique provenant de leur grande tension de cycle. La sous-famille des 3,3-difluorocyclopropènes, possédant deux atomes de fluor en position géminal, n'échappe pas à cette règle et a fait l'objet de nombreuses études, bien que de nombreux aspects de sa chimie demeurent inexplorés. Dans cette partie bibliographique, nous nous intéresserons à la structure, à la synthèse et à la réactivité des 3,3-difluorocyclopropènes.<sup>163</sup>

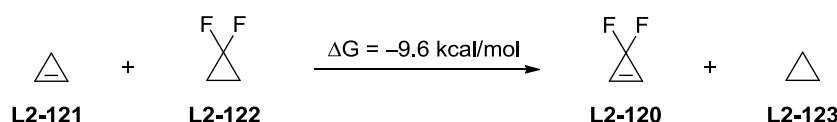
### 2.1. Structure des 3,3-difluorocyclopropènes

Le 3,3-difluorocyclopropène fondamental **L2-120** est une molécule caractérisée structurellement par une double liaison C1=C2 de 1.321 Å et de deux liaisons C2-C3/C1-C3 de 1.438 Å (Schéma 28).<sup>164</sup> Ces longueurs de liaisons, guère significatives en elles-mêmes, sont à comparer avec celle du cyclopropène non substitué **L2-121**, pour lequel la double liaison C1=C2 a été mesurée à 1.296 Å et les liaisons C2-C3/C1-C3 à 1.509 Å.<sup>165</sup>



**Schéma 28**

En prenant en compte l'exothermicité calculée de la réaction présentée dans le Schéma 29, cet allongement de C1=C2 concomitant au rétrécissement de C2-C3/C1-C3 peut être interprété comme un gain d'aromaticité – *i.e.* un gain de stabilité – du système 3,3-difluorocyclopropène par rapport au système cyclopropène.<sup>166</sup>



**Schéma 29**

<sup>163</sup> Pour une revue critique de la chimie des cyclopropènes fluorés, voir: Dolbier, W. R.; Battiste, M. A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1071.

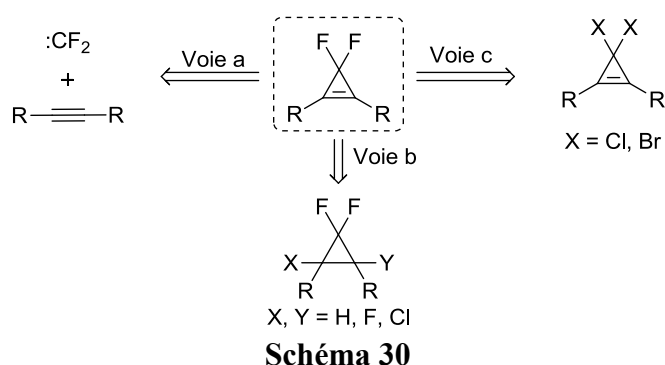
<sup>164</sup> Ramaprasad, K. R.; Laurie, V. W.; Craig, N. C. *J. Chem. Phys.* **1976**, *64*, 4832.

<sup>165</sup> Stigliani, W. M.; Laurie, V. W.; Li, J. C. *J. Chem. Phys.* **1975**, *62*, 1890.

<sup>166</sup> Greenberg, A.; Liebman, J. F.; Dolbier, W. R.; Medinger, K. S. *Tetrahedron* **1983**, *19*, 1533.

## 2.2. Synthèse des 3,3-difluorocyclopropènes

Les 3,3-difluorocyclopropènes ont été synthétisés par trois stratégies principales (Schéma 30): 1) Par cycloaddition [2+1] du difluorocarbène :CF<sub>2</sub> avec des alcynes (Voie a); 2) Par déshalogénonation ou déshydrohalogénéation de 3,3-difluorocyclopropanes (Voie b); 3) Par échange d'halogène à partir des 3,3-dihalogénocyclopropènes (Voie c). Ces méthodes seront présentées dans cet ordre, qui correspond à l'ordre d'importance décroissant d'un point de vue synthétique.



### 2.2.1. Par cycloaddition [2+1] du difluorocarbène (Voie a)

La cycloaddition [2+1] entre les alcynes et le difluorocarbène :CF<sub>2</sub>, singulet à l'état fondamental et de nature électrophile,<sup>167</sup> est sans conteste la méthode la plus utilisée pour accéder au motif 3,3-difluorocyclopropène. C'est l'utilisation de cette méthode par Malher en 1962 qui a permis la première préparation d'un 3,3-difluorocyclopropène (Schéma 31).<sup>168</sup> Bien qu'historiquement important, ce protocole reposant sur la génération de :CF<sub>2</sub> par la pyrolyse du phosphorane (CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>PF<sub>2</sub> en phase gazeuse n'a pas trouvé d'application en laboratoire pour des raisons pratiques.

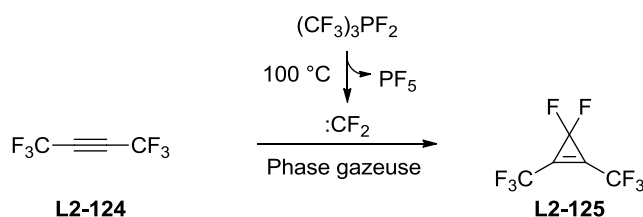


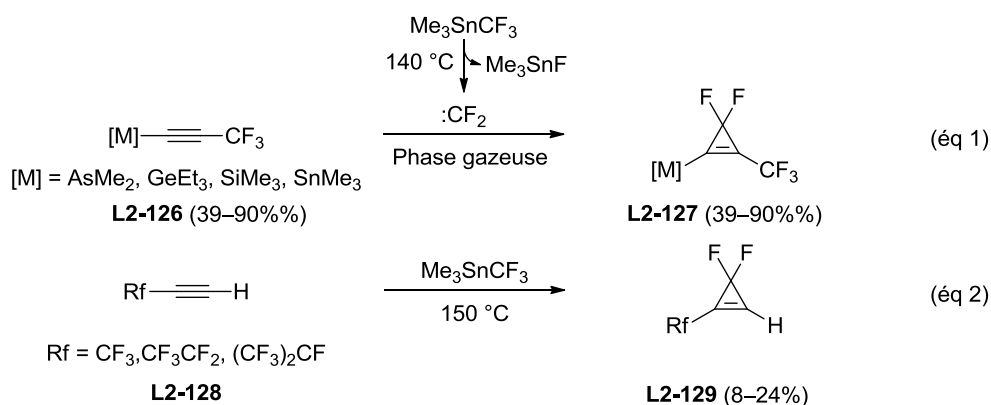
Schéma 31

A la suite de ce rapport initial, de nombreuses autres sources de :CF<sub>2</sub>, moins toxiques et/ou plus pratiques d'utilisation que (CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>PF<sub>2</sub>, ont été décrites. Ainsi, Cullen *et al.* exploitèrent la

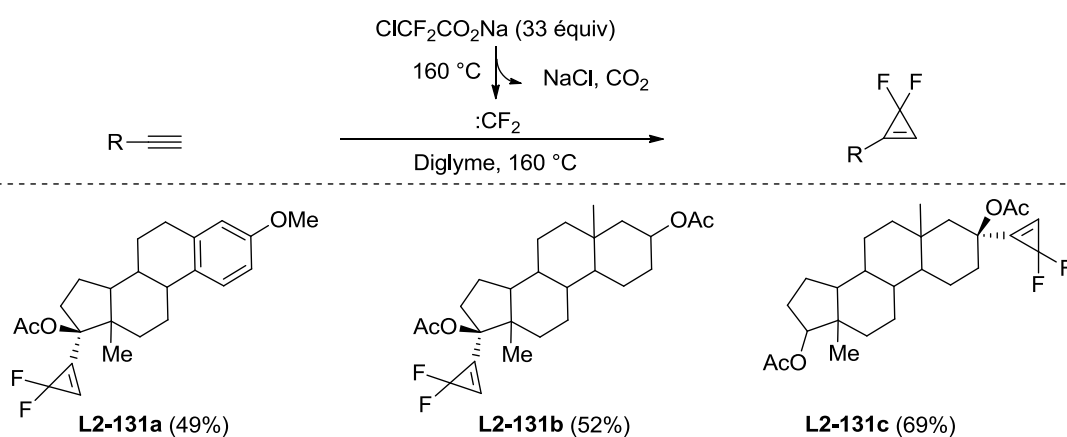
<sup>167</sup> Pour quelques revues sur la chimie générale du difluorocarbène, voir: a) Brahms, D. L. S.; Daily, W. P. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1585. b) Ni, C.; Hu, J. *Synthesis* **2014**, 842.

<sup>168</sup> Mahler, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4600.

décomposition de  $\text{Me}_3\text{SnCF}_3$  en  $:\text{CF}_2$  à  $140\text{ }^\circ\text{C}$  pour engendrer les 3,3-difluorocyclopropènes métallés **L2-127** à partir des alcynes correspondants **L2-126** (Schéma 32, éq 1).<sup>169</sup> Lorsque la même méthode est appliquée à des alcynes terminaux **L2-128**, la formation des 3,3-difluorocyclopropènes a également été observée, mais avec des rendements faibles (Schéma 32, éq 2).<sup>170</sup> Bien que l'utilisation de  $\text{Me}_3\text{SnCF}_3$  apporte certains avantages pratiques par rapport à  $(\text{CF}_3)_3\text{PF}_2$ , l'importante toxicité de ces organostannanes et l'utilisation de hautes températures en phase gazeuse ont limité les applications de ce réactif en synthèse.



En revanche, un protocole considérablement plus anodin d'un point de vue pratique et du point de vue de la toxicité a été décrit par Crabbé et *al.*<sup>171</sup> Ce protocole repose sur la génération de  $:\text{CF}_2$  par décomposition thermique d'un large excès de  $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$  dans le diglyme à  $160\text{ }^\circ\text{C}$ , et a permis aux auteurs de synthétiser les stéroïdes **L2-131a-c** à partir des alcynes correspondants (Schéma 33).

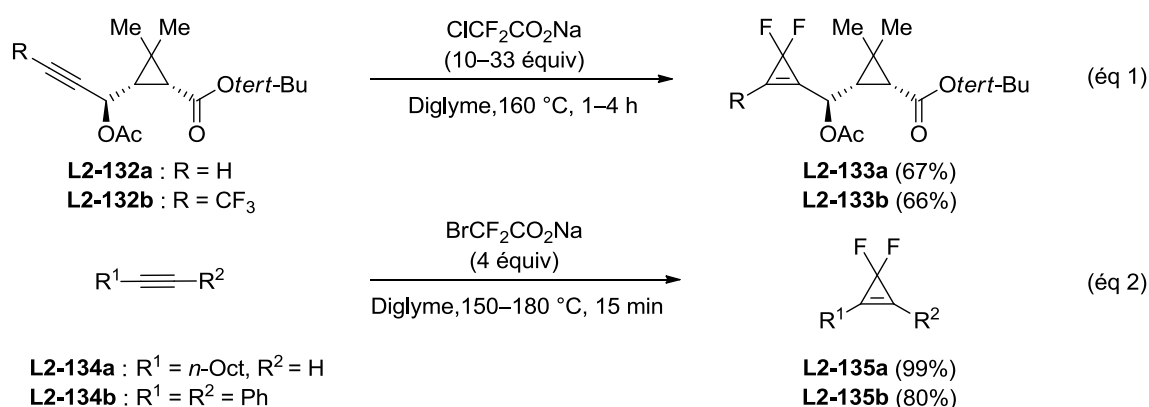


<sup>169</sup> a) Cullen, W. R.; Leeder, W. R. *Inorg. Chem.* **1966**, *5*, 1004. b) Cullen, W. R.; Waldman, M. C. *Inorg. Nucl. Chem. Letters* **1968**, *4*, 205.

<sup>170</sup> Cullen, W. R.; Waldman, M. C. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 3093.

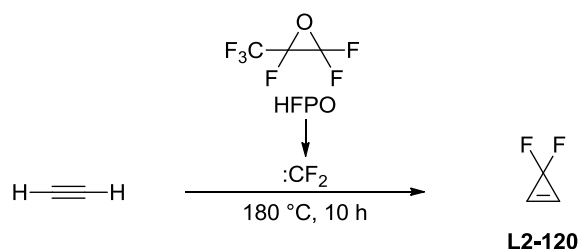
<sup>171</sup> a) Anderson, P.; Crabbé, P.; Cross, A. D.; Fried, J. H.; Knox, L. H.; Murphy, J.; Velarde, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3888. b) Crabbé, P.; Carpio, H.; Velarde, E.; Fried, J. H. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1478.

Bien que cette méthode ait été très utilisée dans la synthèse de 3,3-difluorocyclopropanes, elle n'a presque pas été employée pour la synthèse des 3,3-difluorocyclopropènes à partir d'alcynes. En effet, seul un autre exemple, décrit 20 ans après le rapport initial par le groupe de Crabbé *et al.*, a pu être retrouvé dans la bibliographie (Schéma 34, éq 1).<sup>172</sup> Soulignons encore une fois le large excès de  $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$  (10 à 33 équiv) nécessaire à la réaction. Une amélioration de ce protocole a été apportée récemment par Amii *et al.*, qui préconisent l'utilisation de  $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$  à la place de  $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ , ce qui permet l'utilisation d'une quantité réduite du précurseur de  $:\text{CF}_2$  (Schéma 34, éq 2).<sup>173</sup>



**Schéma 34**

Mentionnons également la première synthèse du 3,3-difluorocyclopropène fondamental **L2-120** par cycloaddition [2+1] entre l'acétylène et  $:\text{CF}_2$ , engendré par décomposition thermique de l'oxyde d'hexafluoropropylène (HFPO) (Schéma 35).<sup>174</sup> Cette méthode permet l'obtention de **L2-120** avec une grande pureté, mais nécessite une étape de chromatographie en phase gazeuse pour séparer les nombreux produits de la réaction, et cette méthode est donc uniquement destinée à des applications analytiques.



**Schéma 35**

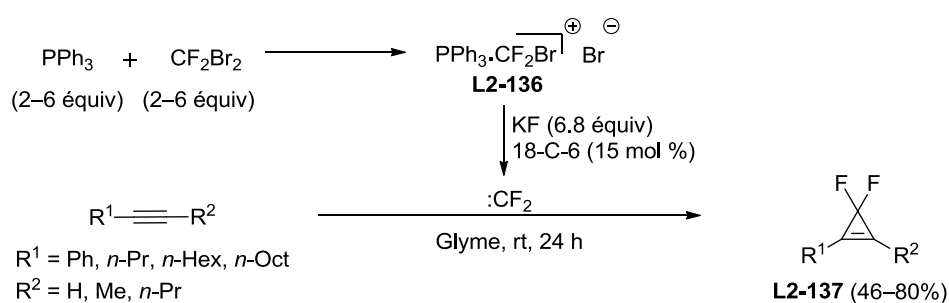
<sup>172</sup> Babin, D.; Pilorge, F.; Delbarre, L. M.; Demoute, J. P. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9603.

<sup>173</sup> Oshiro, K.; Morimoto, Y.; Amii, H. *Synthesis* **2010**, 2080.

<sup>174</sup> Perretta, A. T.; Laurie, V. W. *J. Chem. Phys.* **1975**, *62*, 2469.



Toutes les méthodes décrites jusqu'à présent pour la génération du difluorocarbène :CF<sub>2</sub> impliquent la thermolyse d'un précurseur, ce qui peut se révéler problématique en cas d'instabilité thermique des substrats ou des produits de la réaction. Une amélioration considérable de ce point de vue a été apportée par Schlosser *et al.*, qui utilisent la décomposition chimique du sel de phosphonium **L2-136** par un ion fluorure pour engendrer le :CF<sub>2</sub> (Schéma 36).<sup>175</sup> Ce protocole se déroule à température ambiante, et permet d'accéder aux 3,3-difluorocyclopropènes **L2-137** avec des rendements allant de modestes à excellents (46–80%). Ce protocole nécessite cependant l'utilisation de CF<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>, qui est un réactif onéreux (5000 €/mol, Aldrich) et dont l'utilisation est proscrite à l'échelle industrielle de par son potentiel de déplétion ozonique. Malgré le fait que ce protocole n'ait jamais été utilisé depuis, ces résultats demeurent très intéressants. En effet, jusqu'à leur publication, il était cru que la cycloaddition [2+1] de :CF<sub>2</sub> sur les alcynes ne pouvait s'accomplir qu'à de hautes températures de par la haute énergie de l'état de transition correspondant. Ces résultats ont donc bouleversé un dogme établi, mais ils n'ont malheureusement pas encore été rationalisés.



**Schéma 36**

Le seul autre exemple illustrant la faisabilité de la cycloaddition de :CF<sub>2</sub> sur des alcynes à basse température a été rapporté par Eujen *et al.* (Schéma 37).<sup>176</sup> Ce protocole exploite l'instabilité thermique de l'organocadmien Cd(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, qui se décompose spontanément à –5°C pour générer CdF<sub>2</sub> et :CF<sub>2</sub>, le difluorocarbène étant ensuite capturé à cette température par les alcynes **L2-138a-b**. Malgré des conditions opérationnelles douces, ce protocole n'a jamais été appliqué à d'autres synthèses de 3,3-difluorocyclopropènes. En effet, tous les organocadmiens se décomposent au contact de l'air de façon pyrophorique pour donner des oxydes de cadmium toxiques. De plus, les auteurs mettent en garde les utilisateurs contre la décomposition explosive de Cd(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> lorsque ce composé est réchauffé à température

<sup>175</sup> Bessard, Y.; Schlosser, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7323.

<sup>176</sup> Eujen, R.; Hoge, B. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *503*, 51.

ambiante. Mentionnons également la nature gazeuse, mutagène et polluante du précurseur  $\text{CF}_3\text{I}$ .

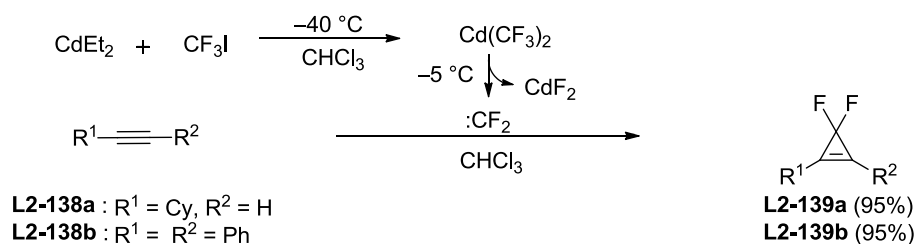


Schéma 37

Ce n'est donc qu'après une série de publications par le groupe de Chen qu'apparaît la première méthode permettant la synthèse de 3,3-difluorocyclopropènes à partir d'alcynes par cycloaddition [2+1] de  $\text{:CF}_2$ , et qui soit à la fois pratique, bien documentée, et utilisant des composés relativement anodins au niveau de leur toxicité (Tableau 2). Le protocole proposé par les auteurs repose sur la décomposition chimique du réactif de Dolbier, le fluorosulfonyldifluoroacétate de triméthylsilyle (TFDA), par son addition lente dans le diglyme à  $120\text{ }^\circ\text{C}$  en présence de NaF.<sup>177</sup> Ainsi, les auteurs décrivent dans leur rapport initial la synthèse des 1-iodo-3,3-difluorocyclopropènes **L2-141** et **L2-143** à partir des iodoalcynes correspondants **L2-140** et **L2-142** avec des rendements variant de bons à excellents (Tableau 2, entrées 1 et 2).<sup>178</sup> Dans une étude postérieure, ces 1-iodo-3,3-difluorocyclopropènes ont été engagés dans un couplage de Sonogashira (voir Section 2.2.2. pour cette réaction), et les alcynes résultants **L2-144** ont été engagés dans une nouvelle réaction de cycloaddition avec  $\text{:CF}_2$  menant ainsi aux composés **L2-145** (Tableau 2, entrée 3).<sup>179</sup> De façon remarquable, les cétones  $\alpha,\beta$ -acétyléniques **L2-146**, très pauvres en électrons, se sont également révélées être de bons substrats dans cette réaction (Tableau 2, entrée 4),<sup>180,181</sup> ainsi que les acétates propargyliques **L2-148** (Tableau 2, entrée 5).<sup>182</sup> Cependant, lorsque les esters propargyliques possédant un alcyne terminal **L2-150** ont été utilisés, les 3,3-difluorocyclopropènes correspondants **L2-151** ont été obtenus avec des rendements nettement inférieurs à ceux obtenus avec les alcynes **L2-148** (Tableau 2, entrée 6).<sup>183</sup>

<sup>177</sup> Pour le rapport initial sur l'utilisation de ce réactif dans des réactions de difluorocyclopropanation, voir: Tian, F.; Kruger, V.; Bautista, O.; Duan, J.-X.; Li, A.-R.; Dolbier, W. R.; Chen, Q.-Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 563.

<sup>178</sup> Xu, W.; Chen, Q.-Y. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9421.

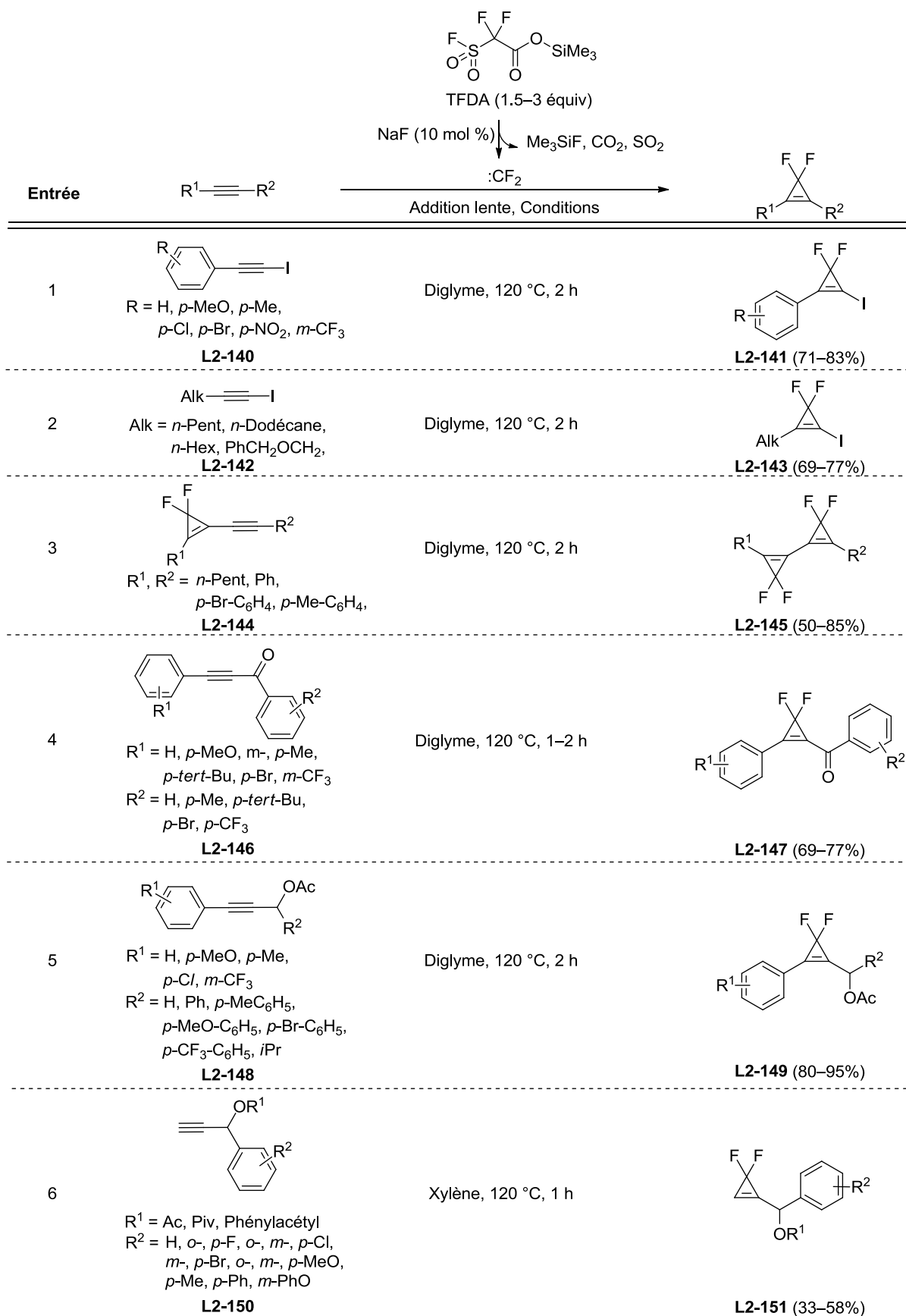
<sup>179</sup> Cheng, Z.-L.; Chen, Q.-Y. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 93.

<sup>180</sup> a) Cheng, Z.-L.; Chen, Q.-Y. *Synlett* **2006**, 478. b) Cheng, Z.-L.; Che, Q.-Y. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 894.

<sup>181</sup> Zheng, Z.; Dolbier, W. R. *J. Fluorine Chem.* **2013**, 149, 119.

<sup>182</sup> Cheng, Z.-L.; Chen, Q.-Y. *Chin. J. Chem.* **2006**, 24, 1219.

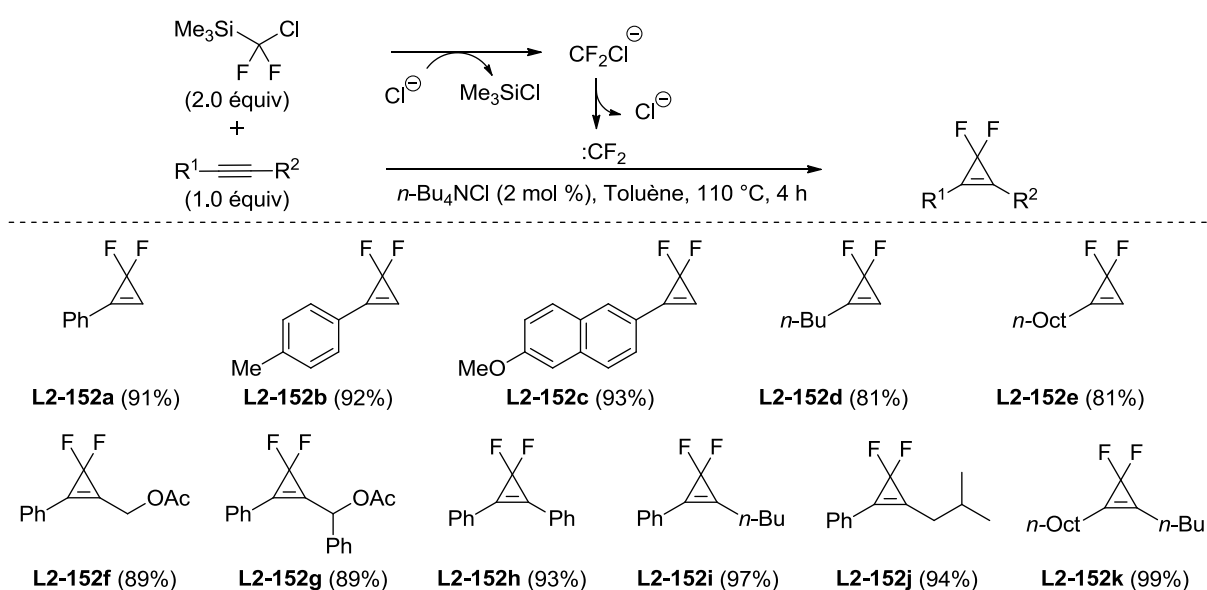
<sup>183</sup> Hang, X.-C.; Gu, W.-P.; Chen, Q.-Y.; Xiao, J.-C. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6320.



**Tableau 2**

L'utilisation du TFDA en tant que précurseur de  $:CF_2$  dans la synthèse de 3,3-difluorocyclopropènes représente à ce jour le protocole le mieux exemplifié et le plus général, ce qui a été mis en évidence par sa commercialisation rapide par Sigma-Aldrich. Cependant, la grande réactivité de ce composé est à l'origine à la fois de sa force et de sa faiblesse: bien qu'il permette la 3,3-difluorocyclopropénation d'alcynes pauvres en électrons dans des conditions relativement douces, il réagit violemment avec toute trace d'humidité en dégageant de volumineuses quantités de gaz acides ( $HF$ ,  $CO_2$ ,  $SO_2$ ) ce qui est problématique lors de son utilisation et de son stockage. Une addition lente du réactif, sur des périodes de temps allant de 1 à 2 h, est également nécessaire au bon déroulement de réaction afin d'éviter la polymérisation de  $:CF_2$  en tétrafluoroéthylène, et afin de réguler le dégagement gazeux entraîné par la décomposition du TFDA.

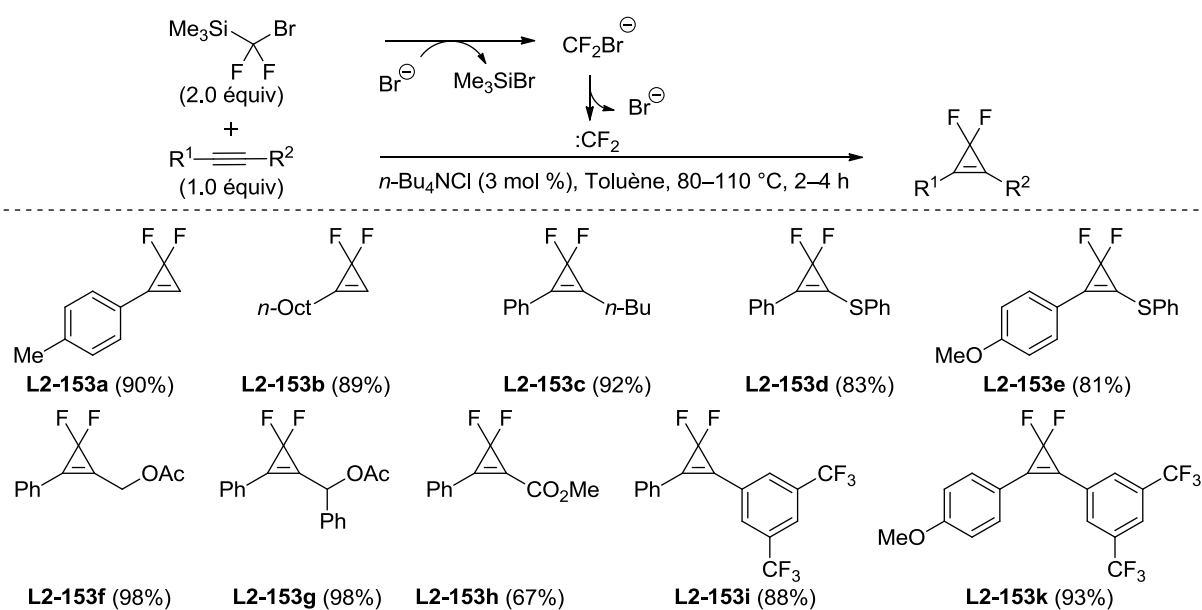
Une méthode permettant de pallier ces problèmes a été décrite par Hu *et al.* (Schéma 38).<sup>184</sup> Dans ce protocole, les auteurs exploitent l'instabilité du  $Me_3SiCF_2Cl$  vis-à-vis des ions chlorures, utilisés en quantité catalytique, pour générer l'anion  $CF_2Cl^-$ , qui se décompose thermiquement en  $:CF_2$  et  $Cl^-$ . La capture de  $:CF_2$  par une gamme d'alcynes, mono- ou di-substitués par des groupements aliphatiques ou aromatiques, mène aux 3,3-difluorocyclopropènes correspondants **L2-152** avec d'excellents rendements. Notons cependant l'absence de substituants fortement électro-donneurs ou électro-attracteurs sur les alcynes.



**Schéma 38**

<sup>184</sup> Wang, F.; Zhang, W.; Zhu, J.; Li, H.; Huang, K.-W.; Hu, J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2411.

Un protocole similaire reposant sur l'utilisation de  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ , proposé par les mêmes auteurs, ne semble pas présenter les mêmes restrictions dans son champ d'application que  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Cl}$  (Schéma 39).<sup>185</sup> En effet, des alcynes dont la double liaison est directement substituée par un thioéther ou par un ester mènent aux 3,3-difluorocyclopropènes correspondant **L2-153d-e** et **L2-153h** avec d'excellents rendements. Un désavantage majeur de ce protocole repose néanmoins sur la mauvaise disponibilité commerciale de  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$  (non disponible chez Aldrich, Acros et FluoroChem. Disponible chez TCI), ce qui est également vrai pour  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Cl}$ .



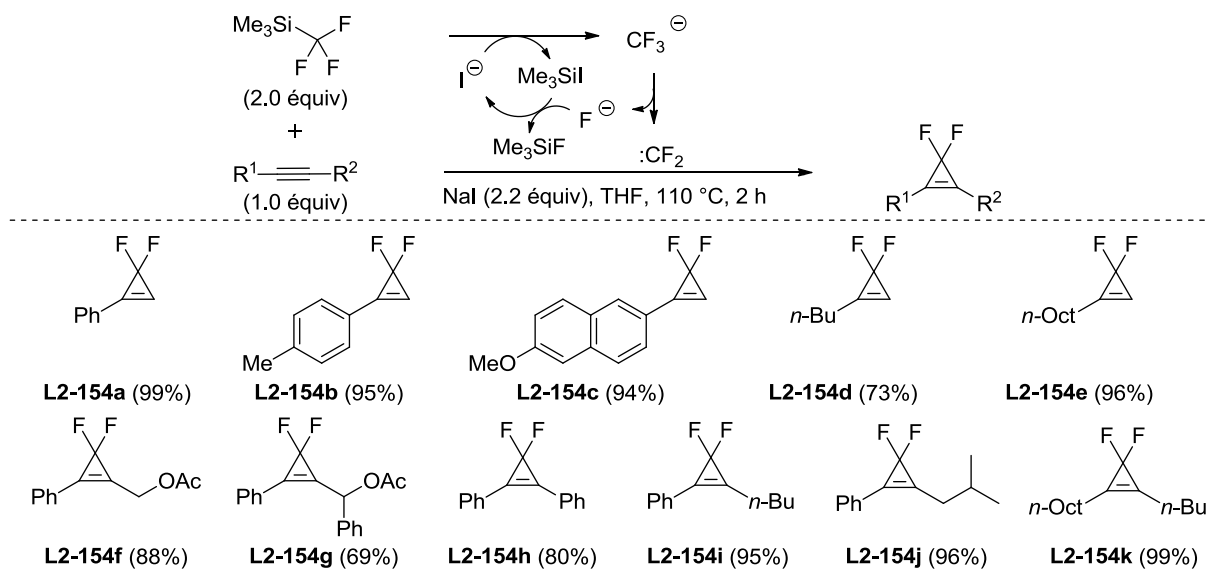
**Schéma 39**

Conscients de ce problème, les mêmes auteurs développèrent un protocole alternatif utilisant le  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  comme source de  $:\text{CF}_2$ , dans une collaboration avec le groupe de Prakash (Schéma 40).<sup>186</sup> Notons que le champ d'application de la réaction est identique à celui présenté pour  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Cl}$  (Schéma 38), et que les rendements en 3,3-difluorocyclopropènes sont également très similaires. Une différence remarquable provient de l'utilisation de NaI en excès par rapport à  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$ , ce qui est intrigant si l'on considère que cet activateur est théoriquement régénéré lors de la réaction. Bien que cette méthode ne possède pas un champ d'application aussi étendu que la méthode décrite par Chen *et al.* impliquant l'utilisation du

<sup>185</sup> Li, L.; Wang, F.; Ni, C.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12390.

<sup>186</sup> Wang, F.; Luo, T.; Hu, J.; Wang, Y.; Krishnan, H. S.; Jog, P. V.; Ganesh, S. K.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7153.

TFDA, ses aspects pratiques (réactifs stables à l'air, pas d'addition lente) ont fait d'elle la méthode de choix lorsque des alcynes riches en électrons sont utilisés comme substrats.<sup>187</sup>

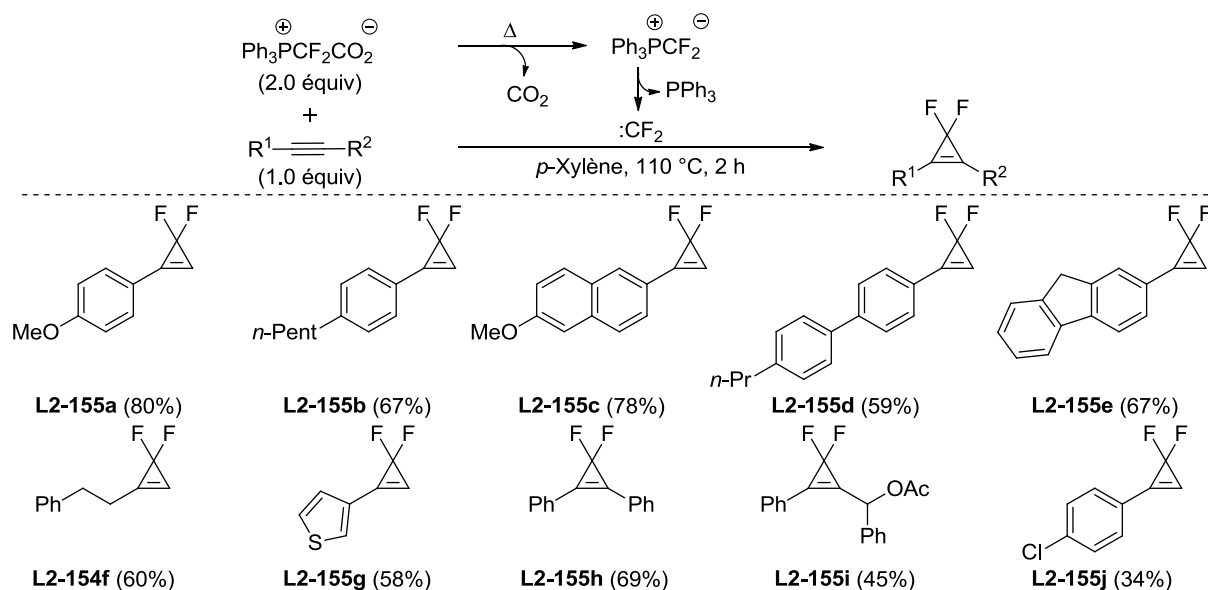


**Schéma 40**

Un inconvénient des méthodes préconisant l'utilisation de réactifs de type  $Me_3SiCF_2X$  provient de la volatilité de ces composés, ce qui impose l'utilisation de tubes scellés lors de la réaction. Ce sont donc des réactions problématiques à mettre en œuvre à grande échelle. Afin de pallier ce problème, l'utilisation de difluorométhylphosphobétaïne  $Ph_3P^+CF_2CO_2^-$  a été récemment proposée (Schéma 41).<sup>188</sup> Ce solide, décrit comme une poudre non-hygroscopique, stable à l'eau et à l'air, se décompose thermiquement en  $CO_2$ ,  $PPh_3$  et en difluorocarbène  $:CF_2$ . Ce protocole permet d'obtenir de bons rendements en 3,3-difluorocyclopropènes lorsque des alcynes riches en électrons sont utilisés, tandis que des rendements nettement plus faibles sont obtenus pour des alcynes modérément pauvres en électrons.

<sup>187</sup> Pour des exemples d'applications de cette méthode, voir: a) Sang, R.; Yang, H.-B.; Shi, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3591. b) Yang, J.-M.; Tang, X.-Y.; Wei, Y.; Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3545. c) Nihei, T.; Hoshino, T. Konno, T. *Org. Lett.* **2014**, *6*, 4170. d) Yang, Y.L.; Zhang, Z.; Zhang, X.-N.; Wang, D.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 115.

<sup>188</sup> Deng, X.-Y.; Lin, J.-H.; Zheng, J.; Xiao, J.-X. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8805.



**Schéma 41**

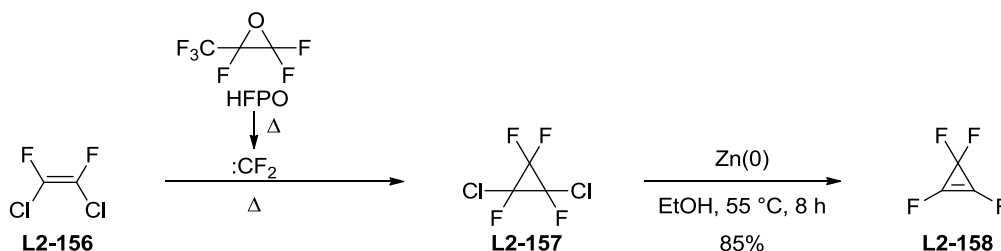
Il apparaît ainsi que de nombreuses méthodes sont disponibles pour réaliser la synthèse de 3,3-difluorocyclopropènes par cycloaddition [2+1] entre un alcyne et le difluorocarbène  $\text{:CF}_2$ . Chaque méthode semble néanmoins limitée dans au moins un de ses aspects pratiques, que ce soit au niveau de la mise en œuvre du protocole, du champ d'application de la méthode ou de la toxicité et de la disponibilité commerciale des réactifs. Notons également l'absence totale d'alcyne substitués par des hétérocycles azotés dans le champ d'application des cycloadditions [2+1]. Cette limite n'est guère surprenante compte tenu du pouvoir coordinant de ces hétérocycles et de la nature électrophile de  $\text{:CF}_2$ . Comme nous le verrons par la suite, les méthodes reposant sur l'utilisation de  $\text{:CF}_2$  restent néanmoins les plus générales pour accéder aux 3,3-difluorocyclopropènes.

### 2.2.2. Par déshalogénonation ou déshydrohalogénonation de 3,3-difluorocyclopropanes (Voie b)

La déshalogénonation ou déshydrohalogénonation des 3,3-difluorocyclopropanes est la deuxième méthode la plus importante en termes d'applications synthétiques pour obtenir des 3,3-difluorocyclopropènes. Cette méthode est similaire à la cycloaddition [2+1] entre le  $\text{:CF}_2$  et un alcyne, dans la mesure où les 3,3-difluorocyclopropanes précurseurs sont généralement synthétisés par addition d'halogénocarbènes sur des alcènes *gem*-dihalogénés.

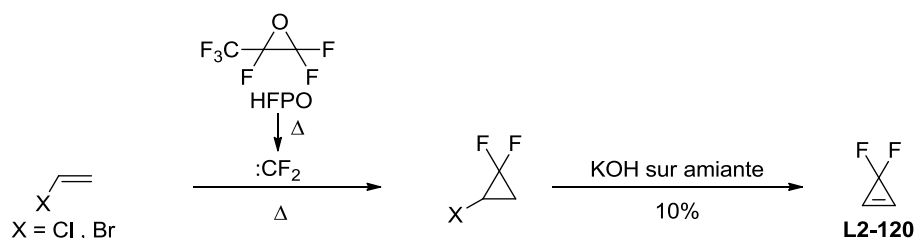
Ainsi, Sargeant *et al.* décrivent en 1969 la synthèse du perhalogénocyclopropane **L2-157** par cycloaddition [2+1] de  $\text{:CF}_2$  sur l'alcène **L2-156** (Schéma 42). Une addition oxydante de

**L2-157** avec le zinc, suivi d'une élimination 1,2 de  $\text{ZnCl}_2$  mène ensuite au perfluorocyclopropène **L2-158** avec d'excellents rendements.<sup>189</sup> Il s'agit de la méthode de référence pour accéder à ce cyclopropène.<sup>190</sup> La nature gazeuse de l'oxyde d'hexafluoropropylène (HFPO) a cependant limité l'utilisation de ce réactif en tant que précurseur de  $:\text{CF}_2$ .



**Schéma 42**

Le HFPO continue néanmoins d'être utilisé dans certains cas, par exemple pour la cyclopropanation d'halogénures de vinyle. Cette méthode permet d'obtenir le 3,3-difluorocyclopropène fondamental **L2-120**, après cycloaddition [2+1] de  $:\text{CF}_2$  sur le chlorure ou le bromure de vinyle et passage du 1-halo-3,3-difluorocyclopropane gazeux correspondant sur une colonne de KOH/amiante (Schéma 43).<sup>191</sup>



**Schéma 43**

Une méthode considérablement plus facile à appliquer a été utilisée lors de la synthèse des 1-halogéno-2-aryl-3,3-difluorocyclopropènes **L2-161** (Schéma 44). Les auteurs décrivent la génération des dihalogénocarbènes  $:\text{CCl}_2$  et  $:\text{CBr}_2$  à partir des haloformes correspondants, suivi de leur piégeage par les *gem*-difluorostyrènes **L2-159**. La déshydrohalogénéation spontanée des halogénocyclopropanes résultants **L2-160a-b** mène aux 1-chloro-2-aryl-3,3-

<sup>189</sup> Sargeant, P. B.; Krespan, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 415.

<sup>190</sup> Pour d'autres exemples d'utilisation, voir: a) Sargeant, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3061. b) Soelch, R. R.; Mauer, G. W.; Lemal, D. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5845. c) Hemond, R. C.; Russel, H., P.; Robinson, D. J.; Rheingold, A., L. *Organometallics* **1988**, *7*, 2239.

<sup>191</sup> a) Craig, N. C.; MacPhall, R. A.; Spiegel, D. A. *J. Phys. Chem.* **1978**, *82*, 1056. b) Ni, F.; Lee, C. C.; Hwang, C. S.; Hu, Y.; Ribbe, M. W.; McKenna, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10346.



difluorocyclopropènes **L2-161a** ou aux 1-bromo-2-aryl-3,3-difluorocyclopropènes **L2-161b** avec des rendements variant de moyens à bons (Schéma 44, éq 1 et 2).<sup>192</sup>

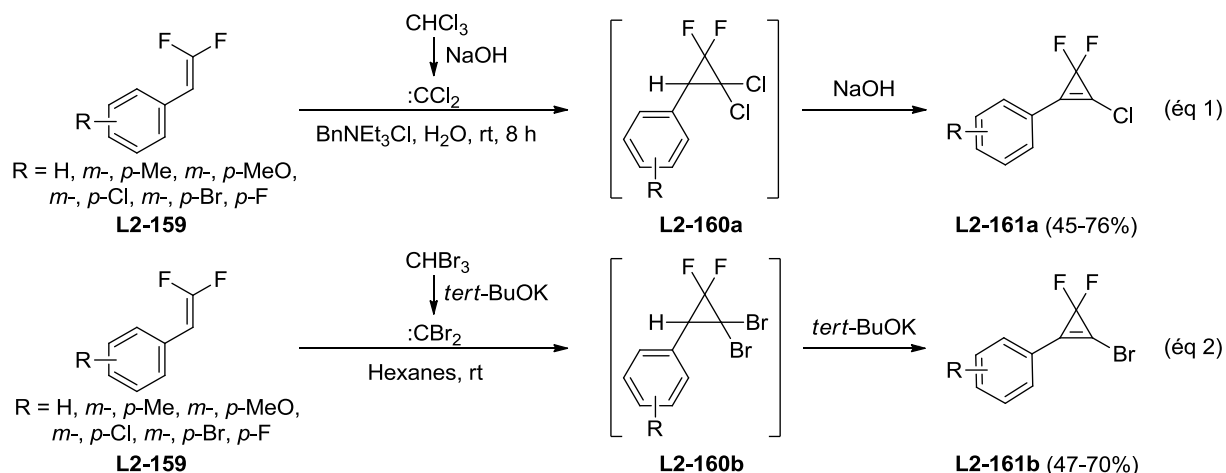


Schéma 44

### 2.2.3. Par échange d'halogène/fluor à partir de 3,3-dihalogénocyclopropènes (Voie c)

La synthèse de 3,3-difluorocyclopropènes à partir de 3,3-halogénocyclopropènes par échange halogène/fluor à l'aide de  $\text{SbF}_3$  a été initialement développée par Tobey et West (Schéma 45).<sup>193</sup> Les rendements en 3,3-difluorocyclopropènes ont par la suite été considérablement améliorés par Sepiol et Soullen, qui utilisèrent du  $\text{SbF}_3$  fraîchement sublimé, ce qui leur a permis d'isoler le cyclopropène **L2-164a** avec un rendement de 76% au lieu de 25%. Cette modification permet d'éviter l'étape de chromatographie en phase gazeuse initialement recommandée par Tobey et West.<sup>194</sup>

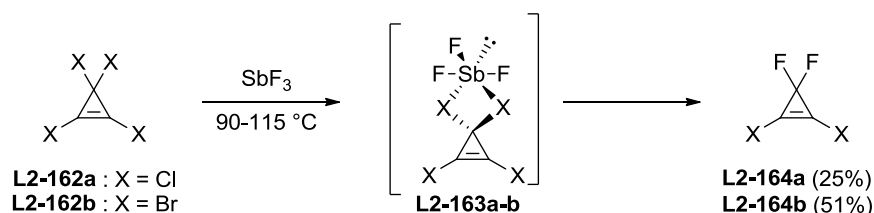


Schéma 45

<sup>192</sup> a) Lee, C.-C.; Lin, S.-T. *Synthesis* **2000**, 496. b) Lin, S.-T.; Chen, L.-C.; Lee, C.-J. *J. Chem. Res.* **2004**, 353. c) Lin, S.-T.; Lee, C.-C.; Wu, E.-C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5103.

<sup>193</sup> Tobey, S. W.; West, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1481.

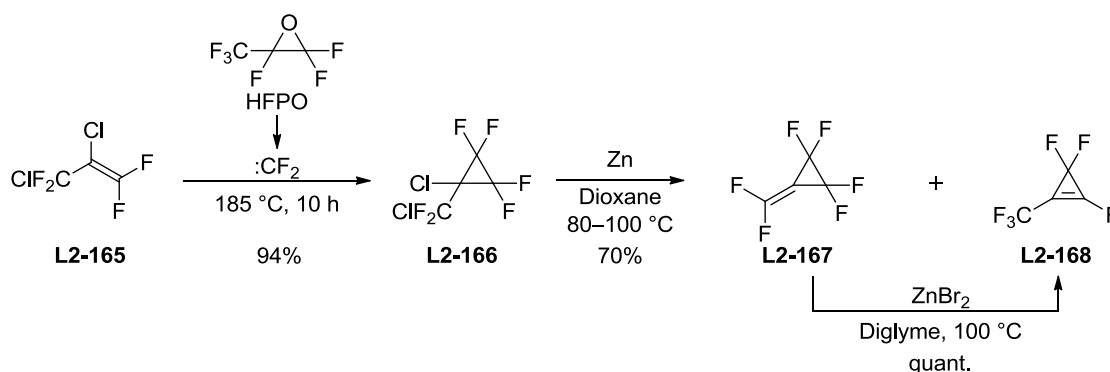
<sup>194</sup> Sepiol, J.; Soullen, R. L. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3791.

Bien que ce protocole n'ait jamais été appliqué à d'autres substrats que **L2-162a-b**, la publication décrivant cette technique est généralement considérée comme une étape charnière dans la chimie des 3,3-difluorocyclopropènes.<sup>195</sup>

#### 2.2.4. Méthodes diverses

Plusieurs méthodes ne rentrant pas dans les catégories présentées précédemment ont été proposées pour accéder aux 3,3-difluorocyclopropènes, et nous les traiterons ici dans leur ordre d'apparition chronologique.

Lors de la synthèse du perfluorométhylèncyclopropane **L2-167**, par cycloaddition [2+1] de  $\text{:CF}_2$  sur **L2-165** et déshalogénéation au zinc du cyclopropane résultant **L2-166**, il a été remarqué que de petites quantités du 3,3-difluorocyclopropène **L2-168** étaient également produites, probablement par isomérisation catalysée par le  $\text{ZnCl}_2$  formé lors de la réaction (Schéma 46).<sup>196</sup> Cette hypothèse semble confirmée par le fait que **L2-167** a été isomérisé quantitativement en **L2-168** en présence d'une quantité catalytique de  $\text{ZnBr}_2$  dans le diglyme.



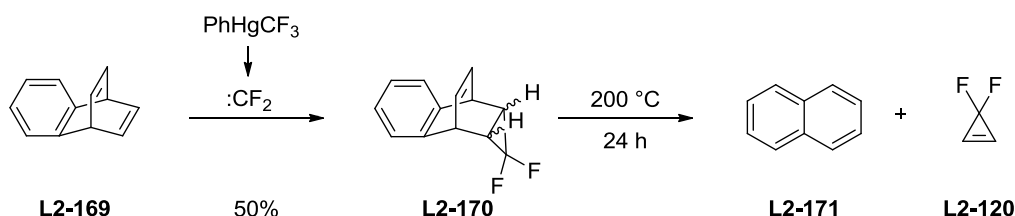
**Schéma 46**

Comme nous l'avons vu précédemment en Sections 2.2.1. et 2.2.2., la synthèse et l'isolement du 3,3-difluorocyclopropène fondamental **L2-120** repose sur des protocoles impliquant l'utilisation de la chromatographie en phase gazeuse. Une alternative à ces protocoles a été proposé par Jefford *et al.*, qui utilisent une stratégie dite "à relai moléculaire". Ainsi, l'addition

<sup>195</sup> Pour les applications référencées de cette méthode, voir: a) Law, D. C. F.; Tobey, S. W.; West, R. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 768. b) Battiste, M. A.; Posey, R. G. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3333. c) Müller, P.; Nguyen-Thi, H.-C. *Tetrahedron Letters* **1980**, *21*, 2145–2148. d) Müller, P.; Rey, M. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1157. e) Müller, P.; Rodriguez, D. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2540. f) Glück, C.; Poignée, V.; Schwager, H. *Synthesis* **1987**, 260. g) Müller, P.; Rodriguez, D. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1546. h) Neidlein, R.; Poignée, V. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1199. i) Müller, P.; Bernardinelli, G.; Pfyffer, J.; Rodriguez, D.; Schaller, J.-P. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 544. j) Müller, P.; Miao, Z. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1826. k) Maier, G.; Press, T.; Reisenauer, H. P. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 779. l) Jeong, Y.-T.; Jung, J.-H.; Choi, S.-K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 823. m) Battiste, M. A.; Posey, R. G. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *102*, 285.

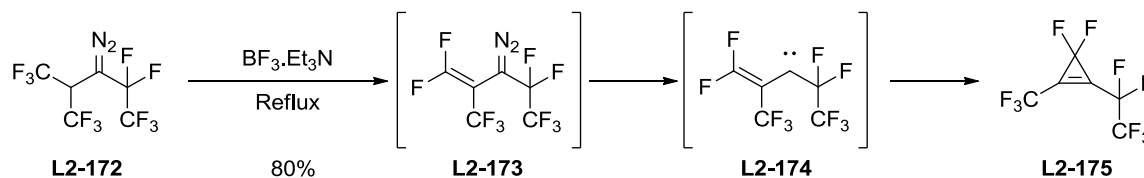
<sup>196</sup> Smart, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 927.

de  $\text{:CF}_2$  sur le benzobarrelène **L2-169** mène à un mélange *endo/exo* du cycloadduit **L2-170**, dont la thermolyse permet de libérer le difluorocyclopropène **L2-120** par cycloréversion (Schéma 47).<sup>197</sup> Bien que **L2-120** ne soit pas isolé sous forme pure, sa génération par cette technique permet d'obtenir des solutions neutres utilisables directement dans des applications synthétiques, ce qui n'est pas le cas dans les autres techniques de synthèse de **L2-120**.



**Schéma 47**

Le 3,3-difluorocyclopropène **L2-175** a été synthétisé avec un excellent rendement de 80% à partir du composé diazo **L2-172** (Schéma 48).<sup>198</sup> Les auteurs proposent qu'en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_3\text{N}$ , l'alcène **L2-173** se forme par élimination de HF, et cette élimination est ensuite suivie de la formation du vinyl carbène **L2-174** par extrusion de  $\text{N}_2$ . Ce vinyl carbène se cyclise ensuite en **L2-175**.



**Schéma 48**

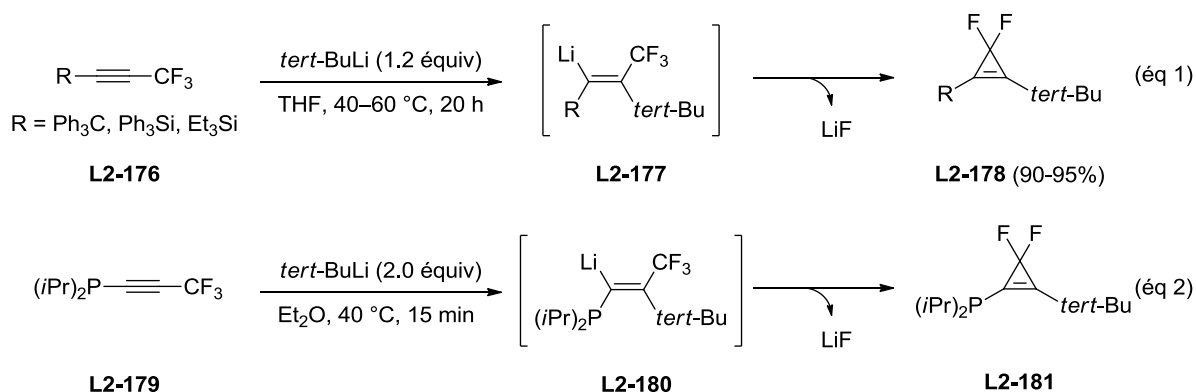
Un protocole reposant sur la carbolithiation d'alcynes trifluorométhylés a récemment été proposé par Brisdon *et al.* (Schéma 49). Ainsi le traitement des alcynes **L2-176** par le *tert*-BuLi mène aux alcènes **L2-177**, qui se cyclisent en 3,3-difluorocyclopropènes **L2-178** par activation thermique (Schéma 49, éq 1).<sup>199</sup> Cette réaction semble être favorisée par le très fort encombrement stérique entre les substituants R et *tert*-Bu présents en position *cis* sur la double liaison de l'intermédiaire **L2-177**. En effet, lorsque des organolithiens moins encombrés stériquement sont utilisés, la cyclisation n'a pas lieu. Une réactivité similaire de

<sup>197</sup> Jefford, C. W.; Acar, M.; Delay, A.; Mareda, J.; Burger, U. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 21, 1913.

<sup>198</sup> a) Bargamova, M. D.; German, L. S. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1989**, 1455. b) Bargamova, M. D.; Bargamov, G. G.; German, L. S. *J. Fluorine Chem.* **1993**, 65, 213.

<sup>199</sup> a) Brisdon, A. K.; Crossley, I. R.; Flower, K. R.; Pritchard, R. G.; Warren, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2399. b) Brisdon, A. K.; Crossley, I. R.; Pritchard, R. G.; Ghazala, S.; Warren, J. E. *Organometallics* **2003**, 22, 554.

l'alcynylphosphine **L2-179** a été observée par les mêmes auteurs, bien qu'aucun rendement n'ait été rapporté dans ce cas (Schéma 49, éq 2).<sup>200</sup>



**Schéma 49**

Ainsi, l'examen de la bibliographie montre que la vaste majorité des méthodes permettant la synthèse des 3,3-difluorocyclopropènes repose sur la cycloaddition [2+1] de carbènes sur des alcènes ou des alcynes. Parmi ces méthodes, la cycloaddition de :CF<sub>2</sub> sur les alcynes s'est révélée être la plus générale et la plus pratique, notamment grâce au récent développement de précurseurs de :CF<sub>2</sub> faciles d'utilisation et peu toxiques.

### 2.3 Réactivité des 3,3-difluorocyclopropènes

De la même façon que pour ses analogues non-fluorés, les 3,3-difluorocyclopropènes sont des molécules très réactives dans une large gamme de transformations. De par leurs natures très diverses, le classement de ses transformations en catégories simples et ne se recoupant pas est problématique. En gardant cette considération à l'esprit, nous proposons ici de distinguer les réactions impliquant des 3,3-difluorocyclopropènes selon les catégories suivantes:

- 1) Réactions vis-à-vis des électrophiles, cette catégorie inclut les réactions commençant par l'ionisation des 3,3-difluorocyclopropènes par un électrophile, suivies de leur réaction avec un nucléophile;
- 2) Réactions vis-à-vis des nucléophiles sans ionisation préalable du motif 3,3-difluorocyclopropène par un électrophile, cette catégorie inclut les réactions de déprotonation suivies de l'addition d'un électrophile;
- 3) Réactions vis-à-vis des radicaux;
- 4) Réactions d'oxydo-réduction, cette catégorie inclut les réactions comportant des étapes d'addition oxydante, tels que les couplages croisés catalysés par les métaux de transition;
- 5) Réactions de cycloaddition. Par souci de concision, les réactions de composés comportant

<sup>200</sup> Banger, K. K.; Brisdon, A. K.; Herbert, C. J.; Ghaba, H. A.; Tidmarsh, I. S. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 1117.

un motif 3,3-difluorocyclopropène mais n'impliquant pas la transformation ou la fonctionnalisation de ce motif ne seront pas décrites ici.

### 2.3.1. Réactivité vis-à-vis des électrophiles.

Les électrophiles réagissent avec les 3,3-difluorocyclopropènes selon deux modes d'action: 1) Par arrachement d'un atome de fluor pour engendrer le cation aromatique cyclopropénium **L2-183**, ce qui peut éventuellement être suivi d'une hydrolyse pour mener aux cyclopropénones **L2-185** (Schéma 50, éq 1); 2) Par addition sur la double liaison C1=C2, ce qui est généralement suivi de l'ouverture du cation cyclopropanium résultant **L2-186** pour mener à des produits divers (Schéma 50, éq 2).

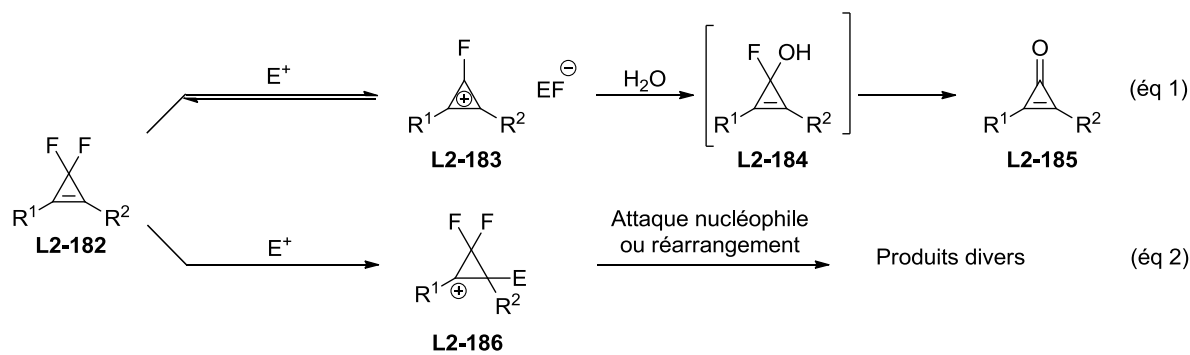


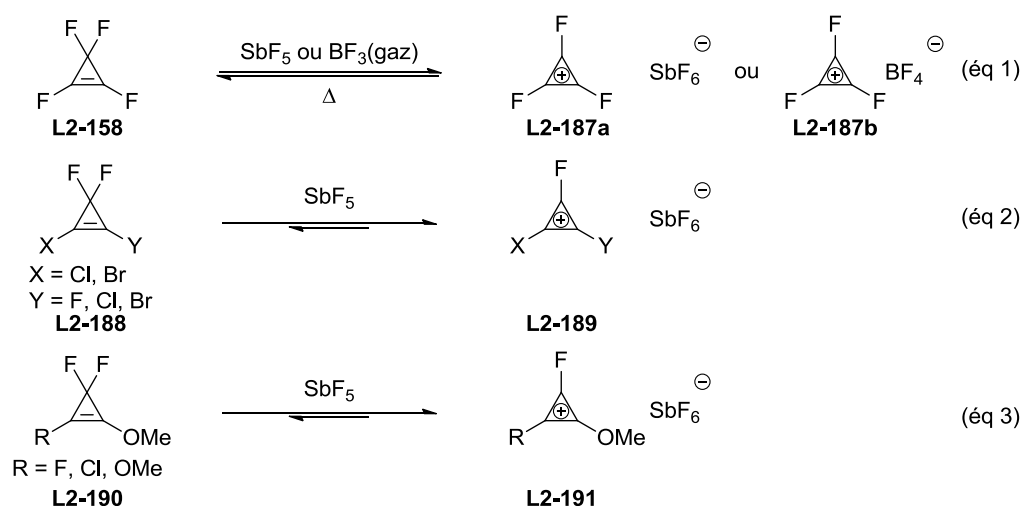
Schéma 50

Ainsi, Sargeant *et al.* synthétisèrent et caractérisèrent les cyclopropéniums **L2-187a-b**, formés par réaction entre le perfluorocyclopropène **L2-186** et les acides de Lewis  $\text{SbF}_5$  ou  $\text{BF}_3$ , (Schéma 51).<sup>201</sup> Notons l'instabilité thermique de ces composés, qui sont en équilibre avec le 3,3-difluorocyclopropène de départ **L2-186** à température ambiante. A la suite de ce rapport, West *et al.* synthétisèrent les halogénofluorocyclopropéniums **L2-189** par une réaction similaire, toujours sous leur forme de sels d'antimoine (Schéma 51, éq 2).<sup>202</sup> Smart synthétisa également les cyclopropéniums **L2-191** de la même façon (Schéma 51, éq 3).<sup>203</sup> Bien que de nature aromatique, tous ces composés sont extrêmement sensibles à l'hydrolyse et se dégradent spontanément à l'air pour former les cyclopropénones correspondantes.

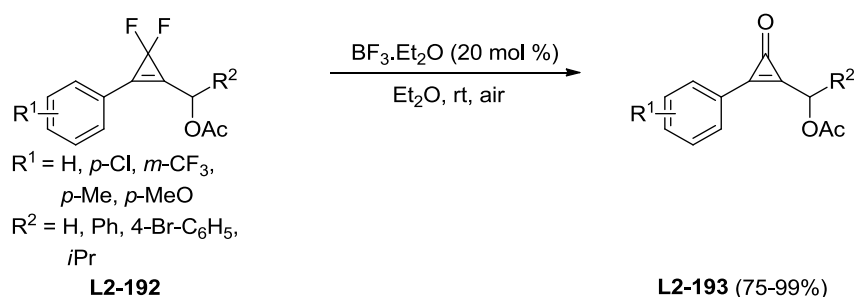
<sup>201</sup> Sargeant, P. B.; Krespan, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 415.

<sup>202</sup> Law, D. C. F.; Tobey, S. W.; West, R. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 768.

<sup>203</sup> Smart, B. E. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2377.

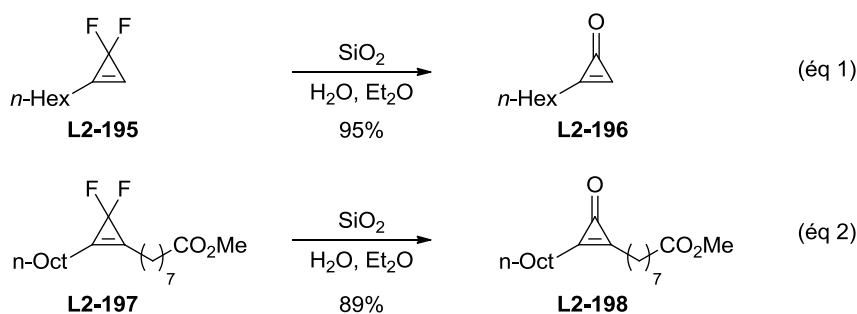


L'instabilité des 3,3-difluorocyclopropènes en milieu acide fut exploitée par Chen *et al.*, qui obtinrent les cyclopropénones **L2-193** avec d'excellents rendements en utilisant  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en quantité catalytique comme acide de Lewis (Schéma 52).<sup>182</sup> Notons la présence d'un acétate allylique, non coupé dans ces conditions. Ce protocole a par la suite été utilisé à deux reprises dans des procédés séquentiels permettant d'obtenir des cyclopropénones à partir des alcynes correspondants après cycloaddition [2+1] de  $:\text{CF}_2$ , suivie de l'hydrolyse du brut réactionnel.<sup>204</sup>

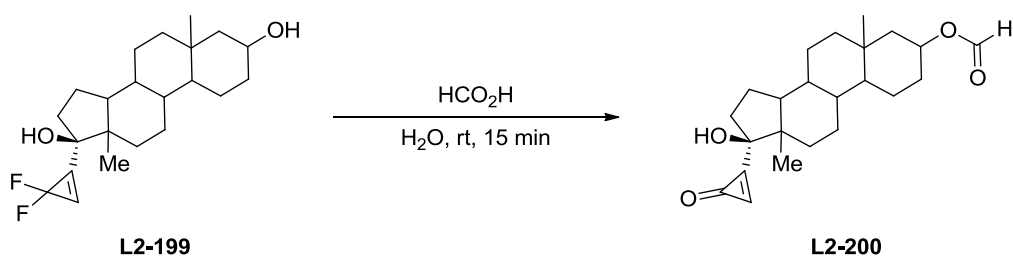


La labilité des atomes de fluor en position C3 est sans doute mieux illustrée par l'hydrolyse quasi-quantitative des 3,3-difluorocyclopropènes **L2-195** et **L2-197** en cyclopropénones **L2-196** et **L2-198** lors de leur filtration sur gel de silice humidifié (Schéma 53).<sup>175</sup> Ainsi, il est généralement recommandé d'utiliser des gels de silice neutralisés à la triéthylamine lors de la purification des 3,3-difluorocyclopropènes par chromatographie éclair.

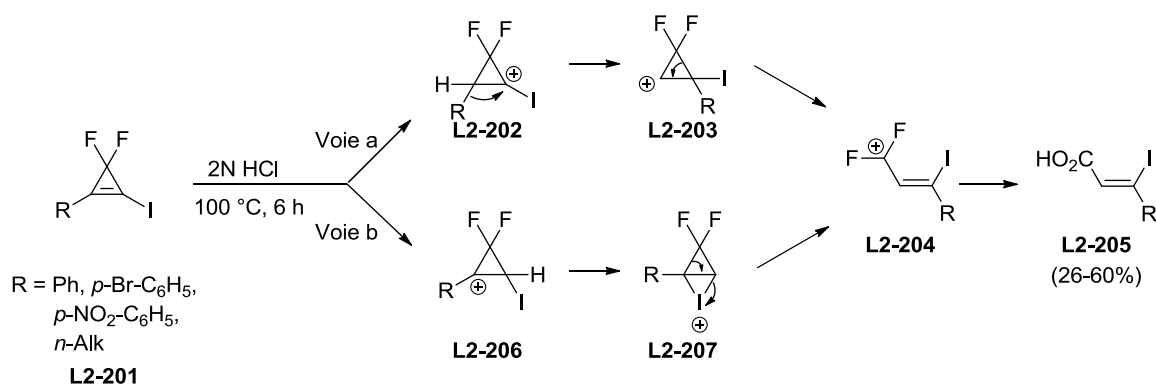
<sup>204</sup> a) Yang, J.-M.; Tang, X.-Y.; Wei, Y.; Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3545. b) Nihei, T.; Hoshino, T.; Konno, T. *Org. Lett.* **2014**, *6*, 4170. d) Yang, Y.L.; Zhang, Z.; Zhang, X.-N.; Wang, D.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 115



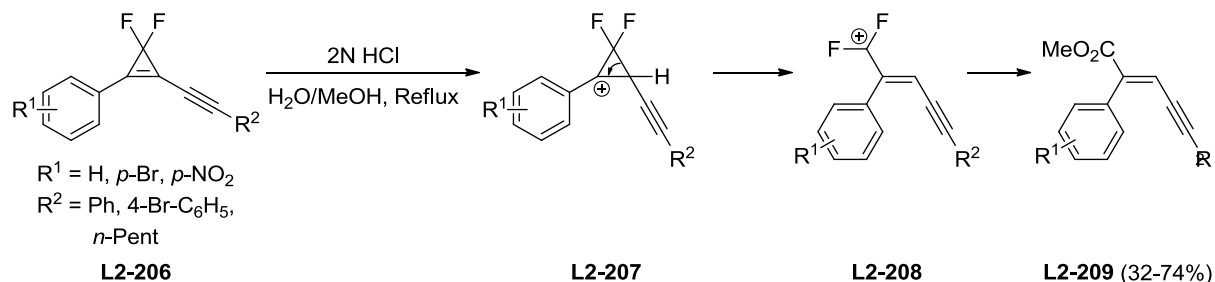
Crabbé *et al.* rapportèrent une réaction similaire du 3,3-difluorocyclopropène **L2-199** lors de son traitement par l'acide formique (Schéma 54).<sup>171</sup>



En revanche, les 3,3-difluorocyclopropènes disubstitués et appauvris en électrons, tels que les 1-iodo-3,3-difluorocyclopropènes **L2-201**, ne semblent pas s'ioniser facilement par perte d'un atome de fluor, et ils réagissent avec HCl par addition sur la double liaison pour générer les cyclopropaniums régioisomériques **L2-202** ou **L2-206** (Schéma 55, Voies a et b respectivement).<sup>178</sup> Afin d'expliquer la formation du produit **L2-205**, les auteurs proposent que les cyclopropaniums **L2-202** et **L2-206** se réarrangent respectivement par transfert du groupement R ou par formation d'iodonium ponté, ces réarrangements étant suivis par une ouverture de cycle pour former **L2-204**. Une hydrolyse finale mène au produit **L2-205**.

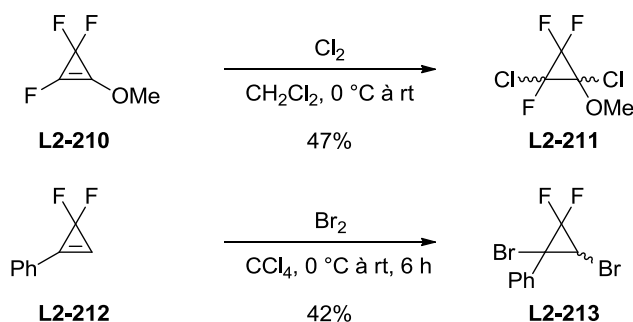


Ces réarrangements ne sont pas observés dans le cas de cyclopropéniums **L2-207**, dont l'ouverture et la solvolysse subséquente mènent à **L2-209** (Schéma 56).



**Schéma 56**

L'addition de  $\text{Cl}_2$ <sup>203</sup> et de  $\text{Br}_2$ <sup>178</sup> dans des conditions non radicalaires sur des 3,3-difluorocyclopropènes a également été rapportée, et celles-ci mènent aux cyclopropanes halogénés correspondants sans ouverture de cycle (Schéma 57).



**Schéma 57**

### 2.3.2. Réactivité vis-à-vis des nucléophiles.

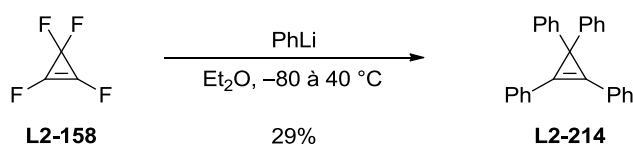
Les 3,3-difluorocyclopropènes peuvent réagir avec les nucléophiles de différentes façons selon la nature du nucléophile et selon les substituants du 3,3-difluorocyclopropènes. Le classement de ces réactions est donc encore une fois problématique. Nous avons choisi de distinguer ici: 1) Les réactions d'addition-élimination sur la double liaison C1=C2; 2) Les réactions d'addition 1,4 sur la double liaison C1=C2; 3) Les réactions de migration exocyclique de la double liaison C1=C2 initiées par un nucléophile; 5) Les réactions de déprotonation de la double liaison suivies d'une réaction avec un électrophile.



### 2.3.2.1. Réactions d'addition-élimination sur la double liaison C1=C2

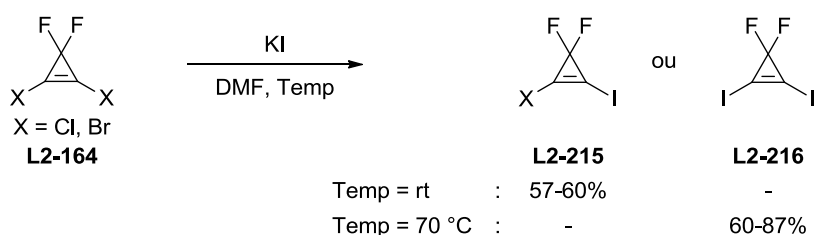
Les réactions d'addition-élimination de nucléophiles sur la double liaison des 3,3-difluorocyclopropènes sont prépondérantes dans le cas de 3,3-difluorocyclopropènes possédant des halogènes additionnels en position vinylique.

Le premier exemple d'une telle réaction a été décrit par Camaggi *et al.*, et consiste en la perphénylation du perfluorocyclopropène **L2-158** par l'action de PhLi (Schéma 58).<sup>205</sup> Il est probable que cette réaction procède initialement par addition-élimination pour la phénylation des positions vinyliques, avant de procéder par un mécanisme de type S<sub>N</sub>2' pour la phénylation des positions allyliques. Il s'agit du seul exemple de ce type de réaction employant un nucléophile carboné.



**Schéma 58**

Soulen *et al.* ont fortement contribué au développement des réactions d'addition-élimination sur les 3,3-difluorocyclopropènes. Ils ont notamment décrit l'iodation vinylique des 1,2-dihalogéno-3,3-difluorocyclopropènes **L2-164** par l'action de KI (Schéma 59).<sup>194</sup> En fonction de la température, les composés mono-iodés **L2-215** ou bis-iodés **L2-216** peuvent être obtenus.

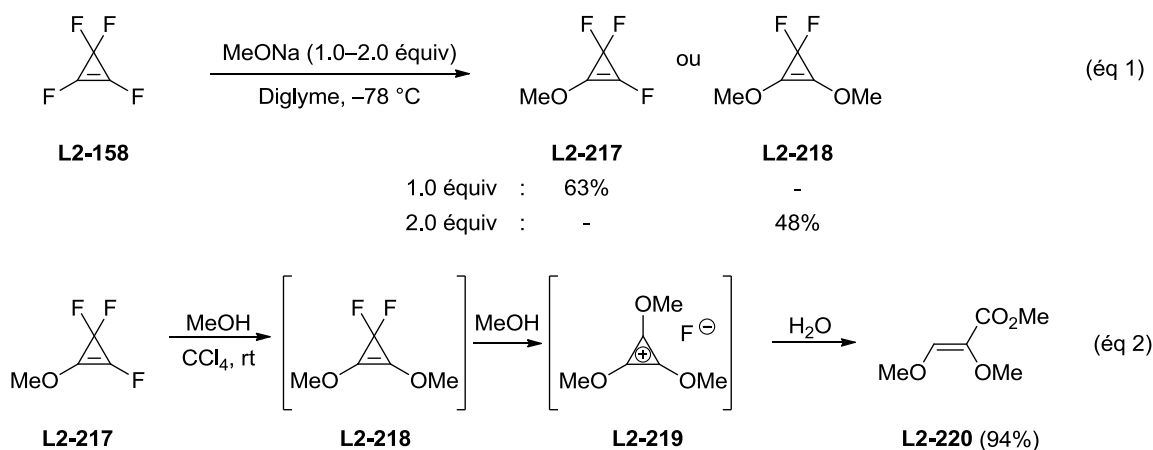


**Schéma 59**

Smart fut le premier à décrire le déplacement d'halogènes vinyliques par un nucléophile oxygéné (Schéma 60).<sup>203</sup> Ainsi, le perfluorocyclopropène **L2-158** peut être mono- ou bis-substitué en position vinylique par l'action de MeONa à basse température en fonction du nombre d'équivalents de nucléophile utilisé (Schéma 60, éq 1). Les éthers vinyliques obtenus

<sup>205</sup> Camaggi, G.; Gozzo, F. *J. Chem. Soc. C* **1970**, 178.

**L2-217** et **L2-218** sont décrits comme étant extrêmement instables, et ils réagissent de façon explosive avec l'eau et les alcools à température ambiante. En procédant par addition très lente d'un excès de méthanol sur **L2-217**, les auteurs parvinrent néanmoins à contrôler la réaction et l'acrylate **L2-220** fût obtenu avec un rendement quasi-quantitatif (Schéma 60, éq 2). Le milieu réactionnel étant acide, il est probable que cette réaction implique la formation du cyclopropénium **L2-219**, suivie de son hydrolyse pour fournir l'acrylate **L2-220**, comme initialement démontré par Dehmlow *et al.*<sup>206</sup>



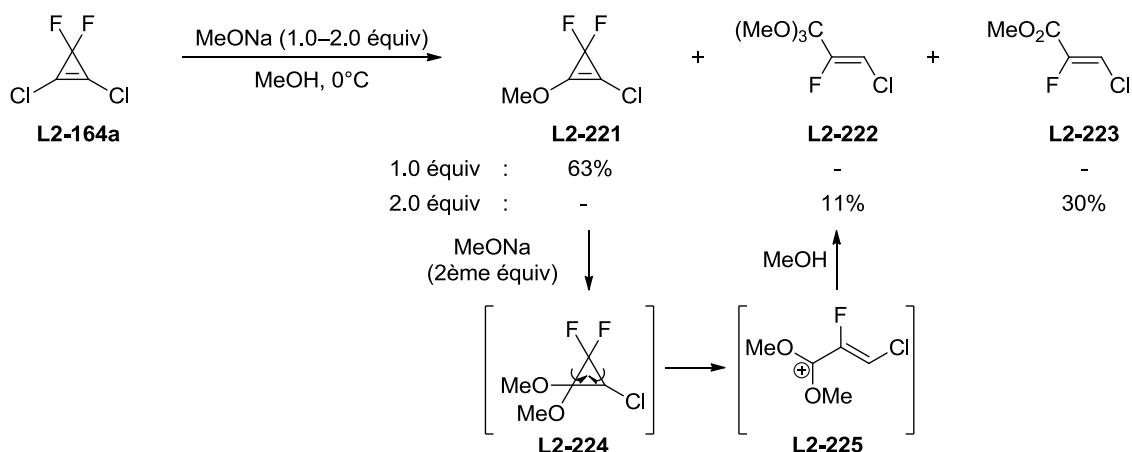
**Schéma 60**

Une réaction similaire avec les 1,2-dichloro-3,3-difluorocyclopropènes **L2-164a** a été décrite une année plus tard par Soulen *et al.* (Schéma 61).<sup>207</sup> La réactivité de ces cyclopropènes **L2-164a** et de ses dérivés contrastent néanmoins fortement avec celle du perfluorocyclopropène **L2-158**. Ainsi, il apparaît que l'éther **L2-221** est stable vis-vis de l'eau. En effet, la réaction est effectuée dans le méthanol, et un traitement aqueux rapide est toléré à la fin de la réaction. De plus, les auteurs observent la formation des espèces **L2-222** et **L2-223** lors de l'utilisation de deux équivalents de MeONa, ce qui a été expliqué par la formation de l'espèce **L2-224** à la place du bis-éther **L2-218**. Les auteurs proposent que cette espèce subisse ensuite une ouverture de cycle disrotatoire, concomitante avec la perte d'un atome de fluor pour mener à l'espèce **L2-225**.<sup>208</sup> L'addition d'une molécule de méthanol mènerait ensuite à l'orthoester **L2-222**, dont l'hydrolyse mènerait à l'acrylate **L2-223**.

<sup>206</sup> Dehmlow, E. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 209.

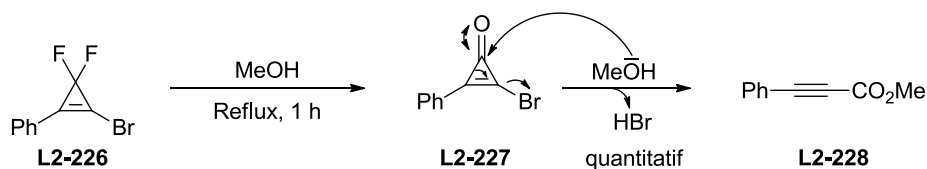
<sup>207</sup> Soulen, S. R.; Paul, D. W. *J. Fluorine Chem.* **1977**, *10*, 261.

<sup>208</sup> Une discussion centrée sur ce réarrangement des 3,3-difluorocyclopropanes dit de "cyclopropyl-allyl" est proposée à la page 1084 de la revue de Dolbier *et al.*: Dolbier, W. R.; Battiste, M. A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1071.



**Schéma 61**

Cette variation de réactivité des 1-halogéno-3,3-difluorocyclopropènes et de leurs dérivés vis-à-vis des nucléophiles oxygénés est également illustrée par la réaction de **L2-226** avec le méthanol (Schéma 62).<sup>192</sup> Dans ce cas, le propiolate **L2-227** est obtenu avec un rendement quantitatif. Par analogie avec les travaux de West concernant l'hydrolyse du 1,3,3-tribromo-2-phényl-cyclopropène, *i.e.* l'analogue *gem*-dibromé de **L2-226**, il est raisonnable de supposer que cette réaction procède par formation de la cyclopropénone intermédiaire **L2-227**, suivie de son ouverture avec départ concomitant d'un atome de brome.<sup>209</sup>



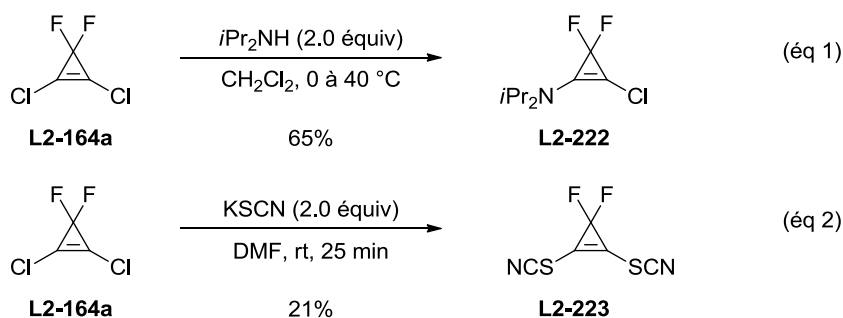
**Schéma 62**

Les déplacements d'un halogène vinylique par des nucléophiles azotés<sup>210</sup> et soufrés<sup>211</sup> ont été respectivement rapportés par les groupes de Gompper et de Soulen (Schéma 63, éq 1 et 2 respectivement). De la même façon que pour l'éther **L2-217**, l'amine **L2-222** et le thiol **L2-223** sont décrits comme étant raisonnablement stables vis-à-vis de l'eau dans la mesure où un traitement aqueux est effectué à la fin de la réaction.

<sup>209</sup> West, R.; Zecher, D. C.; Tobey, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 168.

<sup>210</sup> Gompper, R.; Schönafinger, K. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 1529.

<sup>211</sup> Sepiol, J.; Soulen, R. L.; Sepiol, J. *J. Fluorine. Chem.* **1983**, *23*, 163.

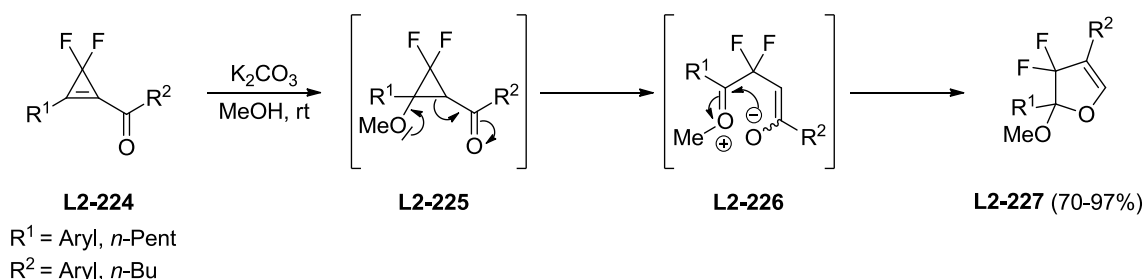


**Schéma 63**

### 2.3.2.2. Réaction d'addition 1,4 sur la double liaison C1=C2

Lorsque la double liaison du 3,3-difluorocyclopropène est activée par un groupement mésomère-attracteur, une attaque nucléophile 1,4 est possible dans des conditions douces. Les 3,3-difluorocyclopropanes résultants se sont également révélés extrêmement labiles et n'ont jamais été isolés.

Ainsi, les furanes **L2-227** sont les produits majoritaires de la réaction entre les 3,3-difluorocyclopropènes **L2-224** et le méthanol dans des conditions basiques (Schéma 64).<sup>180</sup> La formation de ces furanes a été expliquée par l'ouverture de l'intermédiaire cyclopropane **L2-225**, suivi de sa cyclisation par attaque intramoléculaire de l'énolate **L-226**.



**Schéma 64**

L'addition du diméthylmalonate de sodium sur les 3,3-difluorocyclopropènes **L2-224** mène à des produits complètement différents **L2-230** (Schéma 65).<sup>212</sup> Cette différence peut être expliquée par les fortes contraintes stériques présentes dans l'intermédiaire **L2-229a** issu de l'ouverture du 3,3-difluorocyclopropane **L2-228**, et qui favoriseraient la formation du conformère **L2-229b** à partir duquel l'élimination E1<sub>CB</sub> d'un atome de fluor aurait lieu pour donner **L2-230**.

<sup>212</sup> Cheng, Z.-L.; Chen, Q.-Y. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 894.

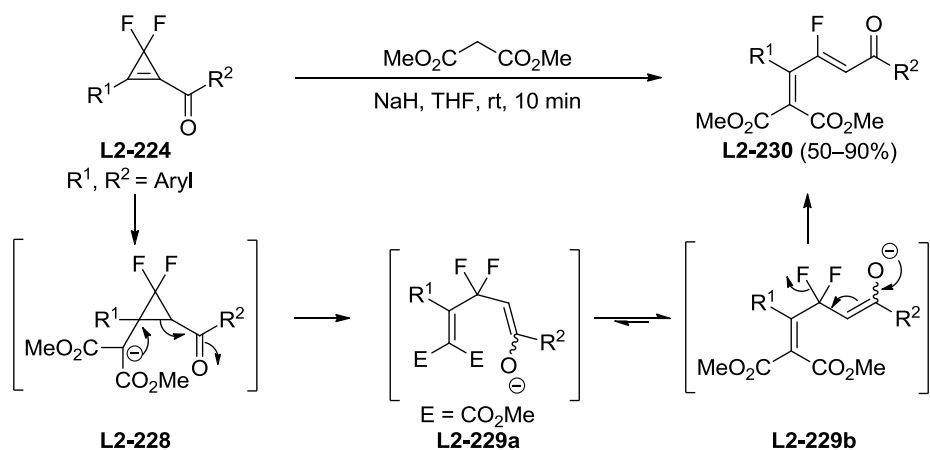


Schéma 65

Une rationalisation similaire peut être invoquée afin d'expliquer la formation des produits L2-237 lors de la réaction des 3,3-difluorocyclopropènes L2-224 avec des amines primaires (Schéma 66).

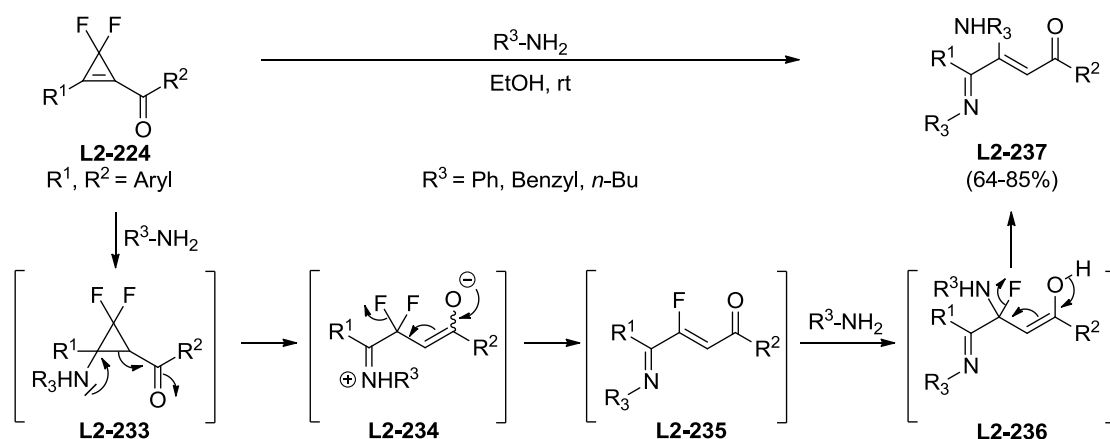
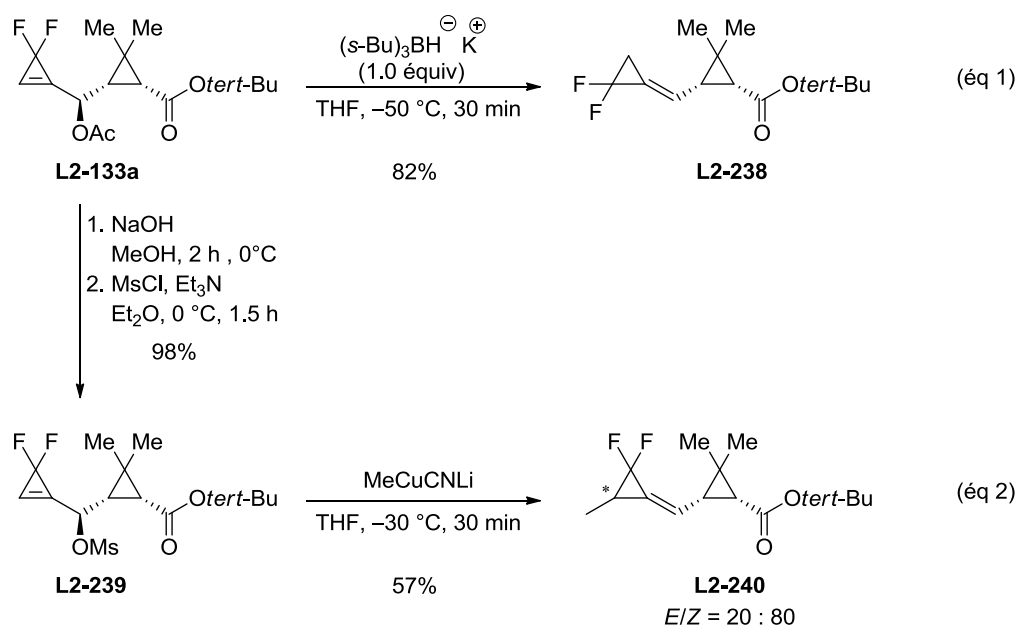


Schéma 66

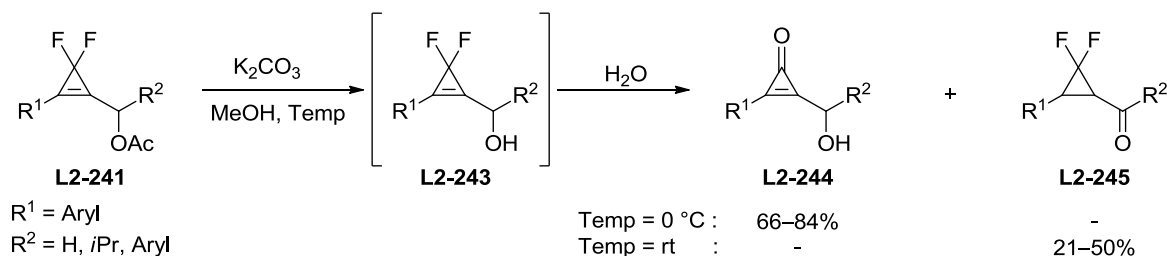
### 2.3.2.3. Réaction de migration exocyclique de la double liaison C1=C2 initiée par un nucléophile

Les 3,3-difluorocyclopropènes possédant un groupe partant en position allylique peuvent subir une attaque de type S<sub>N</sub>2' sur leur double liaison. Ainsi, le K-Sélectride (s-Bu)<sub>3</sub>BHK permet d'effectuer la transposition réductrice du 3,3-difluorocyclopropène L2-133a en méthylènegyrocyclopropane L2-238 de configuration (E) avec d'excellents rendements (Schéma 67, éq 1).<sup>172</sup> Le méthylcyanocuprate de lithium est également capable d'effectuer une telle transformation lorsqu'un groupement partant de type mésylate est présent en position allylique (Schéma 67, éq 2). Bien que la configuration de la nouvelle double liaison ne soit pas aussi

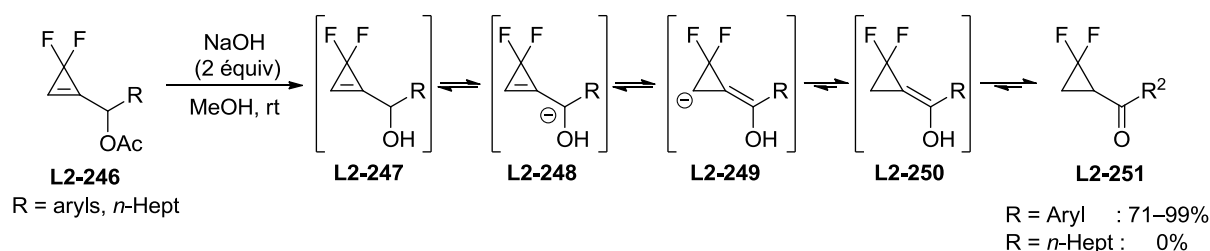
bien contrôlée dans ce dernier cas (rapport  $E/Z = 20:80$ ), le nouveau centre asymétrique est créé dans une configuration unique. Soulignons également les rendements tout à fait remarquables obtenus lors de la transformation de **L2-133a** en **L2-239**. Sans vouloir mettre en doute la bonne foi des auteurs, nous devons souligner qu'aucune analyse RMN du noyau  $^{19}\text{F}$  n'est proposée pour les produits **L2-239** et **L2-240**. Il est donc possible que ces produits soient en fait les cyclopropénones et les cyclopropanones correspondantes.



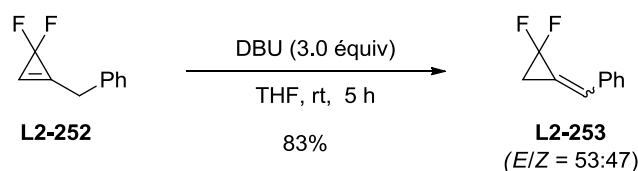
Cette dernière hypothèse est d'autant plus pertinente si l'on considère le récent rapport de Chen *et al.* concernant l'hydrolyse des 3,3-difluorocyclopropènes **L2-241** (Schéma 68).<sup>182</sup> Les auteurs rapportent en effet que la réaction de **L2-241** avec  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dans le méthanol à  $0\text{ }^\circ\text{C}$  engendre les cyclopropénones **L2-243** qui sont hydrolysées en **L2-244** lors du traitement aqueux. De façon beaucoup plus surprenante, accomplir la même réaction à température ambiante mène aux cycloproplcétones **L2-245** *via* le même intermédiaire **L2-243**.



Cette dernière réaction de prototropie 1,5 permettant de passer de **L2-243** à **L2-245** a fait l'objet d'un rapport plus détaillé par les mêmes auteurs, dans lequel il est proposé que les cyclopropylcétones **L2-251** soient formées à partir de **L2-246** par coupure initiale de l'acétate suivie d'une succession d'équilibres acido-basiques (Schéma 69).<sup>183</sup> Cette hypothèse se base sur l'absence de réaction lorsqu'un alkyle est présent à la place d'un aryle en position allylique, et sur l'incorporation de deutérium sur toutes les positions du cycle lorsque la réaction est accomplie dans MeOD.



L'aptitude de la double liaison des 3,3-difluorocyclopropènes à migrer en position exocyclique lorsque des hydrogènes acides sont présents en position allylique a également été démontrée par Shi *et al.* (Schéma 70). Bien que cette migration se fasse sans aucun contrôle de la configuration de la nouvelle liaison formée, l'excellent rendement obtenu en **L2-253** illustre la facilité de cette réaction.



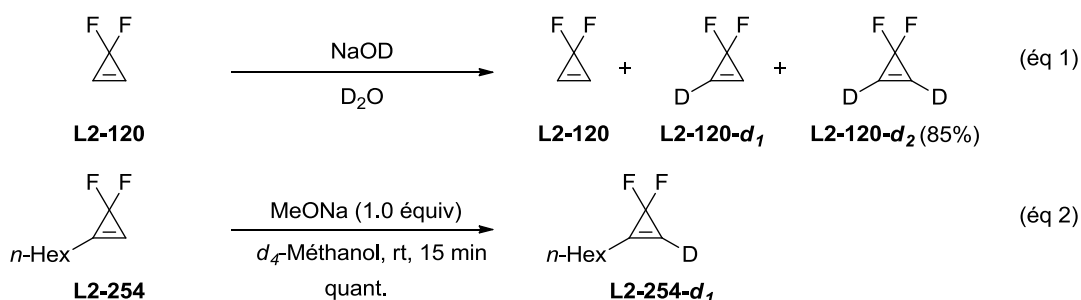
#### 2.3.2.4. Réaction de déprotonation de la double liaison suivie de la réaction avec un électrophile.

De la même façon que pour les cyclopropènes non-fluorés, les hydrogènes vinyliques des 3,3-difluorocyclopropènes possèdent une acidité significativement plus marquée que des hydrogènes vinyliques "normaux".

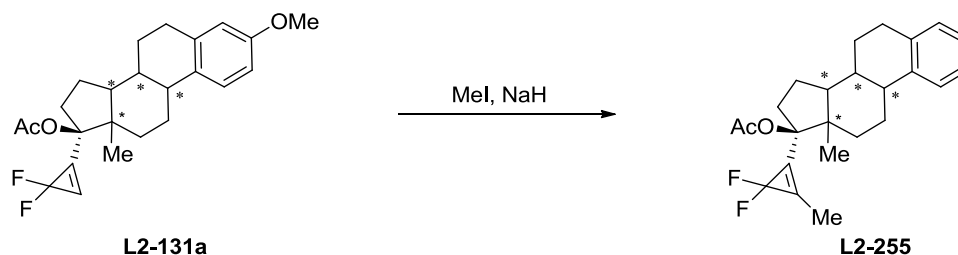
Cette caractéristique a été mise en évidence dès 1978 par Craig *et al.* lors du traitement du 3,3-difluorocyclopropène **L2-120** par de la soude deutérée dans l'eau lourde (Schéma 71, éq 1).<sup>213</sup> Les auteurs obtiennent un mélange constitué de **L2-120** et de ses analogues mono- et

<sup>213</sup> Craig, N. C.; MacPhall, R. A.; Spiegel, D. A. *J. Phys. Chem.* **1978**, *82*, 1056.

bis-deutérés dans des proportions non spécifiées. Une utilisation considérablement plus tardive de ce protocole a montré que le produit bis-deutééré **L2-120-*d*<sub>2</sub>** était formé à hauteur de 85%.<sup>214</sup> La deutération du 3,3-difluorocyclopropène **L2-254** a également été rapportée par Schlosser *et al.*, qui effectuent cette réaction par l'action du méthanolate de sodium dans le méthanol perdeutééré (Schéma 71, éq 2).<sup>175</sup> Un suivi RMN <sup>1</sup>H montre que cette incorporation est quantitative en 15 min à température ambiante.



A la vue de ces résultats, il peut donc sembler surprenant que la méthylation de **L2-131a** par MeI, après déprotonation par NaH, constitue le seul et unique exemple de fonctionnalisation de 3,3-difluorocyclopropènes en position vinylique par déprotonation/fonctionnalisation (Schéma 72).<sup>215</sup> Soulignons également que ni le rendement ni le mode opératoire de cette réaction ne sont fournis.



### 2.3.3. Réactivité vis-à-vis de radicaux

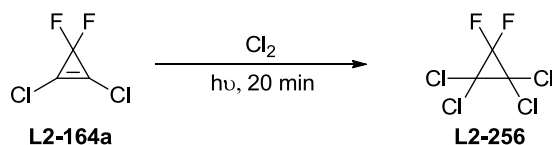
La réactivité des 3,3-difluorocyclopropènes vis-à-vis des radicaux a été exemplifiée dès 1966 par Tobey *et al.* lors de la chloration de **L2-164a** par Cl<sub>2</sub> dans des conditions radicalaires (irradiation UV par une lampe à vapeur de mercure) (Schéma 73).<sup>216</sup>

<sup>214</sup> Ni, F.; Lee, C. C.; Hwang, C. S.; Hu, Y.; Ribbe, M. W.; McKenna, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10346.

<sup>215</sup> Anderson, P.; Crabbé, P.; Cross, A. D.; Fried, J. H.; Knox, L. H.; Murphy, J.; Velarde, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3888

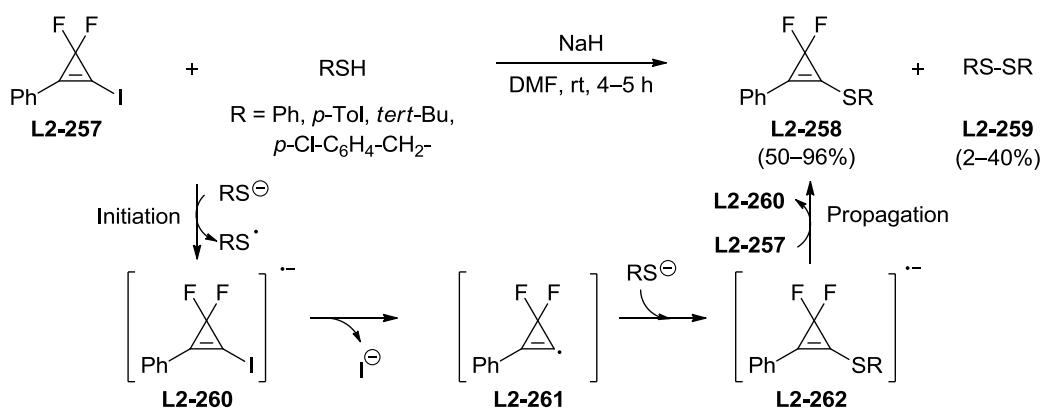
<sup>216</sup> West, R.; Sadó, A.; Tobey, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2481.





**Schéma 73**

Il se passera ensuite 40 ans avant qu'un autre exemple de réaction radicalaire des 3,3-difluorocyclopropènes apparaisse dans la bibliographie (Schéma 74).<sup>217</sup> Cette réaction de substitution nucléophile radicalaire d'ordre 1 ( $S_{RN}1$ ) permet la synthèse des thioéthers **L2-258** à partir du 1-iodo-2-phényl-3,3-difluorocyclopropène **L2-257** et de thiols. Elle est initiée par un transfert monoélectronique entre un ion thiolate et **L2-257**. Le radical anion **L2-260** se décompose ensuite en radical **L2-261** par perte d'un ion iodure. Après formation d'un nouveau radical anion **L2-262** par réaction de **L2-261** avec un ion thiolate, une réaction de propagation a lieu, dans laquelle **L2-262** réagit avec le produit de départ **L2-257**, ce qui permet de générer le produit **L2-258** et de boucler la chaîne radicalaire. L'implication d'espèces radicalaires dans cette réaction a été prouvée grâce à un suivi de la réaction par spectroscopie RPE (résonance paramagnétique électronique), et par piégeage de l'intermédiaire **L2-261** avec un capteur de radicaux.

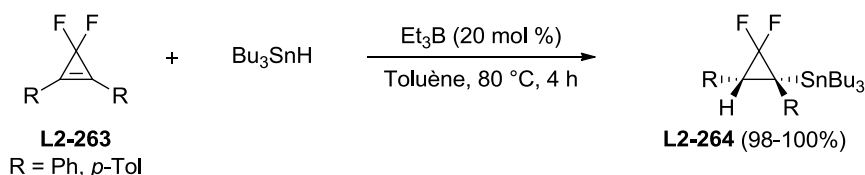


**Schéma 74**

Le seul autre exemple de réaction radicalaire des 3,3-difluorocyclopropènes n'est apparu que très récemment et consiste en l'addition radicalaire de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  sur la double liaison de **L2-263**, menant ainsi aux produits d'hydrostannylation **L2-264** avec des rendements quantitatifs et sous la forme d'un isomère unique (Schéma 75).<sup>218</sup>

<sup>217</sup> Zhou, D.-Y.; Dou, H.-Y.; Zhao, C.-X.; Chen, Q.-Y. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 740.

<sup>218</sup> Nihei, T.; Hoshino, T. Konno, T. *Org. Lett.* **2014**, *6*, 4170.

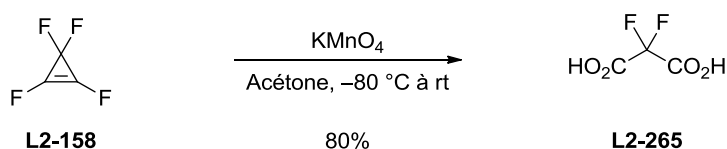


**Schéma 75**

### 2.3.4. Réaction d'oxydo-réduction

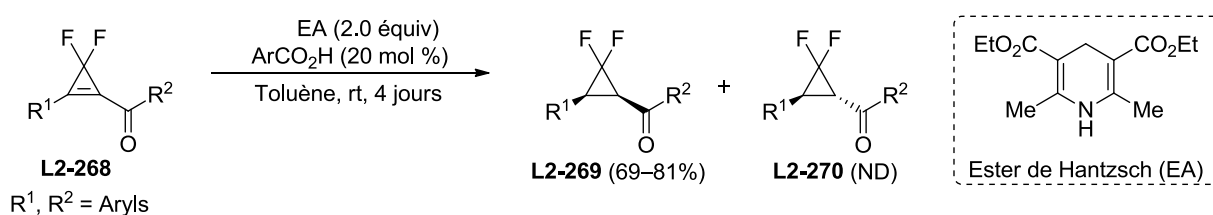
Les 3,3-difluorocyclopropènes réagissent de façon variée dans les réactions d'oxydo-réduction en fonction de la nature des substrats mis en jeu.

Ainsi, le perfluorocyclopropène **L2-158** réagit de façon similaire à un alcène vis-à-vis du  $\text{KMnO}_4$  pour donner l'acide difluoromalonique **L2-265** avec un excellent rendement (Schéma 76).<sup>205</sup>



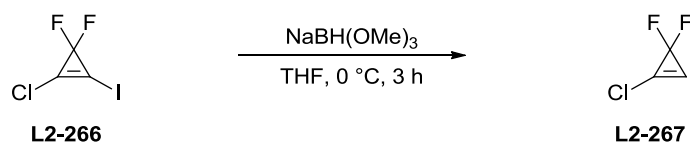
**Schéma 76**

Les 3,3-difluorocyclopropènes **L2-268** réagissent de façon similaire aux cétones vinyliques acycliques avec l'ester de Hantzsch (EA), pour mener aux cyclopropylcétones **L2-269** de configuration *cis* avec d'excellents rendements (Schéma 77).<sup>181</sup> La formation des analogues de configuration *trans* **L2-270** est également observée, mais toujours de façon minoritaire.



**Schéma 77**

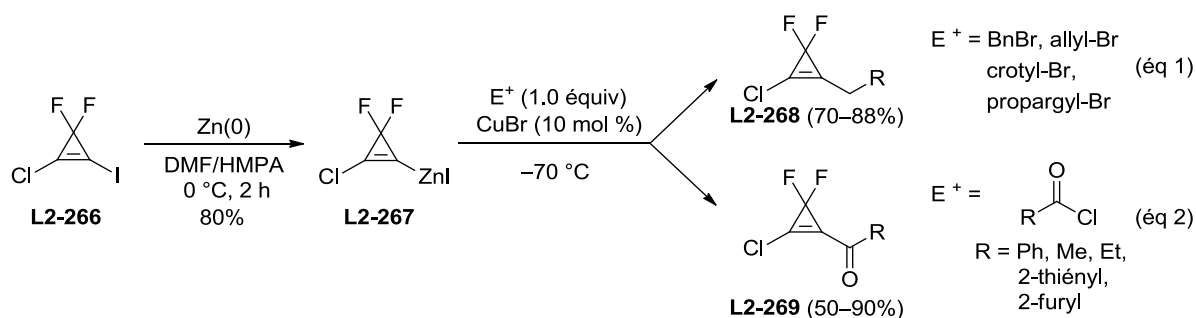
Les 1-iodo-3,3-difluorocyclopropènes peuvent réagir au niveau de la liaison  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-I}$ , comme dans le cas de **L2-266** qui est réduit en **L2-267** en présence de  $\text{NaBH}(\text{OMe})_3$  (Schéma 78).<sup>219</sup>



**Schéma 78**

<sup>219</sup> Natarajan, S.; Soulen, S. R. *J. Fluorine. Chem.* **1981**, *17*, 447.

Les métaux de transition peuvent s'insérer dans cette liaison C(sp<sup>2</sup>)-I, comme cela a été initialement démontré par Jeong *et al.* (Schéma 79).<sup>220</sup> L'organozincique **L2-267** est formé de cette façon par addition oxydante de zinc métallique dans la liaison C(sp<sup>2</sup>)-I de **L2-266**. Bien que cet organozincique soit inerte vis-à-vis de bromures d'alkyle activés et de chlorures d'acyle, les auteurs ont démontré que CuBr catalysait efficacement la réaction de **L2-267** avec ces électrophiles, et les cyclopropènes correspondants **L2-268** et **L2-269** sont alors obtenus avec de bons rendements.



Chen *et al.* démontrèrent ultérieurement la capacité des complexes de cuivre à s'insérer directement dans la liaison C(sp<sup>2</sup>)-I des 1-iodo-3,3-difluorocyclopropènes **L2-270** en réalisant la trifluorométhylation de ces cyclopropènes en présence d'une quantité catalytique de CuI et en utilisant le fluorosulfonyldifluoroacétate de méthyle (MFDA) comme source de CF<sub>3</sub><sup>-</sup> (Schéma 80, équation 1).<sup>178</sup> Les mêmes auteurs démontrèrent également que ces mêmes cyclopropènes peuvent être engagés dans des réactions de Heck<sup>178</sup> ou de Sonogashira<sup>179</sup> en tant que partenaires électrophiles (Schéma 80, équation 2 et 3 respectivement). Notons l'utilisation du sel d'argent Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en tant que base, sans lequel les rendements chutent drastiquement. A la suite de ces travaux, un protocole permettant le couplage de Sonogashira des 1-chloro-3,3-difluorocyclopropènes **L2-276** a également été décrit (Schéma 80, équation 4).<sup>221</sup>

<sup>220</sup> Jeong, Y.-T.; Jung, J.-H.; Choi, S.-K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 823.

<sup>221</sup> Lin, S.-T.; Lee, C.-C.; Wu, E.-C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5103.

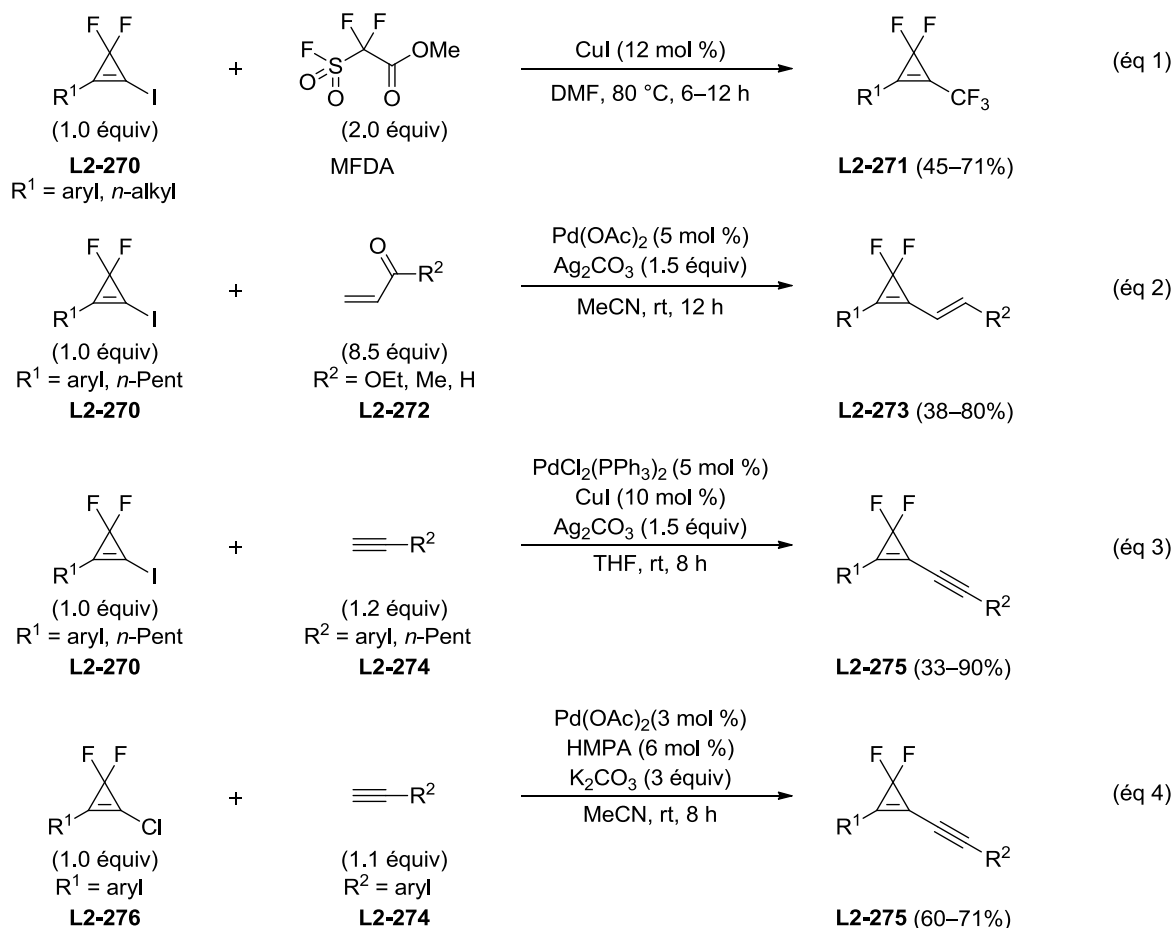


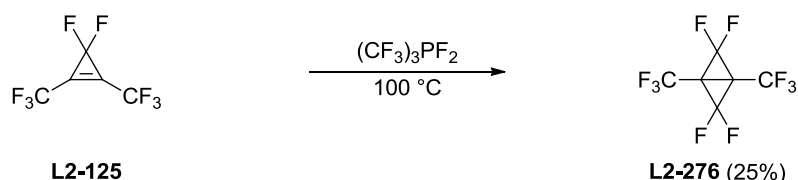
Schéma 80

### 2.3.5. Réactions Péricycliques

Les 3,3-difluorocyclopropènes sont des molécules dont la réactivité a été largement exemplifiée dans les réactions de cycloaddition [4+2]. A l'inverse, très peu d'exemples dans d'autres types de cycloadditions ont été rapportés. Ainsi, seul un exemple de cycloaddition [2+1], deux exemples de cycloaddition [2+2] et un exemple de cycloaddition [3+2] ont été décrits, tandis qu'aucune réaction de cycloaddition d'ordre supérieur n'a pu être retrouvée dans la bibliographie.

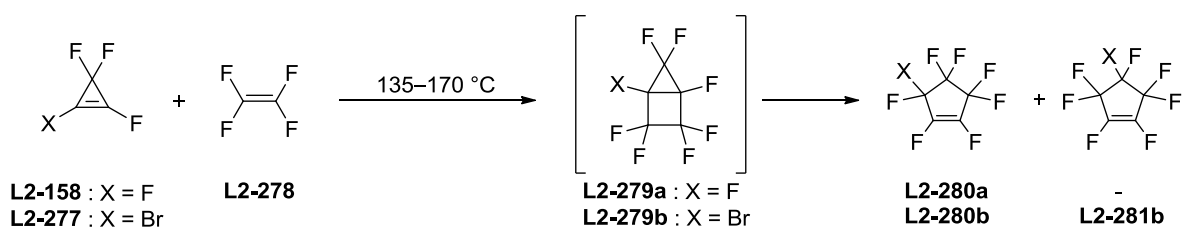
#### 2.3.5.1. Réactions de cycloaddition [2+1], [2+2] et [3+2]

Le seul exemple de cycloaddition [2+1] d'un carbène sur un 3,3-difluorocyclopropène a été rapporté par Malher en 1962 (Schéma 81). Incidemment, il s'agit de l'addition d'un difluorocarbène, ce qui mène à l'espèce bicyclique **L2-276** avec un rendement faible.<sup>168</sup>



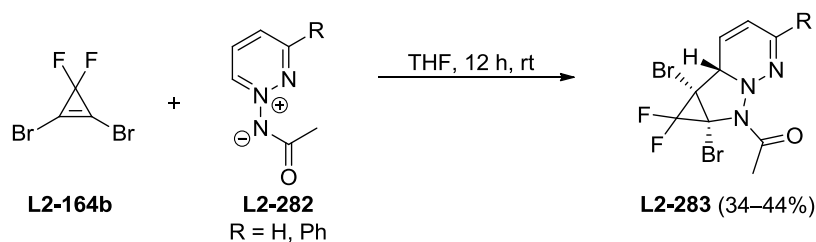
**Schéma 81**

La cycloaddition [2+2] du perfluorocyclopropène **L2-158** avec le tétrafluoroéthylène **L2-278** a été décrite par Sargeant *et al.*, qui isolèrent le perfluorocyclopentène **L2-280a** avec des rendements quantitatifs, ce composé venant *a priori* du réarrangement du produit primaire de la réaction **L2-279a** (Schéma 82).<sup>189</sup> Lemal *et al.* décrivent quant à eux la cycloaddition [2+2] du 1-bromo-2,3,3-trifluorocyclopropène **L2-277** dans les mêmes conditions, menant ainsi à un mélange de régioisomères **L2-280b** et **L2-281b**.<sup>222</sup>



**Schéma 82**

L'unique exemple de cycloaddition [3+2] des 3,3-difluorocyclopropènes implique les ylures de pyridazinium **L2-282** en tant que 1,3-dipôles et le cyclopropène **L2-164b**. Les cycloadduits correspondants ont été isolés avec des rendements modestes (33–44%) (Schéma 83).<sup>223</sup>



**Schéma 83**

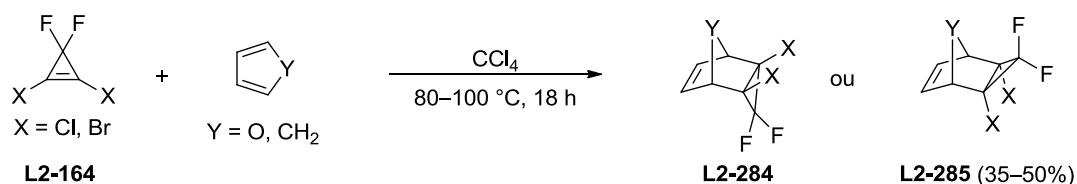
### 2.3.5.2. Réaction de cycloaddition [4+2]

Le premier exemple de réaction de Diels-Alder des 3,3-difluorocyclopropènes a été rapporté par Law et Tobey, qui décrivent l'isolement des cycloadduits **L2-285**, issus de la réaction entre les 1,2-dihalo-3,3-difluorocyclopropènes **L2-164** et le furane ou le cyclopentadiène

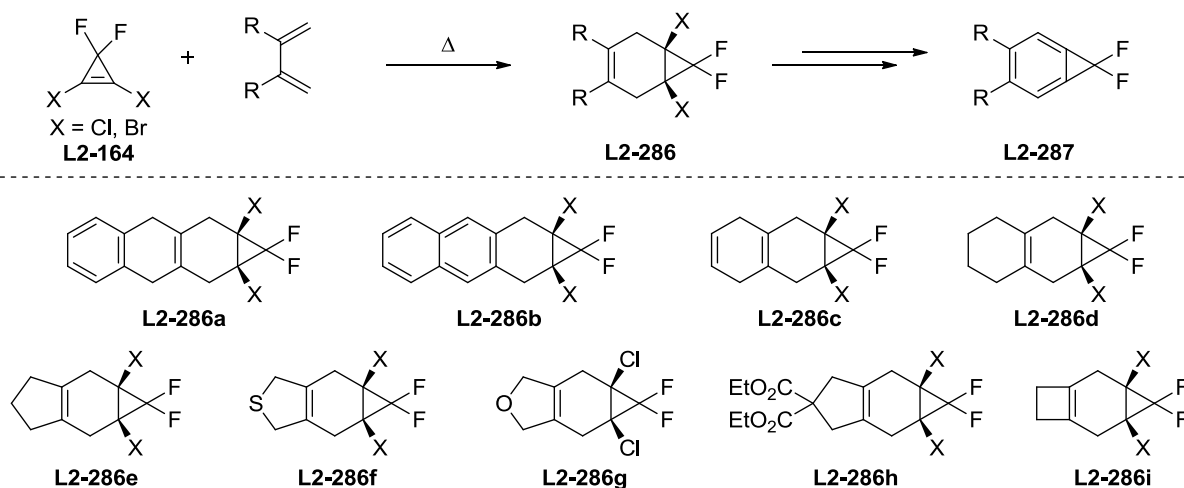
<sup>222</sup> Soelch, R. R.; Mauer, G. W.; Lemal, D. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5845.

<sup>223</sup> Ohsawa, A.; Wada, I.; Igeta, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 1023.

(Schéma 84).<sup>224</sup> Dans les deux cas, la configuration des produits a été initialement décrite comme étant *endo* par les auteurs, ce qui sera formellement contredit par la suite grâce à des analyses cristallographiques par diffraction des rayons X.<sup>225</sup>



A la suite de ce rapport initial, de nombreux autres exemples de réaction de Diels-Alder des 3,3-difluorocyclopropènes furent décrits, principalement par Müller *et al.* dans le cadre de leurs travaux sur la synthèse des cycloproparènes **L2-287** à partir des cycloadduits intermédiaires **L2-286** (Schéma 85).<sup>195</sup> Notons que, dans tous les cas, un chauffage et/ou un temps de réaction prolongé sont nécessaires à la réaction, ce qui n'est généralement pas nécessaire lorsque des cyclopropènes non fluorés sont impliqués dans ces réactions. Cette réactivité relativement faible des 3,3-difluorocyclopropènes par rapport à ses analogues non fluorés dans la réaction de Diels-Alder, et dans les réactions de cycloaddition en général, provient de la densité électronique réduite au niveau de la double liaison C1=C2 du fait du pouvoir électro-attracteur des atomes de fluor, comme cela a déjà été souligné en Section 2.1.



Par souci de concision, nous ne détaillerons pas ces réactions, tous les exemples décrits étant très similaires.

<sup>224</sup> Law, D. C. F.; Tobey, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2376.

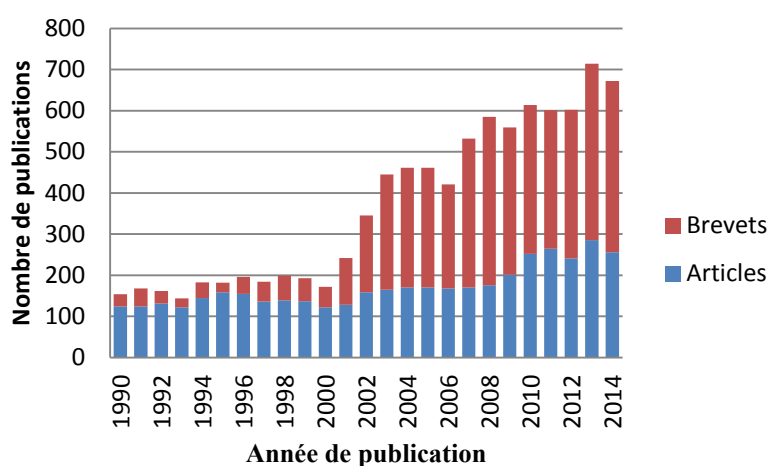
<sup>225</sup> Battiste, M. A.; Posey, R. G. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *102*, 285.

## 2.4. Bilan

Il apparaît ainsi que les 3,3-difluorocyclopropènes sont des molécules aisément accessibles par cycloaddition [2+1] entre des alcynes et le difluorocarbène :CF<sub>2</sub>. La chimie des 3,3-difluorocyclopropènes semble caractérisée par une forte réactivité dans les processus sous contrôle de charge (*e.g.* réactions avec les électrophiles et les nucléophiles durs), tandis que les processus sous contrôle orbitalaire semblent moins favorisés (*e.g.* réactions de cycloaddition). Soulignons que ces observations se basent sur relativement peu d'exemples, elles doivent donc être considérées avec précaution. Il serait donc intéressant d'explorer plus en avant certains aspects de la chimie des 3,3-difluorocyclopropènes, comme leur réactivité dans des cycloadditions [3+2] ou dans des réactions de métallation.

## 3. Contexte et objectifs de l'étude

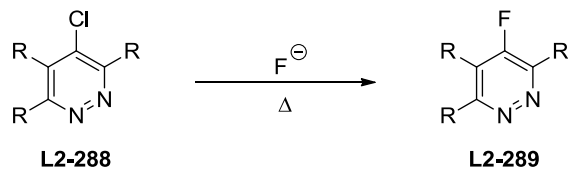
Comme nous l'avons déjà souligné en Section 1.1, les molécules contenant un motif pyridazine sont relativement peu représentées dans les produits biologiquement actifs par comparaison aux molécules contenant des hétérocycles plus "courants", tels que les pyrazoles ou les pyridines. Le motif pyridazine suscite néanmoins un intérêt grandissant de la part des industries pharmaceutique et agrochimique, comme cela est apparent par le nombre croissant de brevets mentionnant le motif pyridazine (Graphique 1, source: Reaxys).



Graphique 1

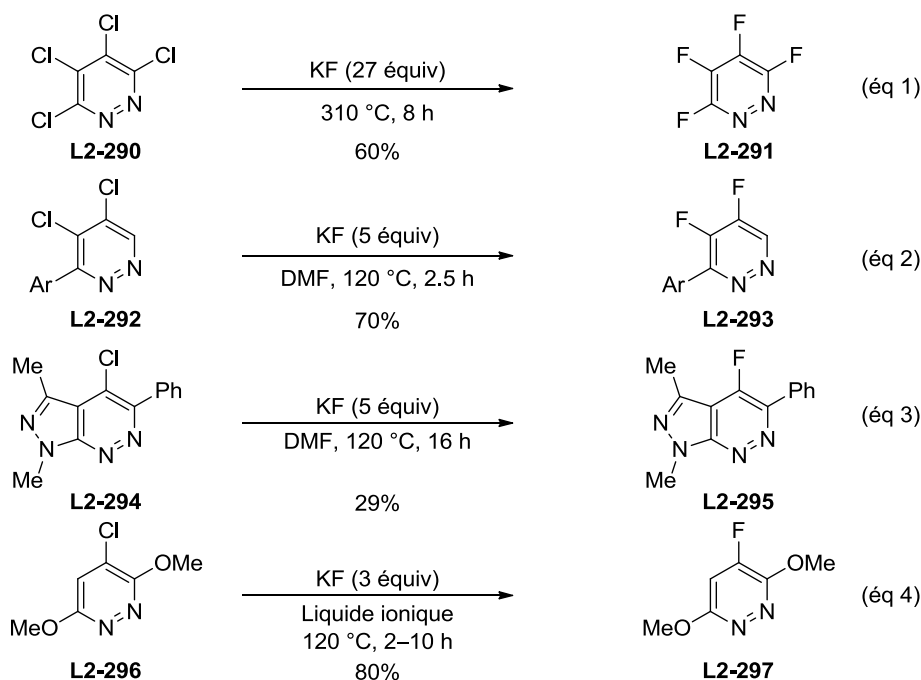
De plus, l'introduction d'atomes de fluor dans les composés biologiquement actifs afin d'améliorer leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques est une stratégie utilisée de façon récurrente par les industries pharmaceutique et agrochimique. Ainsi, à la lumière de l'intérêt grandissant affiché par ces industries pour le motif pyridazine, le

développement de nouvelles voies d'accès aux fluoropyridazines est désirable. En particulier, un examen de la bibliographie montre que les 4/5-fluoropyridazines **L2-289** n'ont été synthétisées que par une voie d'accès unique, à savoir l'échange chlore-fluor par l'action d'ions fluorure sur les 4/5-chloropyridazines **L2-288** (Schéma 86).



**Schéma 86**

Cette réaction a été initialement rapportée par Musgrave *et al.* lors de leur synthèse de la perfluoropyridazine **L2-291** à partir de la perchloropyridazine **L2-290** (Schéma 87, éq 1).<sup>226</sup> Soulignons le large excès de fluorure de potassium utilisé (27 équiv), ainsi que l'utilisation de hautes températures (310 °C). Des protocoles similaires peuvent être retrouvés dans des brevets déposés par Monsanto Ltd. (Schéma 87, éq 2)<sup>227</sup> et par l'association Usher III Initiative (Schéma 87, éq 3).<sup>228</sup> Notons qu'accomplir cette réaction dans un liquide ionique permet d'effectuer l'échange chlore/fluor sur la pyridazine **L2-296**, riche en électrons (Schéma 87, éq 4).<sup>229</sup>



**Schéma 87**

<sup>226</sup> Chambers, R. D.; MacBride, J. A. H.; Musgrave, W. K. R. *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 2116.

<sup>227</sup> South, M. S.; Jakuboski, T. L. *Hydrazine Carboxylic Acids*, U.S. Pat. 5616789, April 1, 1997.

<sup>228</sup> Bürl, R. W.; Esmieu, W. R. K.; Lock, C. J.; Malagu, K. F.; Owens, A. P.; Harte, W. E. *Pyrazolopyridazines and methods for treating retinal-degenerative diseases and hearing loss associated with Usher syndrome*, U. S. Pat. 0121197, May 1, 2014.

<sup>229</sup> Sun, L.; Pei, W. *Chin. J. Chem.* **2007**, 25, 1005.



Il apparaît ainsi que cette méthode d'échange chlore/fluor a été peu exemplifiée, et qu'elle nécessite l'utilisation de hautes températures ainsi que la synthèse préalable des 4/5-chloropyridazines de départ, ce qui la rend particulièrement peu flexible.

Pour notre part, nous avons envisagé qu'une séquence de cycloadditions [2+1]/[3+2] entre des alcynes, le difluorocarbène :CF<sub>2</sub> et des composés diazo pourrait constituer une voie d'accès rapide et flexible aux 4/5-fluoropyridazines **A** (Schéma 88). En effet, les pyridazines **A** devraient être obtenues par aromatisation spontanée des dihydropyridazines **B**, ces dernières étant issues du réarrangement des cyclopropano[*c*]pyrazolines **C** (voir Section 1.3.4.). Ces espèces **C**, dont la synthèse peut paraître difficile à première vue, devraient pouvoir être obtenues par cycloaddition [3+2] entre les 3,3-difluorocyclopropènes **D** et des composés diazo. Comme nous l'avons vu en Section 2.1., les 3,3-difluorocyclopropènes **D** sont aisément synthétisables par cycloaddition [2+1] entre un alcyne **E** et le difluorocarbène :CF<sub>2</sub>. Ainsi, dans un premier temps, nous avons étudié cette voie de synthèse ainsi que l'étendue de son champ d'application, en nous attachant à développer des protocoles aussi "pratiques" que possible.

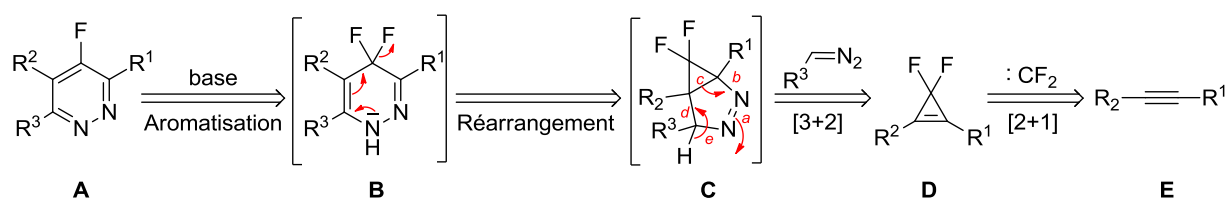


Schéma 88

Dans un deuxième temps, nous avons exploré la réactivité des fluoropyridazines **A'** obtenues lors de notre étude, et nous avons mis en avant leur capacité à servir de plate-forme moléculaire afin d'accéder à une grande diversité de pyridazines de structures générales **F**, **G** et **H** (Schéma 89).

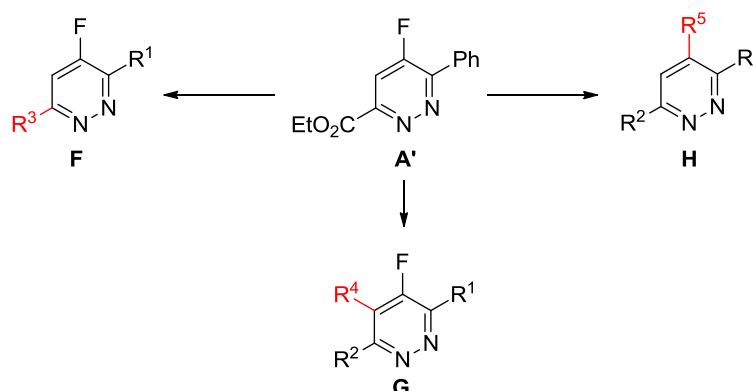


Schéma 89

## 4. Résultats et discussion

### 4.1. Résultats préliminaires

Afin d'établir une preuve de concept, le 1,2-diphényl-3,3-difluorocyclopropène **2** a été synthétisé et isolé à partir du 1,2-diphénylacétylène **1** en utilisant le protocole de cycloaddition [2+1] décrit par Hu et Prakash ( $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$ , NaI, THF, 110 °C, 2 h). Ce cyclopropène a ensuite été impliqué dans une réaction de cycloaddition [3+2] avec le diazoacétate d'éthyle (1.5 équiv) en présence de  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.0 équiv) dans le DMF anhydre (Schéma 90). Comme l'examen de la bibliographie présentée en Section 1.3.4. le laissait présager, les intermédiaires cyclopropano[c]pyrazoline **3** et dihydropyridazine **4** n'ont pas été observés par GC/MS et RMN  $^1\text{H}$ , et seul le produit de réarrangement **5** a été isolé du milieu réactionnel avec un rendement de 28% après 42 h de réaction à 85 °C. Bien que ce rendement soit satisfaisant pour une preuve de concept, notons que le 3,3-difluorocyclopropène **2** s'est révélé complètement inerte lorsque cette même réaction a été réalisée à température ambiante, et qu'un chauffage prolongé (85 °C, 42 h) n'a permis qu'une conversion partielle. La faible réactivité de **2** dans cette cycloaddition [3+2] est en accord avec la réactivité générale des 3,3-difluorocyclopropènes présentée en Section 2.3.

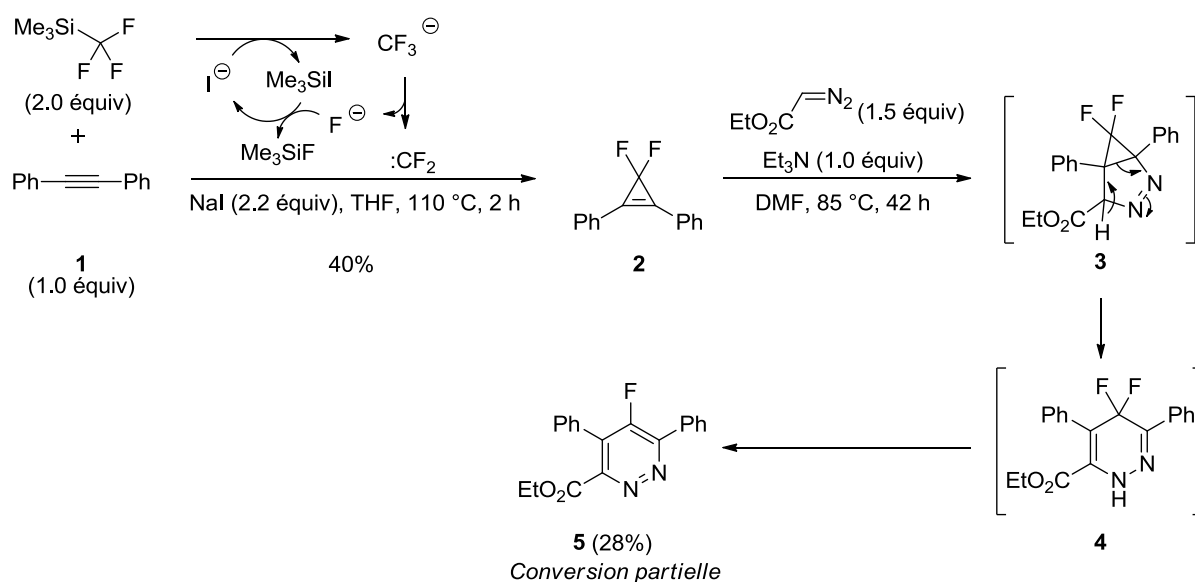
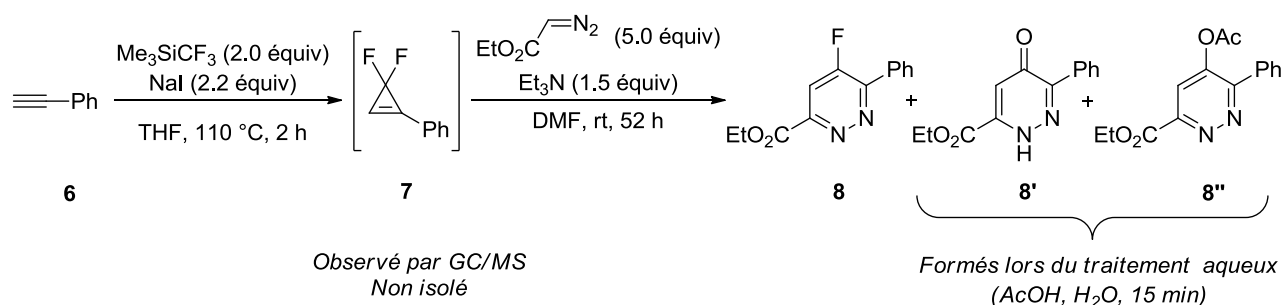


Schéma 90

Afin de pallier à ce problème de réactivité, nous avons tourné notre attention vers des 3,3-difluorocyclopropènes monosubstitués au niveau de leur double liaison. En effet, il est bien connu que les processus de cycloaddition sont fortement ralentis en cas de substrats

stériquement encombrés. Cependant, les 3,3-difluorocyclopropènes monosubstitués sont notoirement plus instables que leur analogues disubstitués vis-à-vis des réactions d'hydrolyse en milieu acide ou basique (voir Section 2.3.), ce qui est problématique lors de leur purification. Il a donc été décidé de réaliser les cycloadditions [2+1] et [3+2] de manière séquentielle, sans purification des 3,3-difluorocyclopropènes intermédiaires. Ainsi, le phénylacétylène **6** a été impliqué dans la réaction de cycloaddition [2+1] dans les mêmes conditions que précédemment ( $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$ , NaI, THF, 110 °C, 2 h) puis le milieu réactionnel a été filtré et concentré *in vacuo* pour donner le 1-phényl-3,3-difluorocyclopropène **7**. Sans étape de purification supplémentaire, ce cyclopropène **7** a été engagé dans la réaction de cycloaddition [3+2] avec le diazoacétate d'éthyle (5.0 équiv) en présence de  $\text{Et}_3\text{N}$  dans le DMF anhydre (Schéma 91). A l'inverse de ce qui a été observé avec le 1,2-diphényl-3,3-difluorocyclopropène **2**, le 1-phényl-3,3-difluorocyclopropène **7** s'est révélé être réactif vis-à-vis du diazoacétate d'éthyle à température ambiante, et la conversion complète de **7** a été observée après 52 h de réaction. De plus, une régiosélectivité totale en faveur la fluoropyridazine **8** a été observée lors de la cycloaddition [3+2]. Cependant, après un traitement aqueux acide destiné à hydrolyser l'excès de diazoacétate d'éthyle, un brut complexe a été obtenu. Bien que ce mélange n'ait pas été purifié en raison de sa complexité, les analyses RMN  $^1\text{H}$  et GC/MS suggèrent que la 5-fluoropyridazine **8** a été partiellement hydrolysée pour former les composés **8'** et **8''**. Dans la suite de notre étude, nous avons donc pris soin d'éviter tout contact prolongé entre des 5-fluoropyridazines et un milieu aqueux acide ou basique, et les produits de cycloadditions ont généralement été purifiés par chromatographie éclair sur gel de silice sans traitement aqueux préalable des milieux réactionnels.



### Schéma 91

En procédant de cette façon, la 5-fluoropyridazine **8** a été obtenue à partir de **6** avec un rendement global de 61% et sous la forme d'un unique régioisomère (Schéma 92, protocole

A). Comme nous l'avons signalé précédemment, une filtration suivie de l'évaporation du solvant THF sont effectuées à l'issue de la cycloaddition [2+1] avant de procéder à la cycloaddition [3+2] dans le DMF. Si cette filtration et ce changement de solvant ne sont pas effectués et que le diazoacétate d'éthyle et la Et<sub>3</sub>N sont introduits dans le milieu réactionnel directement après la cycloaddition [2+1], la 5-fluoropyridazine **8** est isolée avec un rendement légèrement supérieur à celui précédemment obtenu (68% vs. 61%) (Schéma 92, protocole B). Cependant, un temps réactionnel considérablement plus long est alors nécessaire afin d'atteindre la conversion totale de l'intermédiaire **7** (84 h vs. 52 h). Bien que le protocole B présente l'avantage d'être plus simple que le protocole A, impliquant une étape de filtration et d'évaporation, un temps réactionnel de 84 h nous a semblé prohibitif. Nous avons donc préféré étudier le champ d'application de la séquence de cycloadditions [2+1]/[3+2] en utilisant le protocole A.

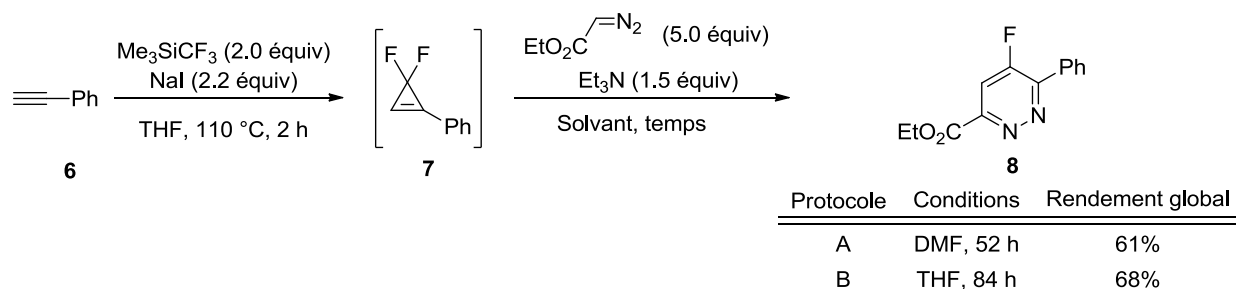


Schéma 92

## 4.2. Séquence de cycloadditions [2+1]/[3+2] à partir d'alcynes terminaux

### 4.2.1. Synthèses des substrats requis pour l'étude

Bien que de très nombreux alcynes terminaux soient disponibles commercialement, certains exemples comportant des motifs hétérocycliques ne sont pas disponibles. Leur prix peut également se révéler très élevé. Ce sont heureusement des molécules dont l'accès est particulièrement aisé, principalement par réactions de couplage croisé. Ainsi, les halogénures d'aryle **9-16** ont été impliqués dans un couplage de Sonogashira avec le triméthylsilylacétylène, suivi d'une éventuelle fonctionnalisation et du clivage du groupement triméthylsilyle par l'action de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeOH, de KF ou de Bu<sub>4</sub>NF, pour mener aux alcynes terminaux **17-24** (Tableau 3). Soulignons que ces rendements n'ont pas été optimisés.

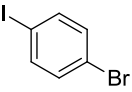
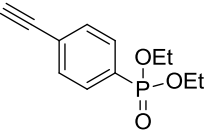
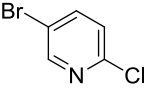
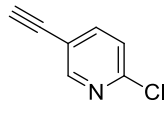
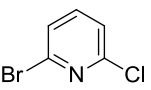
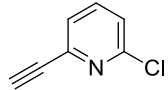
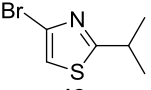
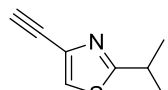
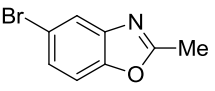
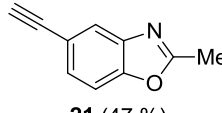
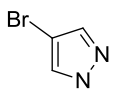
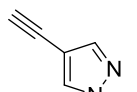
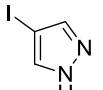
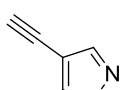
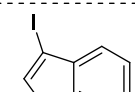
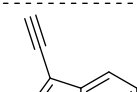
Entrée	Ar-X	+	$\equiv\text{SiMe}_3$	Conditions	$\equiv\text{Ar}$
1	 <b>9</b> (1.0 équiv)	+	$\equiv\text{SiMe}_3$ (1.0 équiv)	1. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.4 mol %) CuI (2.5 mol %), $\text{PPh}_3$ (1.5 mol %) $\text{Et}_3\text{N}$ , rt, 6 h 2. $\text{H-P(O)(OEt)}_2$ (1.2 équiv) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol %), $\text{PPh}_3$ (0.5 mol %) Toluène, 110 °C, 3 h 3. $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ (3.4 équiv), THF, 0 °C, 1 h	 <b>17</b> (73%)
2	 <b>10</b> (1.0 équiv)	+	$\equiv\text{SiMe}_3$ (1.2 équiv)	1. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mol %) CuI (5 mol %), $\text{Et}_3\text{N}$ (3.0 équiv) THF, 80 °C, 2 h 2. $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, rt, 0.5 h	 <b>18</b> (53%)
3	 <b>11</b> (1.0 équiv)	+	$\equiv\text{SiMe}_3$ (1.0 équiv)	1. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mol %) CuI (5 mol %), $\text{Et}_3\text{N}$ (3.0 équiv) THF, rt, 0.5 h 2. KF (5.5 équiv), DMF, rt, 3 h	 <b>19</b> (70%)
4	 <b>12</b> (1.0 équiv)	+	$\equiv\text{SiMe}_3$ (1.2 équiv)	1. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mol %) CuI (5 mol %), $\text{Et}_3\text{N}$ (3.0 équiv) THF, 80 °C, 2 h 2. $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ (1.2 équiv), THF, rt, 2 h	 <b>20</b> (57%)
5	 <b>13</b> (1.0 équiv)	+	$\equiv\text{SiMe}_3$ (3.9 équiv)	1. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 mol %) CuI (10 mol %), $\text{Et}_3\text{N}$ (3.0 équiv) THF, 90–100 °C, 18.5 h 2. $\text{K}_2\text{CO}_3$ (10 mol %), MeOH, rt, 1 h	 <b>21</b> (47 %)
6	 <b>14</b> (1.0 équiv)	+	$\equiv\text{SiMe}_3$ (4.0 équiv)	1. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2 mol %) CuI (4 mol %), $\text{Et}_3\text{N}$ (3.0 équiv) THF, 80 °C, 20 h 2. KF (5.0 équiv), DMF, rt, 14 h	 <b>22</b> (23%)
7	 <b>15</b> (1.0 équiv)	+	$\equiv\text{SiMe}_3$ (2.0 équiv)	1. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 mol %) CuI (10 mol %), $\text{Et}_3\text{N}$ (3.0 équiv) THF, 70 °C, 2 h 2. TsCl (1.3 équiv), pyridine, rt, 2 h 3. KF (5.0 équiv), DMF, rt, 24 h	 <b>23</b> (33%)
8	 <b>16</b> (1.0 équiv)	+	$\equiv\text{SiMe}_3$ (1.2 équiv)	1. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2 mol %) CuI (4 mol %), $\text{Et}_3\text{N}$ (3.0 équiv) THF, 65 °C, 3 h 2. $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ (1.5 équiv), THF, 0 °C, 0.5 h	 <b>24</b> (59%)

Tableau 3

L'alcyne terminal **27** a été synthétisé par *N*-méthylation du 1*H*-indole-3-carbaldéhyde **25** (NaH, THF, 0 °C, puis MeI), suivie d'une homologation de type Colvin-Hamill (N<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>, LDA, THF, -78 °C) (Schéma 94).<sup>230</sup>

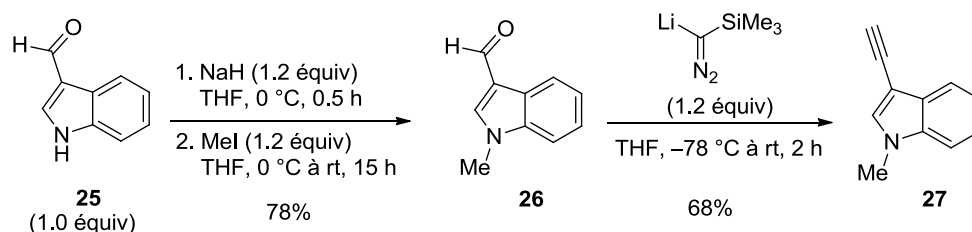


Schéma 94

La 4-éthynyl-*N*-tosylpipéridine **30** a été synthétisée par *N*-tosylation de la 4-bromopipéridine **28** (TsCl, pyridine), suivie d'un couplage croisé catalysé au cobalt avec le bromure de magnésium du triméthylsilylacétylène (Co(acac)<sub>3</sub>, TMEDA) et du clivage du groupement triméthylsilyle par l'action de KF dans le DMF (Schéma 95).

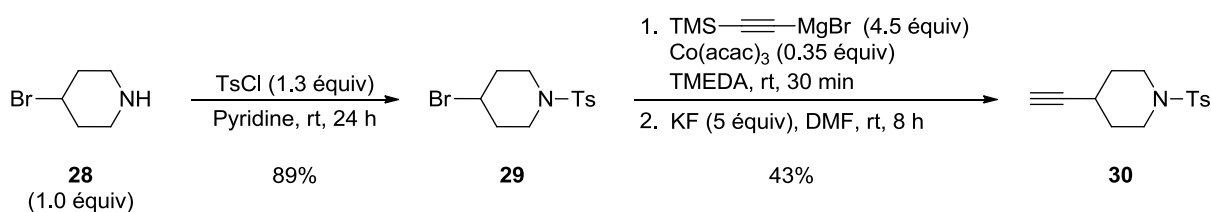
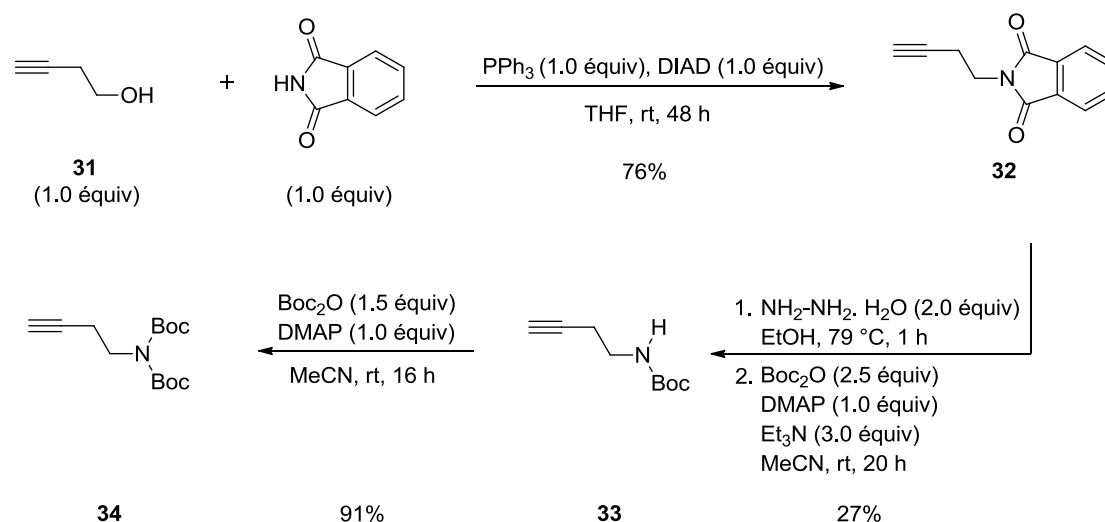


Schéma 95

Le *N*-homopropargyl phthalimide **32** a été synthétisé en réalisant une réaction de Mitsunobu entre l'alcool homopropargylique **31** et le phthalimide [PPh<sub>3</sub>, azodicarboxylate de diisopropyle (DIAD), THF] (Schéma 96, éq 1). L'alcyne **32** a ensuite été utilisé comme précurseur de l'alcyne **34** (Schéma 96, éq 2).

<sup>230</sup> Colvin, E. W.; Hamill, B. J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1973**, 151.



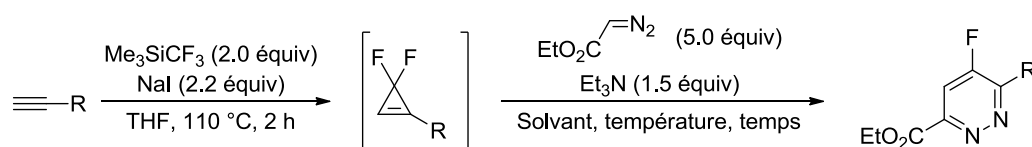
**Sch\u00e9ma 96**

Disposant d'une vari\u00e9t\u00e9 d'alcynes terminaux, le champ d'application et les limites de la s\u00e9quence de cycloaddition [2+1]/[3+2] ont \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9s.

## 4.2.2. Champ d'application et limites

### 4.2.2.1. Utilisation d'alcynes terminaux substitu\u00e9s par des groupements aryles et alkyles

L'\u00e9tude du champ d'application de la s\u00e9quence de cycloaddition [2+1]/[3+2] vis-\u00e0-vis des alcynes terminaux a \u00e9t\u00e9 initi\u00e9e en utilisant les conditions optimales mises au point lors de l'\u00e9tude pr\u00e9liminaire, \u00e0 savoir une premi\u00e8re cycloaddition entre des alcynes terminaux et le difluorocarb\u00e8ne :CF<sub>2</sub> dans les conditions de Hu et Prakash (Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub>, NaI, THF, 110 \u00b0C, 2 h),<sup>186</sup> suivie d'une filtration et d'une concentration du milieu r\u00e9actionnel. Les 3,3-difluorocycloprop\u00e8nes ainsi obtenus ont ensuite \u00e9t\u00e9 engag\u00e9s sans purification additionnelle dans la cycloaddition [3+2] avec le diazoac\u00e9tate d'\u00e9thyle en pr\u00e9sence de Et<sub>3</sub>N dans le DMF \u00e0 temp\u00e9rature ambiante (Sch\u00e9ma 97 et Tableau 4). Des d\u00e9viations par rapport \u00e0 ce protocole g\u00e9n\u00e9ral ont \u00e9t\u00e9 appliqu\u00e9es dans certains cas, et seront signal\u00e9es en temps voulu.



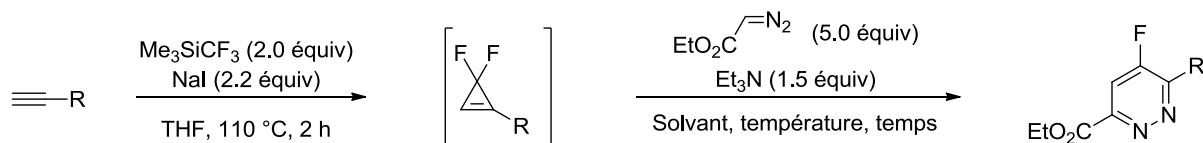
**Sch\u00e9ma 97**

Comme nous l'avons vu en Section 4.1. lors de l'étude préliminaire, la 5-fluoropyridazine **8** a été obtenue avec un rendement de 61% à partir du phénylacétylène **6** (Tableau 4, entrée 1). L'utilisation d'un alcyne terminal légèrement plus riche en électrons, le 4-éthynyltoluène **35**, a mené à une amélioration notable du rendement en 5-fluoropyridazine **51** (86%) (Tableau 4, entrée 2). En revanche, la présence d'un groupement *p*-méthoxybenzène sur l'alcyne a résulté en une diminution du rendement 5-fluoropyridazine **52** (53%), et a nécessité un temps réactionnel de 85 h lors de la cycloaddition [3+2] afin d'aboutir à une conversion complète du 3,3-difluorocyclopropène intermédiaire **44** (Tableau 4, entrée 3). Le remplacement du groupement *p*-MeO par un groupement *o*-MeO a mené à un rendement en **53** et à un temps réactionnel similaire (47%, 85 h) (Tableau 4, entrée 4). Cette séquence [2+1]/[3+2] impliquant des alcynes terminaux semble donc être particulièrement sensible aux caractéristiques électroniques des substituants portés par les alcynes, mais moins à leurs caractéristiques stériques.

Cette "sensibilité électronique" est également apparente lorsque des alcynes portant des aryles appauvris en électrons sont utilisés. Ainsi, lorsque le 1-éthynyl-4-bromobenzène **38** a été utilisé, le 3,3-difluorocyclopropène intermédiaire **46** correspondant a été rapidement converti en 5-fluoropyridazine **54**, qui a été obtenue avec un excellent rendement de 72% et un temps de réaction de 26 h (Tableau 4, entrée 5). Dans le cas du 1-éthynyl-3-fluorobenzène **39**, une conversion rapide en 22 h du 3,3-difluorocyclopropène intermédiaire **47** est également observée, et la 5-fluoropyridazine **55** a été isolée avec un rendement de 55% (Tableau 4, entrée 6). En revanche, le rendement global de la séquence [2+1]/[3+2] chute drastiquement à 33% lorsque l'1-éthynyl-3-trifluorométhylbenzène **40** a été utilisé (Tableau 4, entrée 7).

Des alcynes terminaux substitués par des alkyles tels que **41** et **42** peuvent également être engagés dans la séquence, bien que la conversion des 3,3-difluorocyclopropènes intermédiaires **49** et **50** soit particulièrement lente à température ambiante (120–480 h) (Tableau 4, entrées 8 et 10). Dans ces deux cas, afin de limiter les pertes de rendement liées à la volatilité de ces intermédiaires **49** et **50**, la réaction de cycloaddition [3+2] a été effectuée dans le THF, sans concentration préalable du milieu réactionnel. Notons également que le temps nécessaire à la conversion de l'intermédiaire **49** lors de la cycloaddition [3+2] peut être considérablement réduit à 19 h par activation thermique à 80 °C, et ceci sans changement du rendement global en produit **57** (Tableau 4, entrée 9).





Entrée	≡R	3,3-Difluorocyclopropène	Solvant	Température	Temps	Produit (Rdt) <sup>a</sup>
1		<b>7</b>	DMF	rt	52 h	<b>8</b> (61%)
2		<b>43</b>	DMF	rt	60 h	<b>51</b> (86%)
3		<b>44</b>	DMF	rt	85 h	<b>52</b> (53%)
4		<b>45</b>	DMF	rt	85 h	<b>53</b> (47%)
5		<b>46</b>	DMF	rt	26 h	<b>54</b> (72%)
6		<b>47</b>	DMF	rt	22 h	<b>55</b> (55%)
7		<b>48</b>	DMF	rt	6 h	<b>56</b> (33%)
8		<b>49</b>	THF	rt	480 h	<b>57</b> (48%)
9		<b>49</b>	THF	80 °C <sup>b</sup>	19 h	<b>57</b> (50%)
10		<b>50</b>	THF	rt	120 h	<b>58</b> (30%)

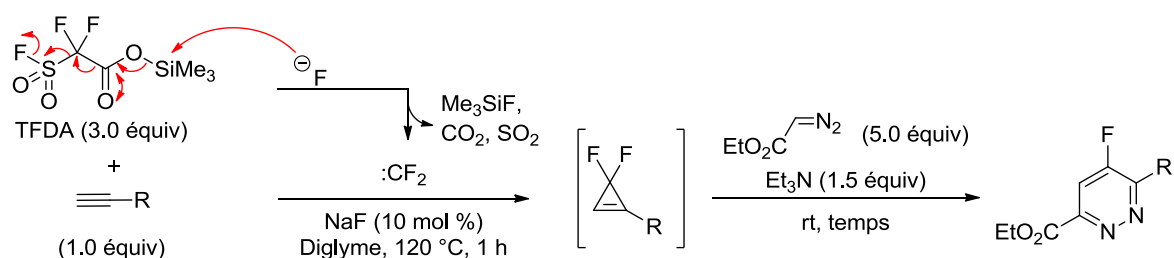
a) Rendements isolés sur les deux étapes. b) Température du bain d'huile. Réaction accomplie en tube scellé.

**Tableau 4**

Il ressort donc de ce premier criblage que cette séquence de cycloadditions [2+1]/[3+2] peut être appliquée à des alcynes terminaux portant des substituants électro-donneurs ou électro-accepteurs. Les 5-fluoropyridazines correspondantes sont généralement obtenues avec de bons rendements globaux, bien qu'une chute de rendement importante à 33% ait été observée lors de l'utilisation de l'1-éthynyl-3-trifluorométhylbenzène **40** (Tableau 4, entrée 7).

Ce mauvais rendement est particulièrement surprenant dans la mesure où une conversion complète des produits de départ a été observée lors des deux étapes de cycloaddition.

Comme nous l'avons vu en Section 2.3.2., les 3,3-difluorocyclopropènes pauvres en électrons sont des espèces susceptibles de subir des attaques nucléophiles. Il est donc possible que les ions  $\text{CF}_3^-$  ou  $\text{F}^-$  présents dans le milieu réactionnel lors de la cycloaddition [2+1] soient responsables de la dégradation du 3,3-difluorocyclopropène, entraînant ainsi des chutes de rendements. Afin de vérifier cette hypothèse, l'utilisation du fluorosulfonyldifluoroacétate de triméthylsilyle (TFDA) comme source de  $:\text{CF}_2$  a été étudiée (Schéma 98).



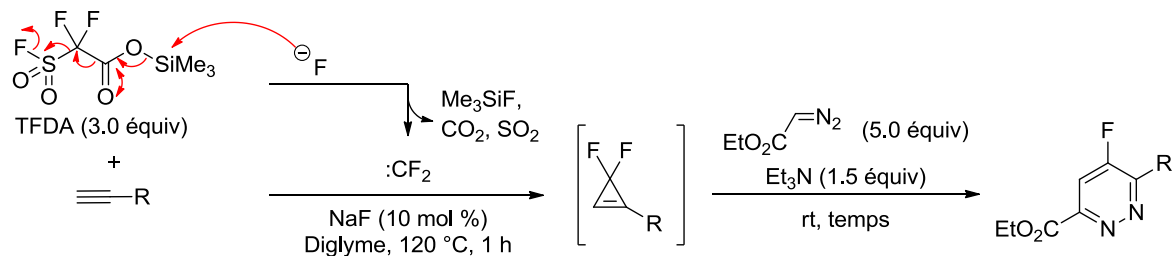
**Schéma 98**

Comme souligné en Section 2.2.1., le TFDA est décomposé en  $:\text{CF}_2$  dans le diglyme à 120 °C par une quantité catalytique de NaF, générant par la même occasion un équivalent de  $\text{Me}_3\text{SiF}$ , de  $\text{CO}_2$  et de  $\text{SO}_2$ . Il s'agit donc de conditions réactionnelles n'impliquant pas de nucléophiles forts, et dans lesquelles des alcynes appauvris en électrons peuvent être utilisés sans dégradation ultérieure des 3,3-difluorocyclopropènes ainsi engendrés. Rappelons également que la tolérance de ce système TFDA/NaF pour des substrats appauvris en électrons a été illustrée lors de son utilisation dans la 3,3-difluorocyclopropénation de cétones  $\alpha,\beta$ -acétyléniques et d'esters propargyliques, mais que son utilisation n'a jamais été reportée dans le cas d'alcynes aryliques terminaux et appauvris en électrons.

D'un point de vue plus pratique, le système TFDA/NaF souffre de l'utilisation du diglyme en tant que solvant car celui-ci est peu volatil ( $T_{\text{éb}} = 162$  °C). Il a donc été décidé de ne pas procéder à son évaporation après la réaction de cycloaddition [2+1], et d'effectuer la séquence [2+1]/[3+2] de manière monotope.

Lorsque ce protocole a été appliqué à des alcynes aryliques terminaux et pauvres en électrons, des rendements allant de bons à excellents en 5-fluoropyridazines ont été obtenus (Tableau 5). Ainsi, la 5-fluoropyridazine **56** a été obtenue à partir du 1-éthynyl-3-trifluorométhylbenzène **40** avec un rendement de 60% (Tableau 5, entrée 1), ce qui correspond à une amélioration

considérable par rapport à ce qui avait été obtenu précédemment lors de l'utilisation du protocole à base de  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3/\text{NaI}$  (33%) (Tableau 4, entrée 7). Lorsque le 1-éthynyl-2-trifluorométhylbenzène **59** a été utilisé, la 5-fluoropyridazine **66** a été obtenue avec un excellent rendement de 74% (Tableau 5, entrée 2). Ce résultat met encore une fois en évidence la "sensibilité électronique" de cette séquence, par opposition à une "sensibilité stérique". Des alcynes substitués par des groupements mésomère-attracteurs tels que  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{Me}$  ou  $-\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$  sont également parfaitement tolérés dans la séquence réactionnelle. En effet, les 5-fluoropyridazines correspondantes **67**, **68** et **69** ont été respectivement obtenues avec de bons rendements (Tableau 5, entrées 3–5). Ce protocole à base de TFDA/NaF semble donc particulièrement bien adapté aux alcynes appauvris en électrons.



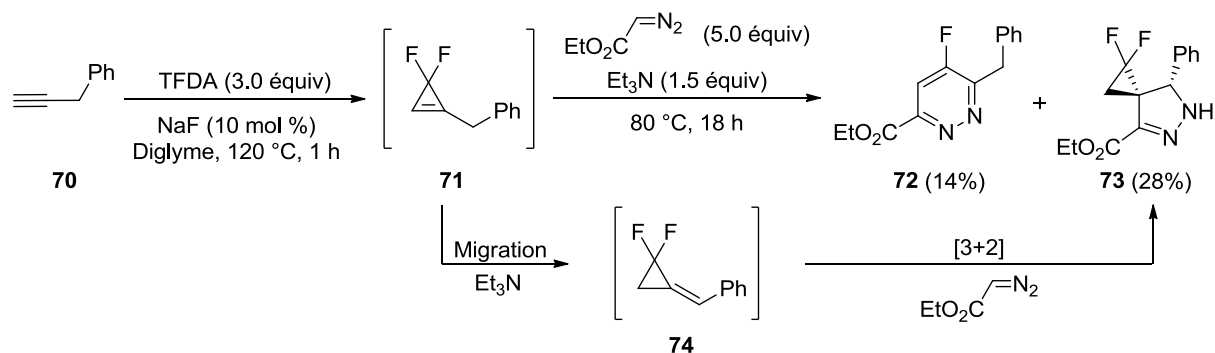
Entrée	≡-R	3,3-Difluorocyclopropène	Temps	Produit (Rdt) <sup>a</sup>
1		<b>48</b>	19 h	<b>56</b> (60%)
2		<b>62</b>	14 h	<b>66</b> (74%)
3		<b>63</b>	3 h	<b>67</b> (72%)
4 <sup>b</sup>		<b>64</b>	19 h	<b>68</b> (59%)
5		<b>65</b>	15 h	<b>69</b> (62%)

a) Rendements isolés sur les deux étapes. b) 5 équiv de TFDA utilisés

**Tableau 5**

En revanche, lorsque le 3-phénylpropyne **70** a été engagé dans la séquence de cycloadditions [2+1]/[3+2] en utilisant le protocole TFDA/NaF, un rendement faible de 14% en

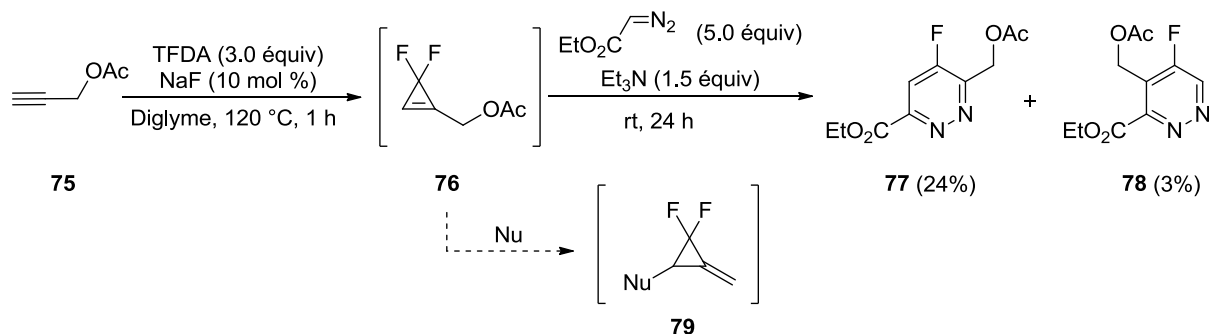
5-fluoropyridazine **72** a été obtenu, et la pyrazoline **73** s'est révélée être le produit majoritaire de la réaction (Schéma 99). Rappelons que l'aptitude de la double liaison des 3,3-difluorocyclopropènes à migrer en position exocyclique, lorsque des groupes labiles sont présents en position allylique, a été exemplifiée à de nombreuses reprises (voir Section 2.3.2.3). Il est donc probable que le 2,2-difluorométhylèncyclopropane **74** soit engendré par l'action de l' $\text{Et}_3\text{N}$  sur **71**, ce qui serait ensuite suivi de sa cycloaddition [3+2] avec le diazoacétate d'éthyle pour mener à la pyrazoline **73**. Soulignons que, à notre connaissance, la réactivité des 2,2-difluorométhylèncyclopropanes en tant que dipolarophiles dans des réactions de cycloaddition [3+2] avec des composés diazo n'a fait l'objet que d'une unique étude par Dolbier *et al.*<sup>231</sup>



**Schéma 99**

De façon similaire, l'implication de l'acétate de propargyle **70** dans la séquence de cycloadditions [2+1]/[3+2] n'a mené qu'à un rendement modeste en 5-fluoropyridazine sous la forme d'un mélange de régioisomères **77** (24%) et **78** (3%) (Schéma 100). Bien que l'origine de ces rendements modestes n'ait pas pu être déterminée avec certitude, il est possible que l'intermédiaire 3,3-difluorocyclopropène **76** soit dégradé par attaque nucléophile sur la double liaison pour mener aux intermédiaires **79**. Il est également possible que le faible poids moléculaire de l'intermédiaire **76** entraîne des pertes de matière par évaporation.

<sup>231</sup> Dolbier, W. R.; Seabury, M. J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2437.



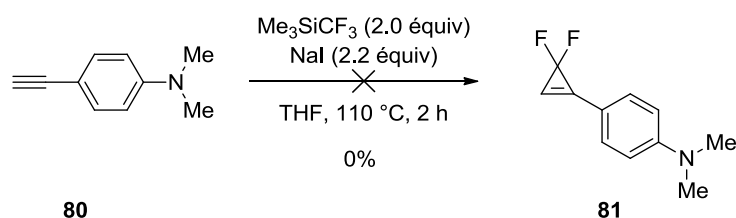
**Schéma 100**

Il apparaît ainsi que la séquence de cycloadditions [2+1]/[3+2] peut être appliquée à des alcynes terminaux substitués par des groupements riches ou pauvres en électrons, et que les seules restrictions dans le champ d'application de la séquence proviennent de la stabilité limitée de certains 3,3-difluorocyclopropènes dans les conditions de la réaction.

#### 4.2.2.2. Utilisation d'alcynes terminaux substitués par des hétérocycles

Après avoir étudié la réactivité de divers alcynes terminaux substitués par des aryles et des alkyles dans la séquence de cycloadditions [2+1]/[3+2], nous avons tourné notre attention vers l'utilisation d'alcynes terminaux substitués par des hétérocycles et en particulier par des hétérocycles contenant des atomes d'azotes.

Le défi associé à ce type de substrat provient d'une incompatibilité potentielle entre les propriétés nucléophiles de l'atome d'azote de l'hétérocycle et les propriétés électrophiles du difluorocarbène  $:CF_2$ , ce qui résulte généralement en la difluorométhylation et/ou la dégradation des substrats de départ.<sup>232</sup> Ainsi, lorsque la 4-éthynyl-*N,N*-diméthylaniline **80** a été impliquée dans la réaction de cycloaddition [2+1] avec le  $:CF_2$ , en utilisant le protocole à base de  $Me_3SiCF_3/NaI$ , une résine noire insoluble dans le THF, le  $CH_2Cl_2$ , le toluène ou le méthanol a été obtenue (Schéma 101).

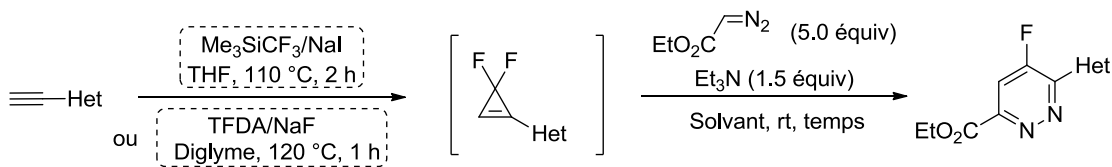


**Schéma 101**

<sup>232</sup> Pour une revue sur la difluorométhylation d'hétéroatomes par l'action du difluorocarbène, voir: Ni, C.; Hu, J. *Synthesis* **2014**, 46, 842.

Un résultat plus encourageant a été obtenu lors de l'utilisation de la 2-éthynylpyridine **82** avec le système  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3/\text{NaI}$ . Dans ce cas, même si une résine noire se forme également lors de la cycloaddition [2+1], de petites quantités de 3,3-difluorocyclopropène **84** ont été observées par analyse GC/MS, ce qui a permis d'accéder à la 5-fluoropyridazine correspondante **88** avec un rendement faible de 18% après l'étape de cycloaddition [3+2] (Tableau 6, entrée 1). En revanche, le remplacement du  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  par le TFDA comme précurseur de  $:\text{CF}_2$  a entraîné la dégradation complète de l'alcyne **82**, et la formation du 3,3-difluorocyclopropène **84** n'a pas été observée (Tableau 6, entrée 2). Notons également que la 3-éthynylpyridine **83** a été entièrement dégradée par l'action du  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3/\text{NaI}$  (Tableau 6, entrée 3), ce qui contraste avec ce qui a été observé dans le cas de la 2-éthynylpyridine **82**.

Sur la base de ces constatations, nous avons supposé que, dans le cas de la 2-éthynylpyridine **82**, l'effet électro-attracteur de la triple liaison située en *ortho* de l'azote permettrait de diminuer son caractère nucléophile, ce qui limiterait la coordination du  $:\text{CF}_2$  sur cet atome et donc la dégradation qui en résulterait. L'effet bénéfique de groupements électro-attracteurs sur le noyau pyridine a été particulièrement frappant lorsque la 2-chloro-5-éthynylpyridine **18** a été impliquée dans la séquence de cycloadditions [2+1]/[3+2] en utilisant le  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  comme source de  $:\text{CF}_2$  (Tableau 6, entrée 4): dans ce cas, la 5-fluoropyridazine **90** a été obtenue avec un rendement de 54%. En revanche, l'utilisation de TFDA a mené à une dégradation complète de l'alcyne de départ (Tableau 6, entrée 5). De façon inattendue, la séquence réactionnelle impliquant la 2-chloro-6-éthynylpyridine **19** en utilisant le système  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3/\text{NaI}$  n'a mené qu'à un rendement modeste de 20% en 5-fluoropyridazine **91**, tandis que l'utilisation du TFDA avec le même alcyne a mené à un rendement considérablement plus important de 60% en **91** (Tableau 6, entrées 6 et 7).



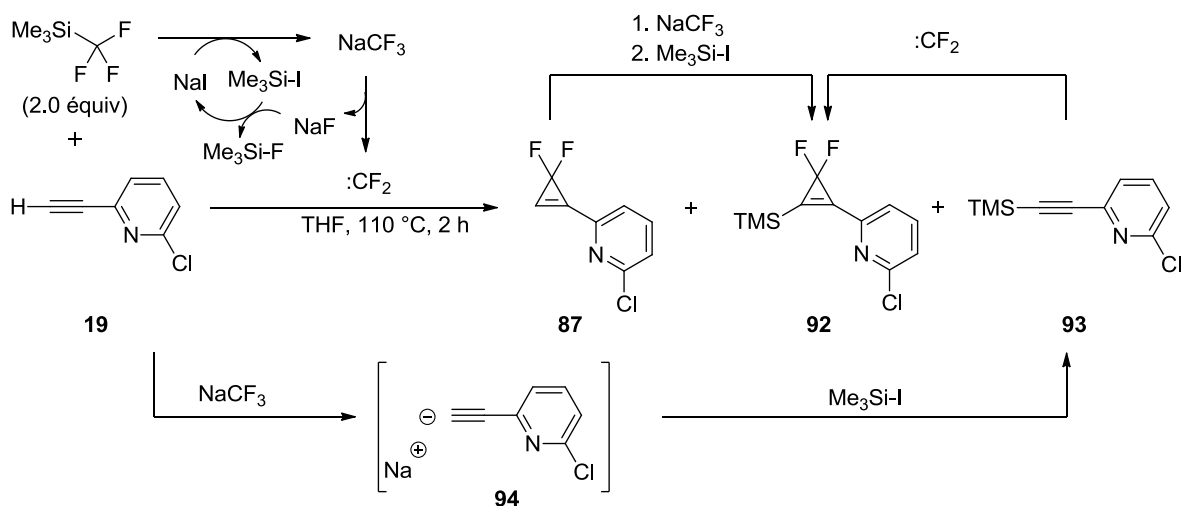
Entrée	$\equiv$ -Het	Précurseur de $:CF_2$	3,3-Difluorocyclopropène	Solvant	Temps	Produit (Rdt) <sup>a</sup>
1		$Me_3SiCF_3^b$	<b>84</b>	THF	25 h	<b>88</b> (18%)
2	<b>82</b>	TFDA		-	-	<b>88</b> (0%)
3		$Me_3SiCF_3$	<b>85</b>	-	-	<b>89</b> (0%)
4		$Me_3SiCF_3^c$	<b>86</b>	DMF	19 h	<b>90</b> (54%)
5	<b>18</b>	TFDA		-	-	<b>90</b> (0%)
6		$Me_3SiCF_3^c$	<b>87</b>	DMF	16 h	<b>91</b> (20%)
7	<b>19</b>	TFDA		Diglyme	5.5 h	<b>91</b> (60%)

a) Rendements isolés sur les deux étapes. b) 3.2 équiv utilisés. c) 4.2 équiv utilisés

**Tableau 6**

Un examen attentif des analyses de suivi GC/MS a permis de constater que lorsque l'alkyne **19** était impliqué dans la réaction de cycloaddition [2+1] en utilisant  $Me_3SiCF_3$  comme précurseur de  $:CF_2$ , les produits de triméthylsilylation **92** et **93** étaient formés dans d'importantes proportions (Schéma 102), ce qui pourrait expliquer le faible rendement en **91** décrit dans le Tableau 6, entrée 6. L'alkyne triméthylsilylé **93** est probablement issu de la déprotonation de l'alkyne de départ **19** par l'anion  $CF_3^-$ , suivi de la triméthylsilylation de **93** par  $Me_3Si-I$ . Le 3,3-difluorocyclopropène triméthylsilylé **92** peut quant à lui être formé par triméthylsilylation de **87**, ou par cycloaddition [2+1] de  $:CF_2$  sur **93**. Dans la mesure où l'utilisation du TFDA en tant que précurseur de  $:CF_2$  n'implique pas la formation de l'anion  $CF_3^-$  ni de l'agent triméthylsilylant  $Me_3Si-I$ , les sous-produits **92** et **93** ne peuvent pas être formés dans ces conditions, ce qui permet d'expliquer les différences de rendements en 5-fluoropyridazine **91** décrites dans le Tableau 6 (entrées 6 et 7).

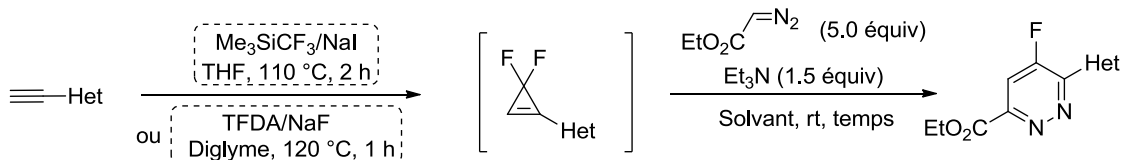
Il semble donc que les alcynes terminaux substitués par des hétérocycles peu nucléophiles sont des substrats tolérés dans cette séquence de cycloadditions [2+1]/[3+2]. Il est cependant nécessaire d'être attentif aux propriétés acido-basiques des substrats de départ afin de pouvoir choisir le précurseur de  $:CF_2$  le plus approprié.



**Schéma 102**

Après ce criblage préliminaire, la réactivité de divers alcynes terminaux substitués par des hétérocycles aromatiques a été étudiée (Tableau 8). Ainsi, il est apparu que le 3-éthynylthiophène **95** est inerte dans la réaction de cycloaddition [2+1] lorsque le  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  est utilisé comme précurseur de  $:\text{CF}_2$  (Tableau 8, entrée 1). En revanche, l'utilisation du système TFDA/NaF a entraîné la formation du 3,3-difluorocyclopropène **98**, et la 5-fluoropyridazine correspondante **104** a été isolée avec un bon rendement de 68% à l'issue de la séquence [2+1]/[3+2] (Tableau 8, entrée 2). Il est intéressant de constater que, à l'inverse du 3-éthynylthiophène **95**, le 4-éthynylthiazole **20** est réactif dans la réaction de cycloaddition [2+1] lorsque le  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  est utilisé comme précurseur de  $:\text{CF}_2$ , ce qui a permis d'obtenir le produit désiré **105** avec un rendement de 41% (Tableau 8, entrée 3). L'utilisation de ce même système  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3/\text{NaI}$  avec le 5-éthynylbenzoxazole **21** a également mené à la formation de la 5-fluoropyridazine correspondante **106** avec un excellent rendement de 77% (Tableau 8, entrée 4). En revanche, le 5-éthynyl-*N*-méthyl-imidazole **96**, le 4-éthynyl-*N*-méthyl-pyrazole **97** et le 3-éthynyl-*N*-méthyl-indole **27** ont été entièrement convertis en une résine polymérique lorsqu'ils ont été traités avec le  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  (Tableau 8, entrées 5–7).





Entrée	$\equiv$ -Het	Précurseur de $:CF_2$	3,3-Difluorocyclopropène	Solvant	Temps	Produit (Rdt) <sup>a</sup>
1		$Me_3SiCF_3$	<b>98</b>	-	-	<b>104</b> (0%)
2	<b>95</b>	TFDA		Diglyme	72 h	<b>104</b> (68%)
3		$Me_3SiCF_3^b$	<b>99</b>	DMF	72 h	<b>105</b> (41%)
4		$Me_3SiCF_3$	<b>100</b>	DMF	48 h	<b>106</b> (77%)
5		$Me_3SiCF_3$	<b>101</b>	-	-	<b>107</b> (0%)
6		$Me_3SiCF_3$	<b>102</b>	-	-	<b>108</b> (0%)
7		$Me_3SiCF_3$	<b>103</b>	-	-	<b>109</b> (0%)

a) Rendements isolés sur les deux étapes. b) 4.2 équiv utilisés.

**Tableau 8**

L'échec de ces trois dernières réactions pouvant provenir du caractère nucléophile des hétérocycles mis en jeu, l'utilisation de groupements *N*-protecteurs électro-attracteurs a été étudiée (Tableau 9). Dans le cas du 4-éthynyl-*N*-Boc-pyrazole **22**, un clivage du groupement protecteur Boc suivi de la dégradation de l'alcyne résultant a été observé lors de la réaction de cycloaddition [2+1] en utilisant  $Me_3SiCF_3$  comme précurseur de  $:CF_2$  (Tableau 9, entrée 1). Dans ces conditions, un groupement *N*-protecteur tosylo s'est révélé plus résistant que le groupement Boc, bien que la formation d'une importante quantité de sous-produits triméthylsilylés ait été observée lors la réaction de cycloaddition [2+1], ce qui a mené à un mauvais rendement en 5-fluoropyridazine **114** (14%) (Tableau 9, entrée 2). Comme nous l'avons vu précédemment, l'utilisation du protocole à base de TFDA permet d'éviter la formation de ces sous-produits (voir Schéma 102). Ce protocole a donc été appliqué à l'alcyne **23** et, dans ces conditions, le 3,3-difluorocyclopropène **111** a été détecté comme étant le

produit majoritaire de la réaction de cycloaddition [2+1] (suivi GC/MS et CCM). Cependant, de façon inattendue, un mélange complexe de produits a été obtenu à l'issue de la séquence [2+1]/[3+2], au sein duquel le produit désiré **114** n'a pas été détecté (Tableau 9, entrée 3). Le 3-éthynyl-*N*-Boc-indole **24** a quant à lui mené à un résultat beaucoup plus satisfaisant dans la séquence [2+1]/[3+2], puisque la 5-fluoropyridazine correspondante **115** a été obtenue avec un bon rendement de 61% (Tableau 9, entrée 4).

Entrée	≡-Het	Précurseur de :CF <sub>2</sub>	3,3-Difluorocyclopropène	Solvant	Temps	Produit (Rdt) <sup>a</sup>
1		Me <sub>3</sub> SiCF <sub>3</sub>	<b>110</b>	-	-	<b>113</b> (0%)
2		Me <sub>3</sub> SiCF <sub>3</sub> <sup>b</sup>	<b>111</b>	DMF	72 h	<b>114</b> (14%)
3		TFDA		Diglyme	72 h	<b>114</b> (0%)
4		Me <sub>3</sub> SiCF <sub>3</sub>	<b>112</b>	DMF	115 h	<b>115</b> (61%)

a) Rendements isolés sur les deux étapes. b) 6.0 équiv utilisés

**Tableau 9**

Pour conclure cette étude, la réactivité d'alcynes terminaux substitués par des chaînes alkyles portant une fonction amine protégée a été étudiée (Tableau 10). Ainsi, la 4-éthynyl-*N*-tosylpiperidine **30** s'est révélée être un substrat adéquat dans la séquence [2+1]/[3+2], et le produit désiré **121** a été obtenu avec un bon rendement de 66% (Tableau 10, entrée 1). Soulignons néanmoins que la conversion complète de cet alcyne **30** en 3,3-difluorocyclopropène **117** a nécessité l'emploi de 20 équiv de Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub>. Des rendements similaires en 5-fluoropyridazines ont été obtenus lors de l'utilisation du *N*-propargylphthalimide **116** et du *N*-homopropargylphthalimide **32** (60 et 66% respectivement) (Tableau 10, entrées 2 et 3). Notons que dans le cas du *N*-propargylphthalimide **116**, le 3,3-difluorocyclopropène intermédiaire **118** est converti en 5-fluoropyridazine **122** en 20 h de réaction (Tableau 10, entrée 2), tandis que dans le cas du *N*-homopropargylphthalimide **32**, 144 h de réaction sont nécessaires afin d'arriver à une conversion complète du

3,3-difluorocyclopropène **119** (Tableau 10, entrée 3). Lorsque l'alcyne **34** a été impliqué dans la séquence de cycloadditions, ce temps de réaction a été porté à 160 h (Tableau 10, entrée 4).

Entrée		Précurseur de :CF <sub>2</sub>	3,3-Difluorocyclopropène	Solvant	Temps	Produit (Rdt) <sup>a</sup>
1		Me <sub>3</sub> SiCF <sub>3</sub> <sup>b</sup>	<b>117</b>	DMF	15 h <sup>c</sup>	<b>121</b> (66%)
2		TFDA <sup>d</sup>	<b>118</b>	Diglyme	20 h	<b>122</b> (60%)
3		TFDA	<b>119</b>	Diglyme	144 h	<b>123</b> (66%)
4		TFDA	<b>120</b>	Diglyme	160 h	<b>124</b> (66%)

a) Rendements isolés sur les deux étapes. b) 20.0 équiv utilisés. c) Chauffé à 80 °C. d) 6.1 équiv utilisés.

**Tableau 10**

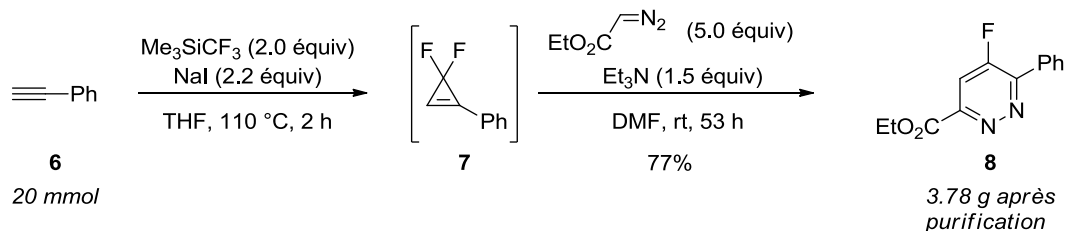
Ainsi, nous avons pu étendre le champ d'application de la séquence de cycloadditions [2+1]/[3+2] à des alcynes terminaux substitués par des hétérocycles ou par des chaînes portant des motifs azotés. Rappelons que la synthèse de 3,3-difluorocyclopropènes substitués par de tels groupements n'avait jamais été rapportée jusqu'à présent.

Nous nous sommes ensuite attachés à démontrer que cette séquence réactionnelle pouvait être utilisée sur une échelle de plusieurs grammes, et dans des conditions adaptées à une utilisation dans un contexte industriel.

#### 4.2.2.3 Montée en échelle

Dans des conditions identiques à celles utilisées précédemment (Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub>, NaI, THF, 110 °C, 2 h, puis N<sub>2</sub>CHCO<sub>2</sub>Et, DMF, rt, 53 h), 20 mmol de phénylacétylène **6** ont été engagées dans la séquence de cycloadditions [2+1]/[3+2], menant ainsi à la pyridazine **8** avec

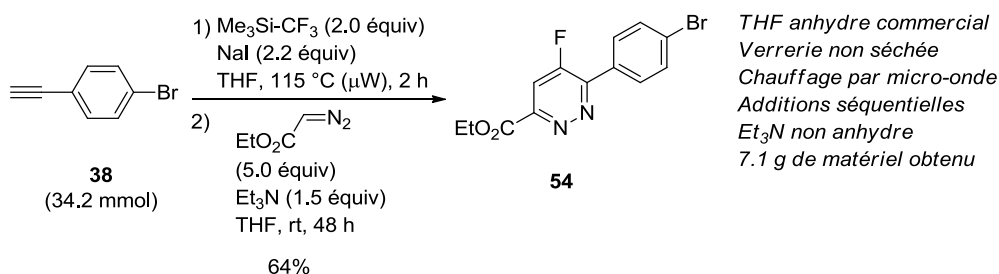
un rendement de 77%, ce qui correspond à une amélioration notable par rapport au rendement observé sur une échelle de 3 mmol (61%, voir Tableau 4, entrée 1) (Schéma 94).



**Schéma 94**

L'un des inconvénients des protocoles utilisés jusqu'à présent réside dans leur difficulté d'application dans un laboratoire de recherche industriel. En effet, ces conditions incluent l'utilisation de réactifs et solvants distillés sur des agents desséchants dangereux (Na/benzophénone, CaH<sub>2</sub>), l'utilisation de verrerie séchée à haute température, et le chauffage de milieux réactionnels pressurisés par l'intermédiaire d'un bain d'huile. Afin de rendre cette séquence réactionnelle moins dangereuse et plus pratique à mettre en place, nous avons montré que cette séquence était compatible avec: 1) du THF anhydre commercial (THF anhydre contenant 200 à 250 ppm de BHT, Acros Organic); 2) de la verrerie non séchée; 3) un chauffage par irradiation micro-onde (Biotage Initiator); 4) de la triéthylamine non distillée et non anhydre (pureté 99%, Sigma-Aldrich). De plus, la filtration et la concentration du milieu réactionnel après la réaction de cycloaddition [2+1] n'ont pas été réalisées, ce qui permet d'éviter la manipulation du 3,3-difluorocyclopropène intermédiaire.

En procédant de cette manière, 7.1 g de la 5-fluoropyridazine **54** ont été obtenus à partir de l'alcyne **38** (Schéma 95). Bien que le rendement de 64% en **54** soit satisfaisant, nous devons souligner qu'il est inférieur à celui obtenu lorsque des conditions strictement anhydres ont été utilisées (72%) (Tableau 4, entrée 5).



**Schéma 95**

#### 4.2.2.4 Utilisation de divers dipôles 1,3

Après avoir examiné l'étendue du champ d'application de cette séquence de cycloadditions [2+1]/[3+2] vis-à-vis des alcynes terminaux, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de divers dipôles 1,3 autres que le diazoacétate d'éthyle.

##### 4.2.2.4.1. Utilisation de composés diazo

Ainsi, lorsque le diazoacétate de *tert*-butyle a été utilisé dans l'étape de cycloaddition [3+2], la 5-fluoropyridazine **125** a été obtenue avec un rendement similaire à celui obtenu lors de l'utilisation du diazoacétate d'éthyle (Schéma 96, entrées 1 et 2). En revanche, une légère amélioration a été observée lorsque le diazoacétate de benzyle a été utilisé, la 5-fluoropyridazine correspondante **126** ayant été obtenue avec un rendement de 68% (Schéma 96, entrée 3).

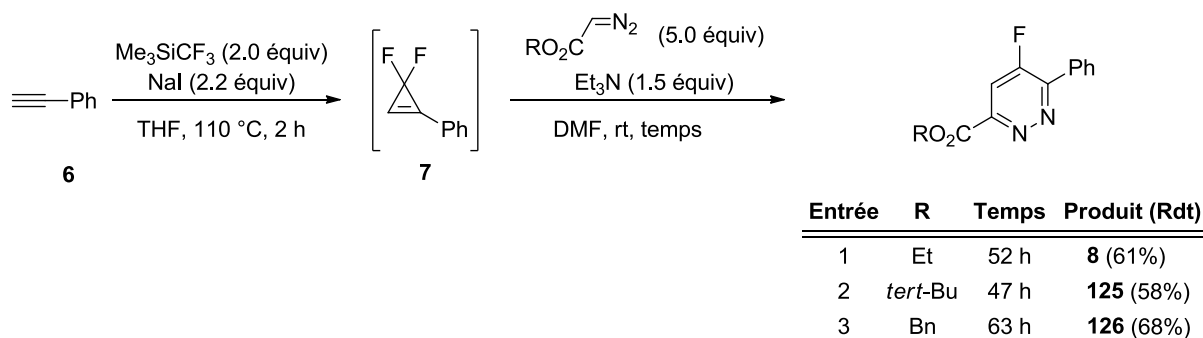


Schéma 96

Si de bons résultats dans la séquence [2+1]/[3+2] ont été obtenus en utilisant des diazoacétates d'alkyles, tel ne fut pas le cas lorsque le diazophosphonate de diméthyle **127** a été utilisé. En effet, le 3,3-difluorocyclopropène **7** s'est révélé être entièrement inerte vis-à-vis de **127** à température ambiante, et un chauffage à 80 °C a entraîné la dégradation complète de **127** en 7 h, sans que le produit désiré **128** ne soit observé (Schéma 97).

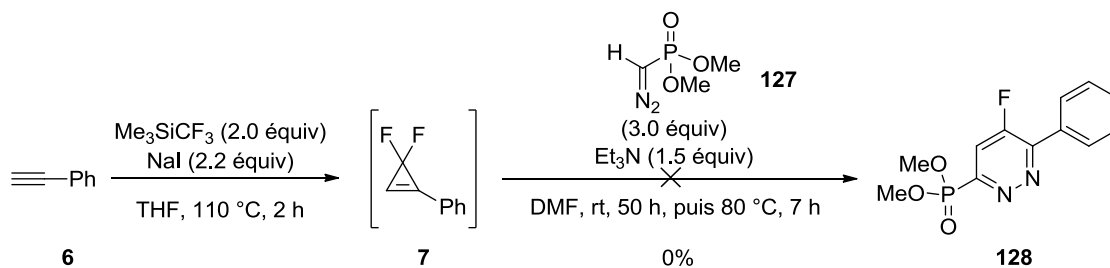


Schéma 97

#### 4.2.2.4.2. Utilisation d'ylures d'azométhine

L'utilisation d'ylures d'azométhine **J** a ensuite été envisagée. La cycloaddition [3+2] de ces espèces **J** avec les 3,3-difluorocyclopropènes **I** mènerait ainsi aux pyrrolidines **K**, qui pourraient éventuellement se réarranger en tétrahydropyridines **L** (Schéma 98).

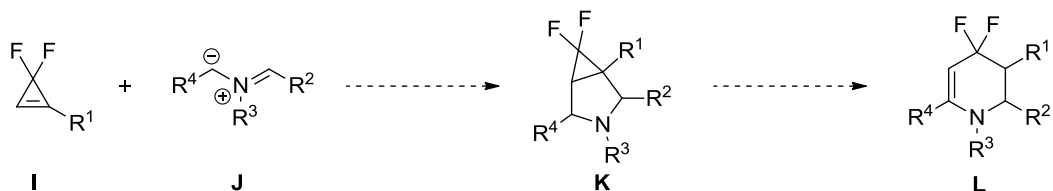


Schéma 98

Afin d'initier cette étude, le précurseur d'ylures d'azométhine **130** a été synthétisé à partir du benzaldéhyde et du chlorure d'ammonium **129** (MgSO<sub>4</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (Schéma 99, éq 1), ainsi que le 3,3-difluorocyclopropène **43** à partir du 4-éthynyltoluène **35** (Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub>, NaI, THF, 110 °C) (Schéma 99, éq 2).

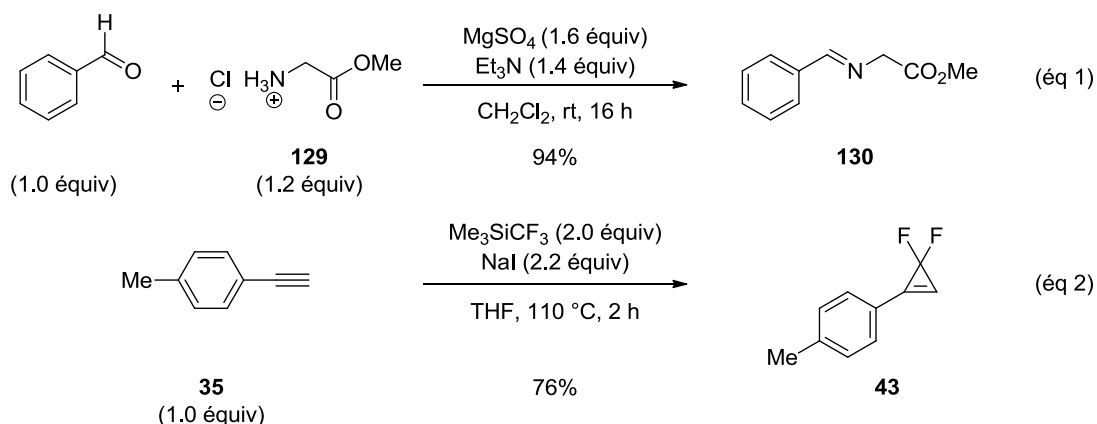


Schéma 99

L'ylure d'azométhine **132**, généré *in situ* à partir du précurseur **130** par l'action d'une quantité catalytique d'un complexe métallique et de Et<sub>3</sub>N,<sup>233</sup> a ensuite été mis en présence du 3,3-difluorocyclopropène **43** dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à température ambiante pendant 24 h (Schéma 100). Lorsqu'un complexe d'argent est utilisé (Schéma 100, entrées 1 et 3), les produits de départs **130** et **43** semblent être inertes dans ces conditions, et aucun produit de cycloaddition n'a pu être détecté dans le milieu réactionnel. En revanche, lorsqu'un complexe de cuivre a été

<sup>233</sup> Pour des exemples de réactions impliquant la formation d'ylures d'azométhine par ce type de protocole, voir: a) Oderaotoshi, Y.; Cheng, W. C.; Fujitomi, S.; Kasano, Y.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5043. b) Galley, G.; Lienscher, J.; Patzel, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5005. c) Wang, C.-H.; Liang, G.; Xue, Z.-Y.; Gao, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17250.

utilisé (Schéma 100, entrées 2 et 4), la conversion totale de l'imine **130** et la formation de l'imidazolidine **134** ont été observées (mélange de diastéréoisomères non attribués). Cette imidazolidine **134** provient vraisemblablement de la cycloaddition [3+2] entre l'ylure d'azométhine **132** et l'imine **130**.<sup>234</sup>

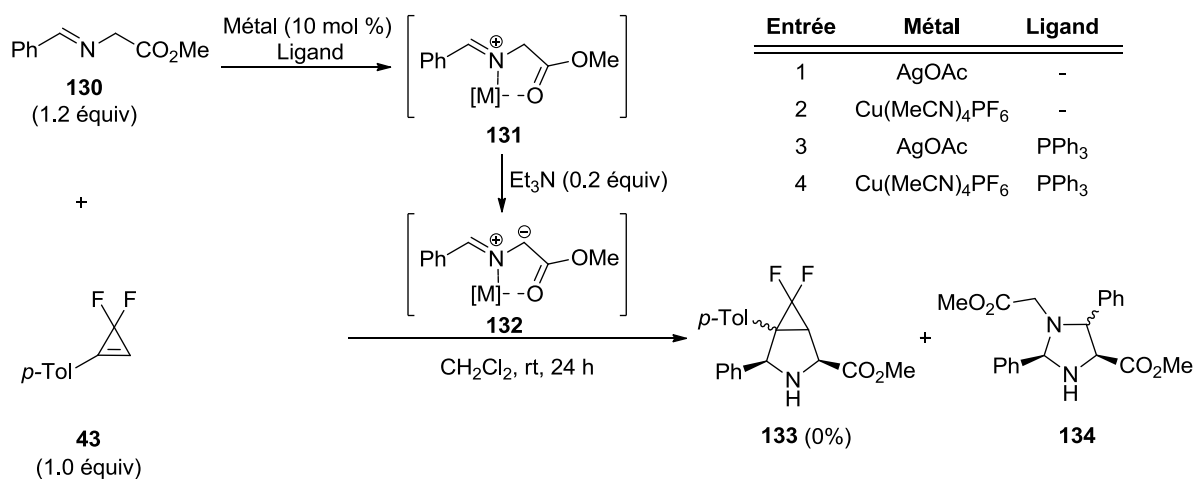


Schéma 100

De même, l'utilisation de l'ylure d'azométhine **137**, généré *in situ* à partir de la sarcosine **135** et du paraformaldéhyde,<sup>235</sup> n'a pas conduit au produit de cycloaddition désiré **138**, et seul le 3,3-difluorocyclopropène **43** a été détecté dans le milieu réactionnel à l'issue de cette réaction (Schéma 101).

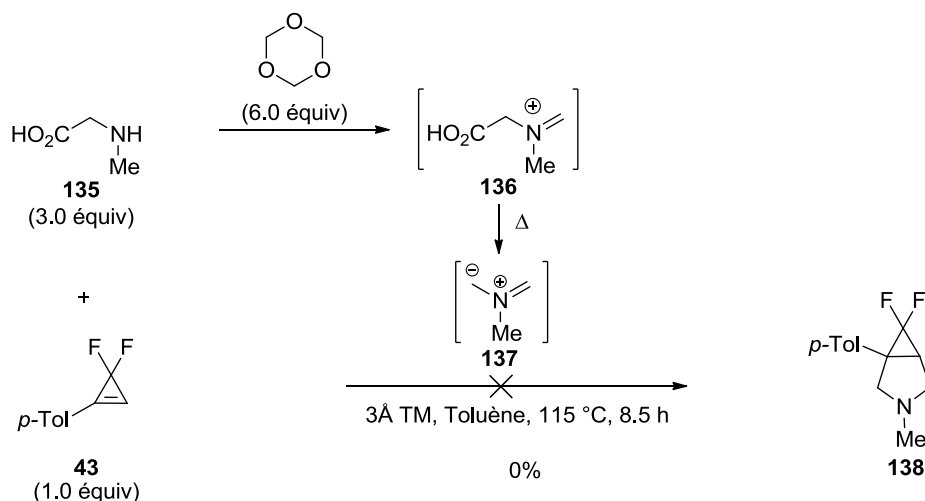


Schéma 101

<sup>234</sup> Pour la formation de ce type de sous-produits dans des réactions de cycloaddition impliquant des ylures d'azométhine, voir: a) Mancebo-Aracil, J.; Muñoz-Guillena, M. J.; Such-Basáñez, I.; Sansano-Gil, J. M. *ChemPlusChem* **2012**, *77*, 770. b) He, Z.-L.; Sheong, F. K.; Li, Q.-H.; Lin, Z.; Wang, W.-J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1365.

<sup>235</sup> Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Ohe, M.; Takenaka, S. *Chem. Lett.* **1986**, 973.

#### 4.2.2.4.3. Utilisation de nitrilimines

L'utilisation de nitrilimines **M** a ensuite été envisagée (Schéma 102). La cycloaddition [3+2] de ces dipôles avec des 3,3-difluorocyclopropènes **I** mèneraient aux cyclopropano[*d*]- $\Delta^2$ -pyrazolines **N**, dont la stabilité reste à étudier.

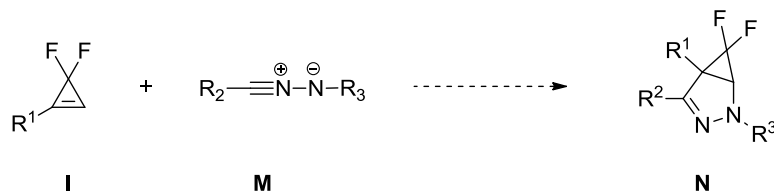


Schéma 102

Le précurseur de nitrilimine **142** a été synthétisé par condensation de la phénylhydrazine **140** sur le chlorure de benzoyle **139** (pyridine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), et l'hydrazide résultant **141** a ensuite subi une réaction de chloration dans les conditions de Appel (CCl<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, MeCN) pour mener au chlorure d'hydrazoyle **142** (Schéma 103).<sup>236</sup>

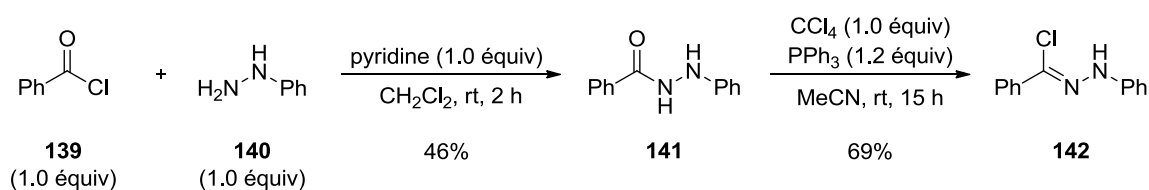


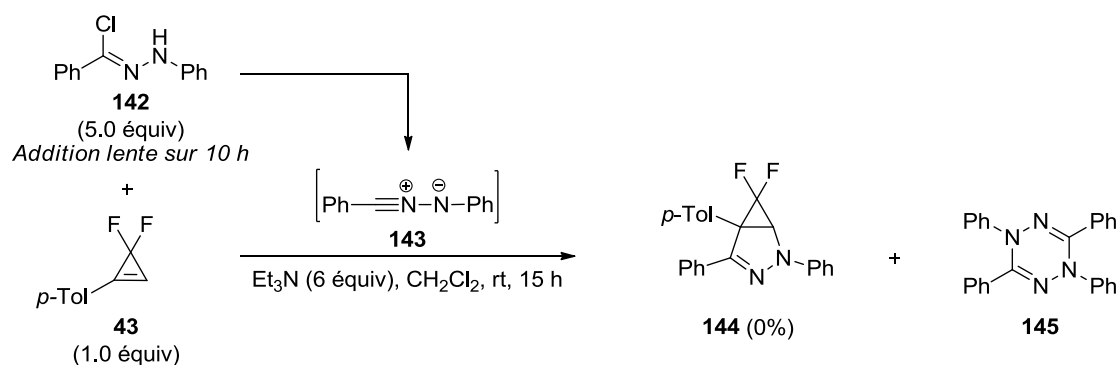
Schéma 103

Le nitrilimine **143** a ensuite été généré *in situ* par addition lente sur 10 h du précurseur **142** sur une solution du 3,3-difluorocyclopropène **36** et de Et<sub>3</sub>N dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à température ambiante (Schéma 104). A l'issue de la réaction, la dégradation complète des produits de départ **142** et **36** a été observée, et un mélange complexe de produits a été obtenu. Parmi ce mélange, seul le produit de dimérisation **145** du nitrilimine **143** a pu être identifié.<sup>237</sup>

<sup>236</sup> Zhang, C.-Y.; Liu, X.-H.; Wang, B.-L.; Wang, S.-H.; Li, Z.-M. *Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, *75*, 489.

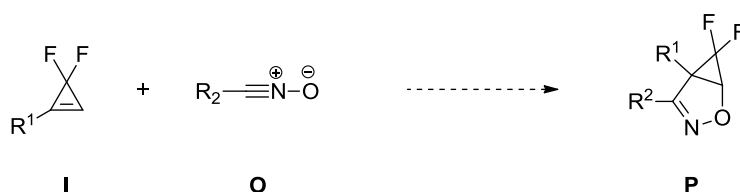
<sup>237</sup> Pour un exemple de formation du sous-produit **145** lors de la génération du nitrilimine **143** par une méthode similaire à celle décrite dans ce manuscrit, voir: Shawali, A. S.; Elanadouli, B. E.; Albar, H. A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1877.



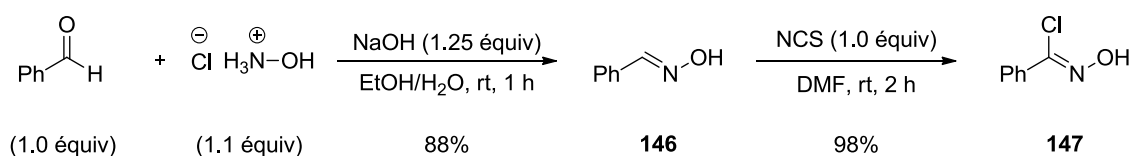


#### 4.2.2.4.4. Utilisation d'oxydes de nitrile

L'utilisation d'oxydes de nitrile **O** a ensuite été envisagée. La cycloaddition [3+2] entre ces dipôles et des 3,3-difluorocyclopropènes **I** mèneraient aux cyclopropano[*d*]- $\Delta^2$ -isoxazolines **P**, dont la stabilité reste à étudier (Schéma 105).



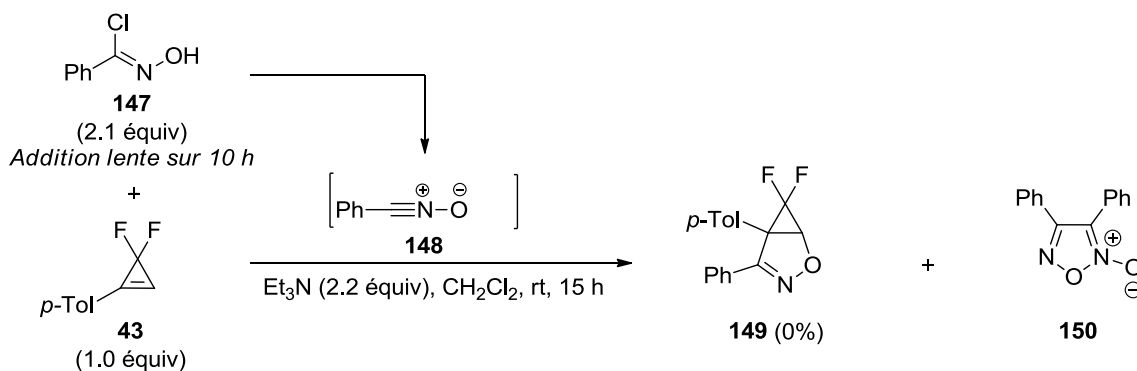
Le précurseur d'oxydes de nitrile **147** a été synthétisé par condensation de l'hydrochlorure d'hydroxylamine sur le benzaldéhyde, et l'aldoxime résultant **146** a ensuite été transformé en chlorure d'hydroximoylé **147** par l'action de la *N*-chlorosuccinimide (NCS) (Schéma 106).<sup>238</sup>



L'oxyde de nitrile **148** a ensuite été généré *in situ* par addition lente sur 10 h du précurseur **147** sur une solution du 3,3-difluorocyclopropène **36** et de Et<sub>3</sub>N dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à température ambiante (Schéma 107). A l'issue de la réaction, la dégradation complète des produits de

<sup>238</sup> Liu, K. C.; Shelton, B. R.; Howe, R. K. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3916.

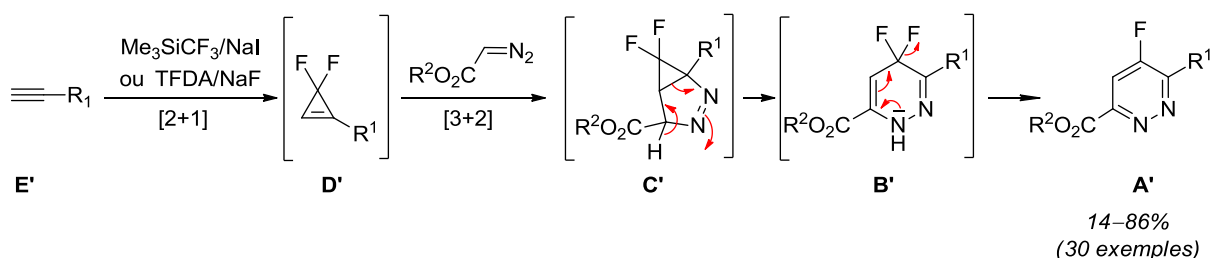
départ **147** et **36** a été observée, et un mélange complexe de produits a été obtenu. Parmi ce mélange, seul le produit de dimérisation **150** de l'oxyde de nitrile **148** a pu être identifié.<sup>239</sup>



Comme l'examen de la bibliographie le suggérait (voir Section 2.3.5.), il semble que les 3,3-difluorocyclopropènes ne soient pas des substrats très réactifs dans les réactions de cycloaddition [3+2]. Cette faible réactivité semble favoriser la dimérisation des dipôles impliqués dans la réaction, plutôt que leur cycloaddition avec les 3,3-difluorocyclopropènes. Au vu de ces résultats, il a été décidé de ne pas poursuivre cette étude.

### 4.2.3. Bilan

Au cours de cette étude, nous avons développé un protocole de cycloadditions séquentielles permettant la synthèse de 5-fluoropyridazines **A'** à partir d'alcynes terminaux **E'** substitués par une grande variété de groupements aryles, alkyles et hétérocycliques. Cette séquence [2+1]/[3+2] ne nécessite pas l'isolement des intermédiaires **D'**, **C'**, et **B'**, et le protocole proposé est aisément transposable à l'échelle du gramme (Schéma 108).



**Schéma 108**

<sup>239</sup> Pour un exemple de formation du sous-produit **150** lors de la génération de l'oxyde de nitrile **148** par une méthode similaire à celle décrite dans ce manuscrit, voir: Corsaro, A.; Chiochio, U.; Caramella, P.; Purello, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 949.

Dans son état actuel, le champ d'application de cette méthode est néanmoins restreint à des alcynes portant des substituants peu coordinants, afin de limiter les réactions de dégradations lors de l'étape de cycloaddition [2+1] avec le difluorocarbène :CF<sub>2</sub>. Soulignons également que le faible nombre de composés diazo disponibles commercialement limite considérablement les applications de cette méthode.

### 4.3. Synthèse de 5-fluoropyridazines par cycloadditions [3+2] de 3,3-difluorocyclopropènes disubstitués

Comme nous l'avons constaté en Section 4.1. lors de notre étude préliminaire, les 3,3-difluorocyclopropènes disubstitués sont des dipolarophiles considérablement moins réactifs que leurs homologues monosubstitués vis-à-vis du diazoacétate d'éthyle. Ces 3,3-difluorocyclopropènes n'en demeurent pas moins des substrats viables dans les réactions de cycloaddition [3+2], et il a été décidé d'explorer leur synthèse et leur réactivité vis-à-vis du diazoacétate d'éthyle. En particulier, il a été envisagé que si une réaction de couplage croisé entre les 1-iodo-3,3-difluorocyclopropènes **Q** et des hétérocycles métallés **R** pouvait être mise au point, ce couplage permettrait d'accéder à une diversité de 3,3-difluorocyclopropènes **S**, substitués par des hétérocycles (Schéma 109). La réactivité de ces composés **S** vis-à-vis du diazoacétate d'éthyle pourrait ensuite être étudiée.

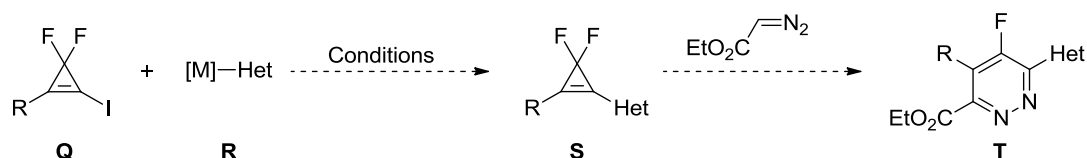
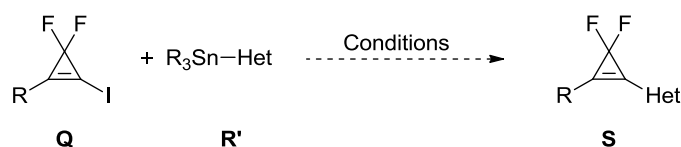


Schéma 109

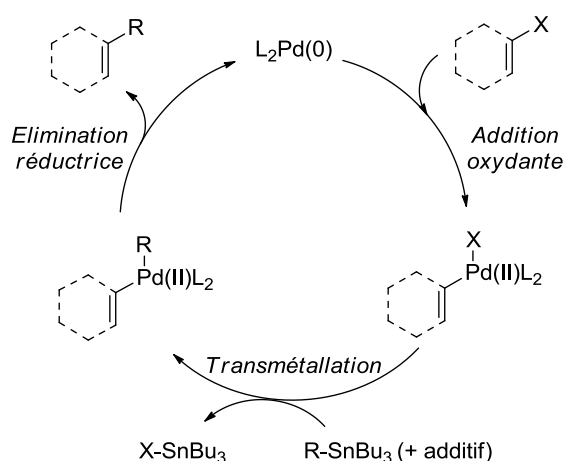
#### 4.3.1. Synthèse de 3,3-difluorocyclopropènes substitués par des hétérocycles

Comme nous l'avons vu en Section 2.2., les 3,3-difluorocyclopropènes sont des substrats pouvant subir des attaques nucléophiles de la part de composés organométalliques. Ce sont également des composés rapidement dégradés dans les solvants protiques. Ces restrictions excluent *a priori* l'implication des composés de type **Q** dans des couplages croisés de type Negishi, Corriu-Kumada ou Suzuki. Un couplage de type Stille entre les 1-iodo-3,3-difluorocyclopropènes **Q** et les organoétains **R'** a donc été envisagé (Schéma 110).



**Schéma 110**

Rappelons que les couplages de Stille catalysés au palladium procèdent par étapes successives d'addition oxydante/transmétallation/élimination réductrice induites par une espèce catalytique de Pd(0) (Schéma 111). Une des particularités de ce type de couplage réside dans l'étape de transmétallation, particulièrement lente du fait de la faible nucléophilie des organoétains. Des additifs, dont le mode d'action est souvent peu clair, sont couramment utilisés afin d'accélérer la cinétique de cette étape.<sup>240</sup>



**Schéma 111**



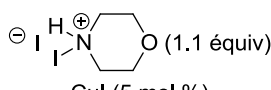
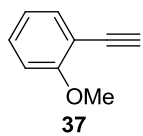
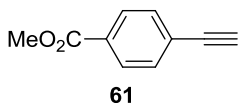
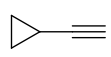
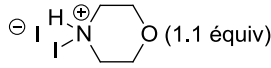
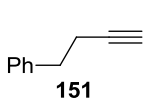
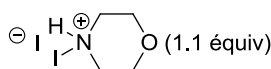
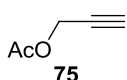
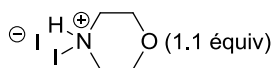
### 4.3.1.2. Synthèse des substrats requis pour l'étude

#### 4.3.1.2.1. Synthèse de 1-iodo-3,3-difluorocyclopropènes

Les 1-iodo-3,3-difluorocyclopropènes **158–163** ont été synthétisés à partir des alcynes terminaux correspondants par iodation de leur position terminale avec la *N*-iodosuccinimide (NIS, AgNO<sub>3</sub>, acétone) ou l'hydroiodure de *N*-iodomorpholine (CuI, THF), suivie d'une réaction de cycloaddition [2+1] entre les iodoalcynes **152–157** et le difluorocarbène :CF<sub>2</sub> (TFDA, NaF, diglyme, 120 °C) (Tableau 11). Soulignons que les 1-iodo-3,3-difluorocyclopropènes sont suffisamment stables pour être isolés, mais qu'ils se dégradent

<sup>240</sup> Pour des revues sur les couplages croisés de type Stille, voir: a) Mitchell, T. N. *Synthesis* **1992**, 803. b) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reaction, 2<sup>nd</sup> Ed., Vol. 1-2*, de Meijere, A.; Diederich, F. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.

rapidement au contact de l'air. Il est donc nécessaire de les caractériser et de les utiliser rapidement. Alternativement, ils peuvent être conservés en solution à 1.0 M dans le DMF à  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Certains composés particulièrement instables (**161**, **162**) se dégradent spontanément dans le  $\text{CDCl}_3$ , et n'ont pas pu être entièrement caractérisés.

Entrée	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}$	Conditions	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{I}$	TFDA (3.0–3.2 équiv) NaF (10 mol %) Diglyme, $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 1–3 h	
1	 <b>6</b>	 CuI (5 mol %) THF, rt, 1 h	<b>152</b> (94%)		<b>158</b> (75%)
2	 <b>37</b>	NIS (1.2 équiv) AgNO <sub>3</sub> (10 mol %) Acétone, rt, 1 h	<b>153</b> (36%)		<b>159</b> (84%)
3	 <b>61</b>	NIS (1.2 équiv) AgNO <sub>3</sub> (10 mol %) Acétone, rt, 1 h	<b>154</b> (79%)		<b>160</b> (73%)
4	 <b>42</b>	 CuI (5 mol %) THF, rt, 1 h	<b>155</b> (73%)		<b>161</b> (49%)
5	 <b>151</b>	 CuI (5 mol %) THF, rt, 1 h	<b>156</b> (72%)		<b>162</b> (68%)
6	 <b>75</b>	 CuI (5 mol %) THF, rt, 3 h	<b>157</b> (70%)		<b>163</b> (70%)

**Tableau 11**

#### 4.3.1.2.2. Synthèse d'hétérocycles tributylstannylés

Afin de compléter la large gamme d'hétérocycles tributylstannylés commercialement disponibles, les 5-tributylstannylpyrazoles **165** et **167** ont été synthétisés par déprotonation des pyrazoles **164** et **166** (*n*-BuLi ou LDA, THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) et piégeage des anions correspondants par le  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  (Schéma 112).

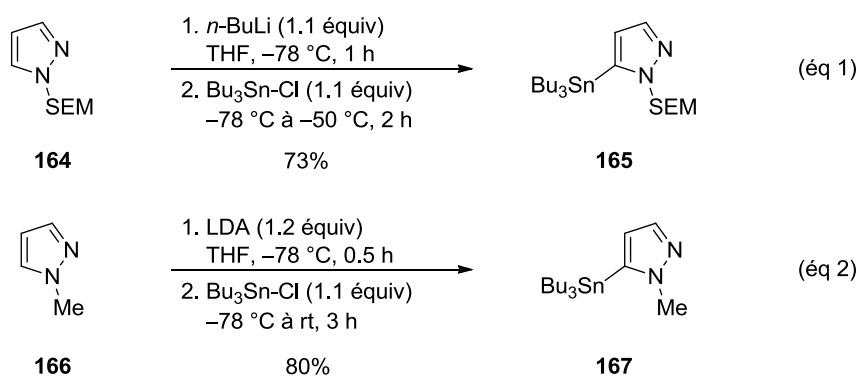


Schéma 112

Le 5-tributylstannyluracile **170** a été synthétisé par *N*-méthylation du 5-bromouracile **168** (NaH, DMF, puis MeI), suivi d'un couplage de Stille avec le bistributylétain ( $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , toluène,  $110\text{ }^\circ\text{C}$ ) (Schéma 113).

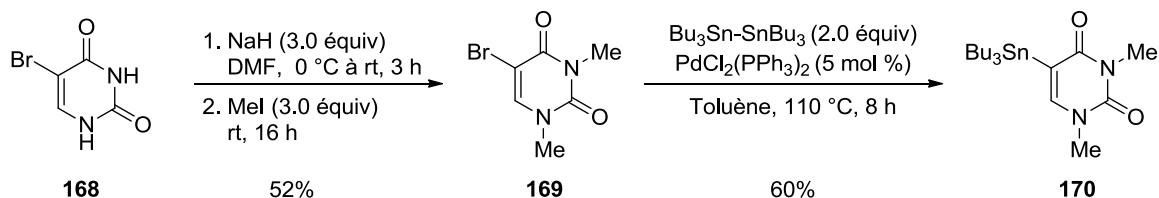
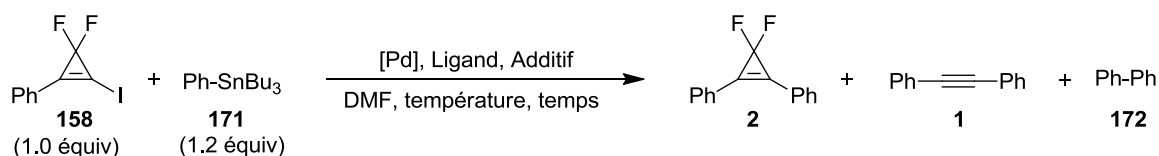


Schéma 113

#### 4.3.1.3. Optimisation du couplage

Le 1-iodo-3,3-difluorocyclopropène **158** et le  $\text{Ph-SnBu}_3$  **171** ont été choisis comme substrats modèles lors de l'optimisation du couplage. Ainsi, ces deux substrats ont été mis en solution dans le DMF, en présence d'un catalyseur au palladium, d'un ligand et d'un additif (Tableau 12). En utilisant le  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  comme catalyseur (10 mol %), les produits de départ **158** et **171** n'ont pas réagi après 18 h à température ambiante, ou 1 h à  $50\text{ }^\circ\text{C}$  (Tableau 12, entrées 1 et 2). De façon inattendue, un chauffage de 18 h à  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , ou de 1 h à  $100\text{ }^\circ\text{C}$  a mené à la dégradation des produits de départ **158** et **171** en diphénylacétylène **1** (Tableau 12, entrées 3 et 4). De même, l'utilisation de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  comme catalyseur (10 mol %) en présence de l'additif CuI (30 mol %) a mené au diphénylacétylène **1** après 24 h à température ambiante (Tableau 12, entrée 5). En revanche, l'utilisation de  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (1.0 équiv) comme additif a permis d'éviter la formation de ce sous-produit **1**, et le 3,3-difluorocyclopropène désiré **2** a été isolé avec un rendement de 52% après 7.5 h de réaction à température ambiante (Tableau 12, entrée 6). L'effet bénéfique de  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  ne semble pas venir du pouvoir oxydant des ions  $\text{Ag}^+$

dans la mesure où la formation d'un miroir d'argent n'a pas été observée lors de cette réaction, et dans la mesure où aucune réaction n'a été observée en présence de benzoquinone (BQ) (Tableau 12, entrée 7). Les ions carbonates ne semblent pas non plus être en cause; en effet aucune réaction n'a été observée en présence de  $K_2CO_3$  (Tableau 12, entrée 8). Différentes sources de palladium ont ensuite été examinées pour réaliser le couplage (Tableau 12, entrées 9–12), et un rendement de 66% en produit de couplage **2** a été obtenu lorsqu'un système catalytique à base de  $Pd(dba)_2$  (10 mol %) et de  $AsPh_3$  (20 mol %) a été utilisé (Tableau 12, entrée 12). La nature de la source d'ions  $Ag^+$  s'est également révélée d'une grande importance dans la réaction. En effet, lorsque  $Ag_2CO_3$  a été remplacé par  $Ag_2O$ , une baisse du rendement en **2** à 44% a été observée (Tableau 12, entrée 13), tandis que l'utilisation de  $AgOTf$  ou de  $AgSbF_6$  a mené au produit d'homocouplage **172** (Tableau 12, entrées 14–15). En revanche, l'utilisation de 2.0 équiv de  $AgOAc$  a mené à la formation du produit désiré **2** avec un excellent rendement de 86% (Tableau 12, entrée 16). Un rendement similaire a été obtenu lorsque 1.1 équiv de  $AgOAc$  ont été utilisés (82%) (Tableau 12, entrée 17). De même, une baisse de la charge catalytique en  $Pd(dba)_2$  (1 mol %) et en  $AsPh_3$  (2 mol %) n'a pas affectée l'issue de la réaction et le produit **2** a été isolé avec un rendement de 86% (Tableau 12, entrée 18).

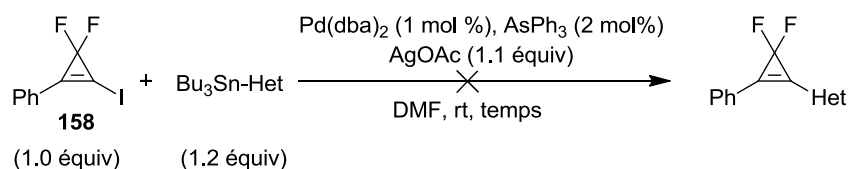


Entrée	[Pd]	Ligand	Additif	Température	Temps	Rendement en 2	Commentaire
1	PdCl <sub>2</sub> (dppf) (10 mol %)	-	-	rt	18 h	0%	Pas de réaction
2	PdCl <sub>2</sub> (dppf) (10 mol %)	-	-	50 °C	1 h	0%	Pas de réaction
3	PdCl <sub>2</sub> (dppf) (10 mol %)	-	-	50 °C	18 h	0%	Dégradation en 1
4	PdCl <sub>2</sub> (dppf) (10 mol %)	-	-	100 °C	1 h	0%	Dégradation en 1
5	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (10 mol %)	-	CuI (30 mol %)	rt	24 h	0%	Dégradation en 1
6	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (10 mol %)	-	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.0 équiv)	rt	7.5 h	52%	-
7	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (10 mol %)	-	BQ (1.0 équiv)	rt	70 h	0%	Pas de réaction
8	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (10 mol %)	-	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.0 équiv)	rt	70 h	0%	Pas de réaction
9	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10 mol %)	-	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.0 équiv)	rt	4.5 h	0%	Dégradation en 172
10	PdCl <sub>2</sub> (dppf) (10 mol %)	-	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.0 équiv)	rt	4.5 h	49%	-
11	PdCl <sub>2</sub> (DPEPhos) (10 mol %)	-	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.0 équiv)	rt	4.5 h	53%	-
12	Pd(dba) <sub>2</sub> (10 mol %)	AsPh <sub>3</sub> (20 mol %)	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.0 équiv)	rt	3.5 h	66%	-
13	Pd(dba) <sub>2</sub> (10 mol %)	AsPh <sub>3</sub> (20 mol %)	Ag <sub>2</sub> O (1.0 équiv)	rt	4 h	44%	-
14	Pd(dba) <sub>2</sub> (10 mol %)	AsPh <sub>3</sub> (20 mol %)	AgOTf (2.0 équiv)	rt	6.5 h	0%	Dégradation en 172
15	Pd(dba) <sub>2</sub> (10 mol %)	AsPh <sub>3</sub> (20 mol %)	AgSbF <sub>6</sub> (2.0 équiv)	rt	6.5 h	0%	Dégradation en 172
16	Pd(dba) <sub>2</sub> (10 mol %)	AsPh <sub>3</sub> (20 mol %)	AgOAc (2.0 équiv)	rt	1 h	86%	-
17	Pd(dba) <sub>2</sub> (10 mol %)	AsPh <sub>3</sub> (20 mol %)	AgOAc (1.1 équiv)	rt	1 h	82%	-
18	Pd(dba) <sub>2</sub> (1 mol %)	AsPh <sub>3</sub> (2 mol %)	AgOAc (1.1 équiv)	rt	1 h	84%	-

**Tableau 12**

Malheureusement, lorsque ces conditions réactionnelles ont été appliquées à une sélection d'hétérocycles tributylstannylés, les produits de couplage croisé **175–177** n'ont pas été obtenus, et seule la protodéstannylation des hétérocycles de départ a été observée (Tableau 13).

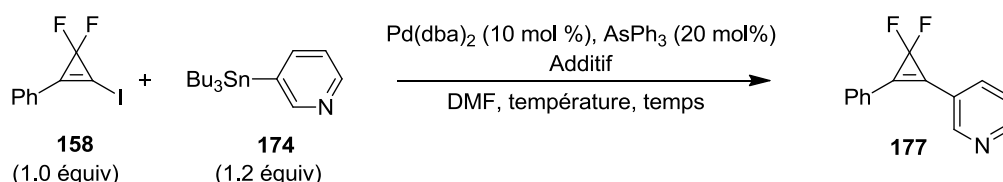




Entrée	Bu <sub>3</sub> Sn-Het	Temps	Produit (Rdt)
1	 165	9 h	175 (0%)
2	 173	15 min	176 (0%)
3	 174	2 h	177 (0%)

**Tableau 13**

En revanche, lorsque les charges catalytiques en Pd(dba)<sub>2</sub> et en AsPh<sub>3</sub> ont été augmentées respectivement à 10 mol % et 20 mol %, le couplage croisé de **158** avec la 3-tributylstannylnpyridine **174** a mené au produit **177** avec un rendement de 45% (Tableau 14, entrée 1). Effectuer la réaction à une température de -20 °C, utiliser 2.4 équiv de AgOAc, ou remplacer AgOAc par Ag<sub>2</sub>O ou CuI n'a pas permis d'améliorer ce rendement (Tableau 14, entrées 2–5). Dans l'ensemble de ces réactions, les faibles rendements semblent provenir d'une dégradation précoce du produit de départ **174** par protodéstannylation.



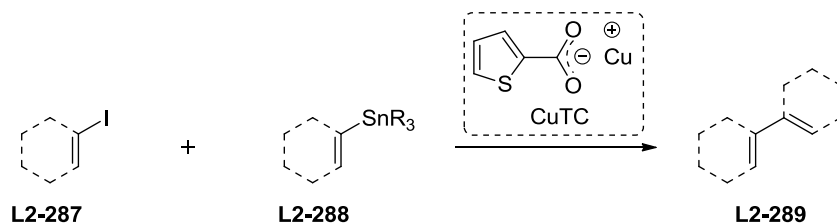
Entrée	Additif	Température	Temps	Rendement
1	AgOAc (1.1 équiv)	rt	15 min	45%
2	AgOAc (1.1 équiv)	-20 °C	5 h	30%
3	AgOAc (2.4 équiv)	rt	15 min	30%
4	Ag <sub>2</sub> O (1.1 équiv)	rt	3.5 h	9%
5	CuI (1.1 équiv)	rt	1 h	11%

**Tableau 14**

Au vu des résultats médiocres obtenus dans cette réaction de couplage de Stille, l'utilisation de conditions de type Liebeskind a été envisagée.<sup>241</sup> Rappelons que le couplage de Liebeskind

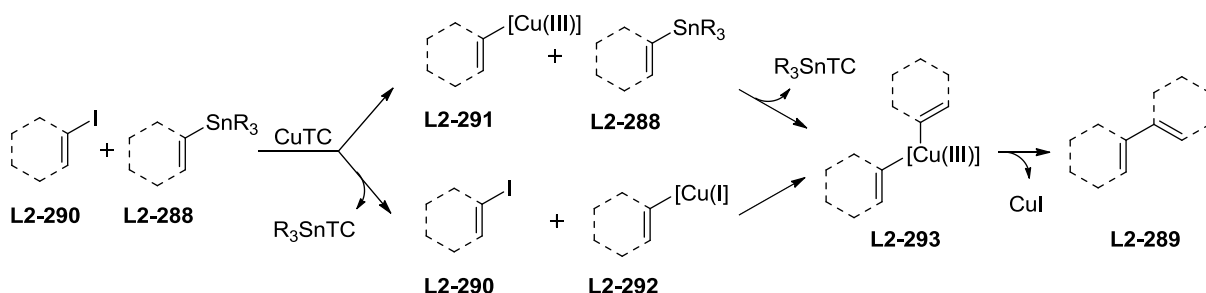
<sup>241</sup> Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748.

désigne un couplage promu par le thiophèncarboxylate de cuivre (CuTC) entre un iodure de vinyle ou d'aryle **L2-287** et un organoétain vinylique ou arylique **L2-288** (Schéma 114).



**Schéma 114**

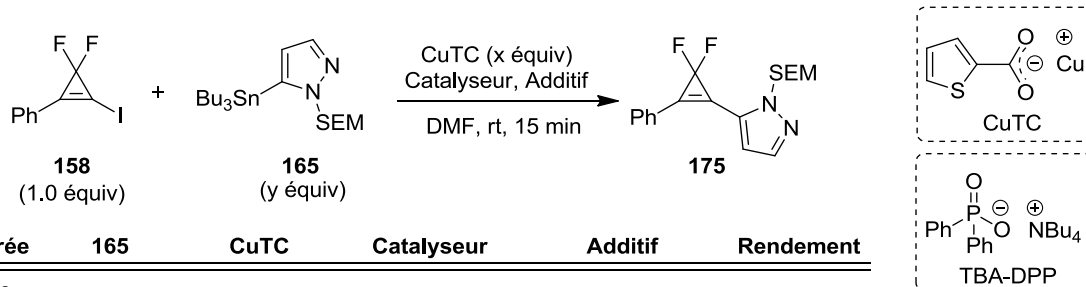
D'un point de vue mécanistique, il est admis que le sel de cuivre CuTC peut réagir de deux façons distinctes: soit par addition oxydante sur l'iodure **L2-290** pour générer l'espèce **L2-291** qui subit ensuite une réaction de transmétallation avec **L2-288**, soit par transmétallation avec l'organoétain pour générer l'espèce **L2-292** qui subit ensuite une réaction d'addition oxydante avec **L2-290**. Ces deux voies réactionnelles mènent au même intermédiaire **L2-293** dont l'élimination réductrice va engendrer le produit de couplage **L2-289** (Schéma 115). Notons qu'un équivalent de CuI est généré à l'issue de la réaction, cette réaction est donc potentiellement catalytique en cuivre. En pratique, cela est rarement le cas et une quantité sur-stœchiométrique de CuTC est généralement utilisée.



**Schéma 115**

Dans des conditions similaires à celles initialement décrites par Liebeskind *et al.*, qui utilisèrent la NMP comme solvant, le couplage croisé a été réalisé par addition du tributylstannane **165** sur une solution de **158** et de CuTC dans le DMF à température ambiante, menant ainsi au produit désiré **175** après 15 min de réaction avec un rendement de 64% (Tableau 14, entrée 1). Afin d'améliorer ce rendement, l'utilisation d'un protocole décrit

par Fürstner *et al.* a été envisagée.<sup>242</sup> Ces auteurs recommandent, en addition du CuTC, l'utilisation d'un catalyseur Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> et/ou du capteur d'étain TBA-DPP (tétrabutylammonium diphénylphosphinate). Ces conditions n'ont cependant pas été bénéfiques dans notre cas (Tableau 15, entrée 2–4). En revanche, un simple changement dans l'ordre d'introduction des réactifs s'est révélé décisif. En effet, introduire le CuTC sur une solution de **158** et de **165**, par opposition à l'introduction de **165** sur une solution de **158** et de CuTC, a permis d'obtenir le produit **175** avec un rendement de 83% (Tableau 15, entrée 5).



Entrée	165	CuTC	Catalyseur	Additif	Rendement
1 <sup>a</sup>	1.5 équiv	1.5 équiv	-	-	64%
2 <sup>a</sup>	1.5 équiv	1.5 équiv	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10 mol %)	-	43%
3 <sup>a</sup>	1.5 équiv	1.5 équiv	-	TBA-DPP (1.5 équiv)	58%
4 <sup>a</sup>	1.5 équiv	1.5 équiv	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10 mol %)	TBA-DPP (1.5 équiv)	38%
5 <sup>b</sup>	1.1 équiv	1.1 équiv	-	-	83%

a) Addition de **165** sur une solution de **158**, CuTC, catalyseur et additif dans le DMF  
 b) Addition de CuTC sur une solution de **158**, **165**, catalyseur et additif dans le DMF

**Tableau 15**

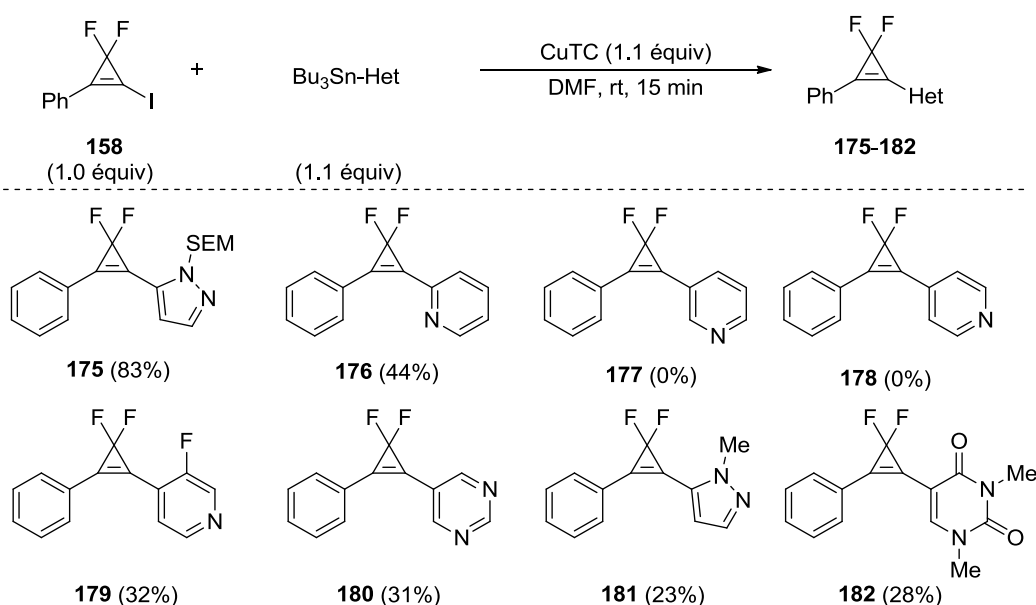
Ces conditions ont semblé idéales de par leur douceur, le temps de réaction court et l'excellent rendement en produit de couplage. Le champ d'application de ce couplage a donc été étudié.

#### 4.3.1.4. Champ d'application du couplage

Le champ d'application du couplage vis-à-vis d'une diversité de partenaires tributylstannylés a été étudié dans un premier temps (Schéma 116). Il est immédiatement apparu que lorsqu'un autre hétérocycle tributylstannylé que le pyrazole **165** était engagé dans le couplage avec l'1-iodo-2-phényl-3,3-difluorocyclopropène **158**, les rendements en produits de couplage chutaient drastiquement. Ainsi, le couplage de la 2-tributylstannylpyridine avec **158** a mené au produit désiré **176** avec un rendement de 44%, tandis que l'utilisation de la 3-tributylstannylpyridine et de la 4-tributylstannylpyridine a conduit à des milieux

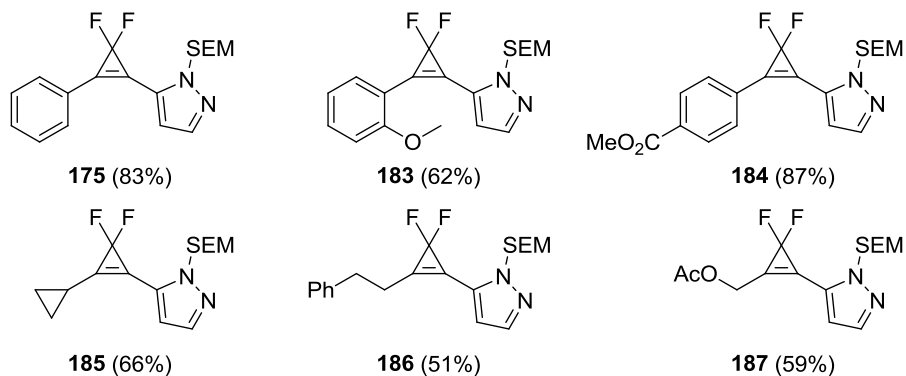
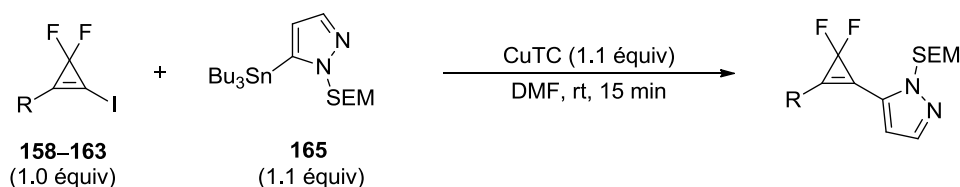
<sup>242</sup> Fürstner, A.; Funal, J.-A.; Tremblay, M.; Bouchez, L. C.; Nevado, C.; Water, M.; Ackerstaff, J.; Stimson, C. C.; *Chem. Comm.* **2008**, 2873.

réactionnels complexes dans lesquels les produits désirés **177** et **178** n'ont pas été détectés. Bien que les raisons de cette variabilité restent inconnues, il semblerait que l'utilisation de substrats pauvres en électrons tels que la 3-fluoro-4-(tributylstannyl)pyridine ou la 5-tributylstannylpyridimine favorise la formation du produit de couplage, et ces substrats mènent respectivement aux produits **179** et **180**, bien qu'avec des rendements modestes (31–32%). Notons également le faible rendement en **181** (23%) lors du couplage du *N*-méthyl-5-tributylstannylpyrazole avec **158**, ce qui contraste fortement avec l'excellent rendement en **175** (83%) lors du couplage du *N*-SEM-5-tributylstannylpyrazole **165**. Le produit de couplage **182** a été obtenu avec un rendement modeste de 28% à partir de l'uracile tributylstannylé correspondant.



**Sch\u00e9ma 116**

Les rendements obtenus lors de l'\u00e9tude du champ d'application du couplage entre diff\u00e9rents partenaires halog\u00e9n\u00e9s **158-163** et le *N*-SEM-5-tributylstannylpyrazole **165** se sont r\u00e9v\u00e9l\u00e9s beaucoup plus satisfaisants (Sch\u00e9ma 117). En effet, l'utilisation de 1-iodo-3,3-difluorocycloprop\u00e8nes substitu\u00e9s par un aryl riche en \u00e9lectron, un aryle pauvre en \u00e9lectrons, un cyclopropyle, un alkyle, ou un m\u00e9thylac\u00e9tate a m\u00e9n\u00e9 aux produits de couplage correspondants **183** (62%), **184** (87%), **185** (66%), **186** (51%) et **187** (59%) avec des rendements allant de moyen \u00e0 excellent.



**Schéma 117**

Une sélection des 3,3-difluorocyclopropènes disubstitués ainsi obtenus ont été impliqués dans une réaction de cycloaddition [3+2] avec le diazoacétate d'éthyle.

### 4.3.2. Cycloaddition [3+2] impliquant des 3,3-difluorocyclopropènes disubstitués

Afin de réaliser la cycloaddition entre des 3,3-difluorocyclopropènes disubstitués et le diazoacétate d'éthyle, des conditions similaires à celles utilisées lors de l'étude sur les 3,3-difluorocyclopropènes mono-substitués ont été appliquées. Ainsi, les substrats **S** ont été mis en présence de 5.0 équiv de diazoacétate d'éthyle et de 1.5 équiv de Et<sub>3</sub>N, dans le DMF anhydre (Tableau 16). Comme nous l'avons vu en Section 4.1., le 1,2-diphényl-3,3-difluorocyclopropène **2** est peu réactif vis-à-vis du diazoacétate d'éthyle, et un chauffage prolongé de 100 h à 85 °C a été nécessaire afin d'observer la conversion complète de **2**, menant ainsi à la 5-fluoropyridazine **5** avec un rendement de 57% (Tableau 16, entrée 1). De façon inattendue, le 3,3-difluorocyclopropène **175** a nécessité un temps de réaction encore plus long de 156 h pour être entièrement converti, et a mené à un mélange des régioisomères **188** (9%) et **188'** (4%) avec des rendements faibles (Tableau 16, entrée 2). Les 3,3-difluorocyclopropènes **185** et **186**, substitués par un pyrazole et un alkyle, n'ont pas réagi à 85 °C et une augmentation de la température à 100 °C a été nécessaire afin d'observer une réaction. A cette température, **185** et **186** ont été convertis relativement rapidement (48–66 h), mais les 5-fluoropyridazines correspondantes ont encore une fois été obtenues avec des

rendements faibles (Tableau 16, entrées 3–4). La haute réactivité du substrat **187**, et les bons rendements obtenus en 5-fluoropyridazines **191** et **191'** correspondantes font donc figure d'exception dans cette étude (Tableau 16, entrée 5).

$$\text{S} \xrightarrow[\text{DMF, température, temps}]{\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}=\text{N}_2 \text{ (5.0 équiv)}, \text{Et}_3\text{N} \text{ (1.5 équiv)}} \text{T} + \text{T}'$$

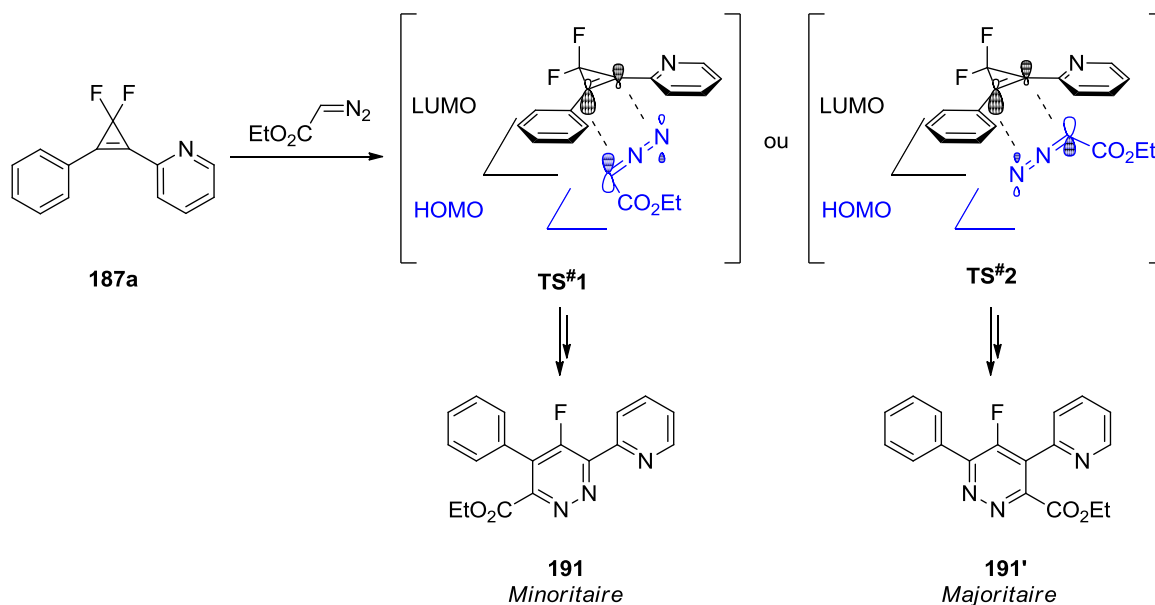
Entrée	S	Température	Temps	Rendement en T	Rendement en T'
1	 <b>2</b>	85 °C	100 h	<b>5</b> (57 %)	-
2	 <b>175</b>	85 °C	156 h	<b>188</b> (9%) <sup>a</sup>	<b>188'</b> (4%) <sup>a</sup>
3	 <b>185</b>	100 °C	66 h	<b>189</b> (39%) <sup>a</sup>	<b>189'</b> (2%) <sup>a</sup>
4	 <b>186</b>	100 °C	48 h	<b>190</b> (22%)	-
5	 <b>187</b>	85 °C	14 h	<b>191</b> (14 %)	<b>191'</b> (62%)

a) Obtenues sous la forme d'un mélange de régioisomères

**Tableau 16**

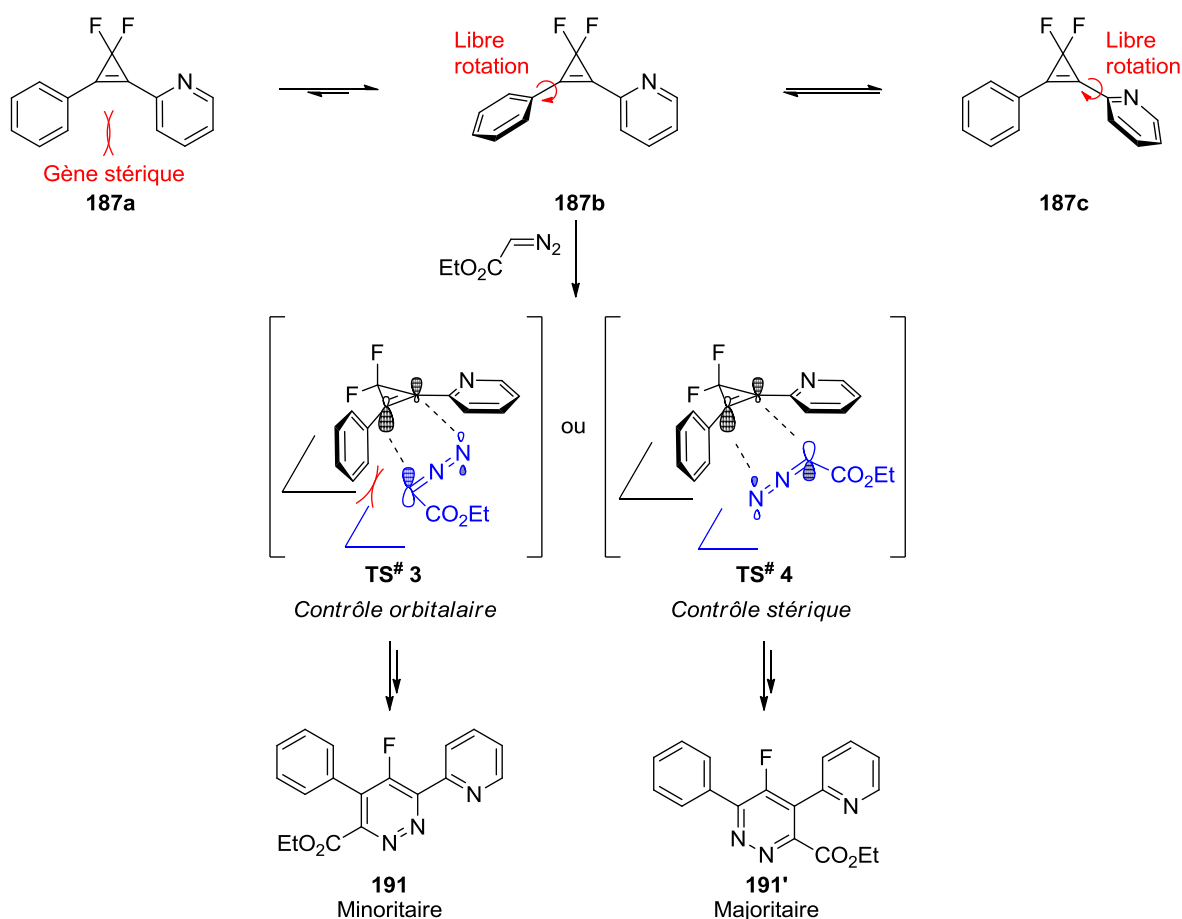
Notons que la régiosélectivité en faveur de **191'** lors de la cycloaddition de **187** avec le diazoacétate d'éthyle n'est pas celle prédite par la théorie des orbitales frontières (Tableau 16, entrée 5). En effet, *en supposant que la réaction soit sous contrôle orbitalaire HOMO<sub>dipole</sub>/LUMO<sub>dipolarophile</sub>, et que le 3,3-difluorocyclopropène 187 réagisse via son conformère 187a dans lequel les deux cycles aromatiques et la double liaison sont coplanaires*, la théorie des orbitales frontières prédit que l'état de transition TS<sup>#</sup> 1 devrait être

favorisé par rapport à **TS# 2**, ce qui conduirait à la formation préférentielle du régioisomère **191** par rapport à **191'** (Schéma 118).



**Schéma 118**

Une explication possible concernant la formation majoritaire de **191'** par rapport à **191** pourrait résider dans un équilibre entre le conformère plan **187a** et les conformères **187b** et **187c**, dans lesquels l'un des noyaux aromatiques est en libre rotation autour de la liaison  $\sigma$  le reliant au motif cyclopropène (Schéma 119). La double liaison C1=C2 du conformère **187b** étant plus appauvrie en électrons que celle de **187c**, elle devrait plus réactive dans la réaction de cycloaddition [3+2] de par sa LUMO plus basse en énergie que celle de **187c**, ce qui mènerait aux états de transitions **TS# 3** et **TS# 4**. Or, contrairement à **TS#1** et **TS#2**, les états de transitions **TS#3** et **TS#4** sont fortement différenciés d'un point de vue stérique de par la libre rotation du noyau phényle. Ainsi, l'état de transition **TS# 3** serait favorisé par rapport à **TS#4** grâce à de meilleures interactions orbitales, mais il serait défavorisé par rapport à **TS#4** du fait d'interactions stériques entre le noyau phényle présent dans **187b** et la chaîne ester du diazoacétate d'éthyle. La prédominance des effets stériques par rapport aux effets électroniques est couramment observée dans les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires, et il est donc raisonnable de supposer que l'état de transition **TS#4** soit globalement favorisé par rapport à **TS#3**, ce qui permettrait de rationaliser la formation préférentielle du régioisomère **191'** par rapport à **191**.



**Schéma 119**

Par manque de temps, le champ d'application de cette réaction de cycloaddition [3+2] n'a pas été exploré plus en avant. En effet, les résultats présentés dans cette Section 4.3. ont été obtenus récemment, et n'ont pas encore pu être généralisés à d'autres substrats.

### 4.3.3. Bilan

Au cours de cette étude, nous avons étudié la synthèse des 3,3-difluorocyclopropènes **S** par couplage de Liesbeskind entre les 1-iodo-3,3-difluorocyclopropènes **Q** et des hétérocycles tributylstannylés (Schéma 120). Les rendements en produits de couplage de cette réaction se sont révélés très dépendants de la nature de l'hétérocycle tributylstannylé, ce qui limite son utilité. Cette méthode a néanmoins permis de synthétiser des 3,3-difluorocyclopropènes originaux, dont l'accès par d'autres méthodes est difficilement envisageable. Une sélection de 3,3-difluorocyclopropènes **S** a ensuite été impliquée dans une réaction de cycloaddition [3+2] avec le diazoacétate d'éthyle, ce qui a permis d'accéder aux 5-fluoropyridazines persubstituées **T** et **T'**. Les rendements de cette réaction se sont également révélés très variables en fonction de la substitution du substrat de départ **S**.



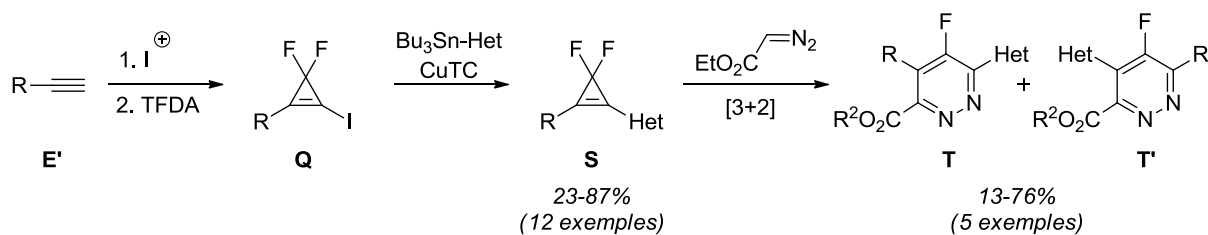


Schéma 120

Bien que les résultats présentés dans cette Section 4.3. soient très préliminaires, la synthèse de 5-fluoropyridazines par cycloaddition [3+2] entre des 3,3-difluorocyclopropènes disubstitués et le diazoacétate d'éthyle ne semble donc pas aussi attractive que la séquence réactionnelle impliquant des 3,3-difluorocyclopropènes monosubstitués présentée en Section 4.2.

#### 4.4. Post-fonctionnalisation de 5-fluoropyridazines

Il a été établi en Section 4.2 que les pyridazines **A'** sont des substrats aisément accessibles par une séquence de cycloadditions [2+1]/[3+2] à partir des alcynes terminaux correspondants **E'**. Bien que des alcynes très diversement substitués puissent être utilisés dans cette séquence, le motif de substitution des pyridazines obtenues reste limité à un ester en position C3, un hydrogène en position C4, et un fluor en position C5. De plus, tous les composés obtenus restent d'un intérêt limité s'ils ne peuvent pas être engagés dans des réactions de post-fonctionnalisation. La réactivité des 5-fluoropyridazines **A'** a donc été étudiée afin d'introduire une variété de substituants en position C3, C4 et C5 (Schéma 121).

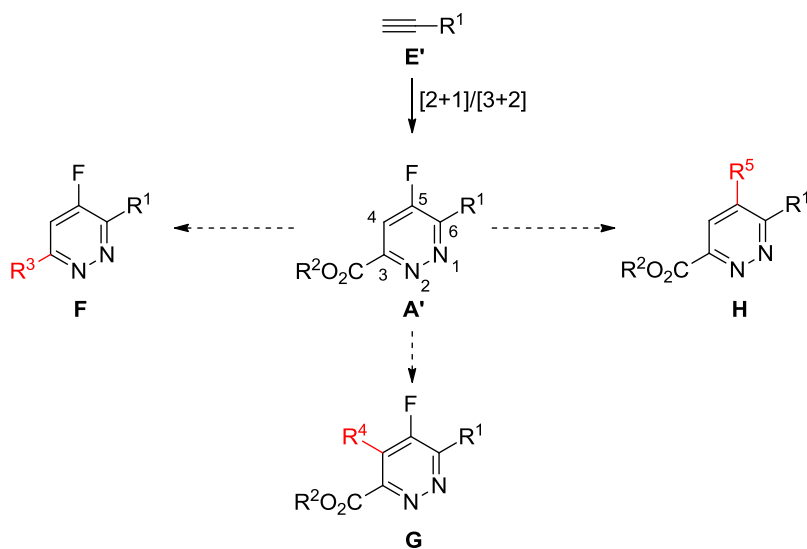


Schéma 121

### 4.4.1. Post-fonctionnalisation en position C3

Le défi représenté par la fonctionnalisation de l'ester présent en position C3 réside dans la grande réactivité des halogéno-pyridazines vis-à-vis des nucléophiles dans les réactions de  $S_NAr$  (voir Section 1.4.3.2.). Les pyridazines de type **A'** sont d'autant plus sensibles à ces réactions que le fluor est positionné en position C5 (la plus réactive), et que le noyau pyridazine subit une désactivation supplémentaire de par la présence de l'ester.

Au vu de ces considérations, l'excellent rendement en 5-fluoro-3-pyridazinecarbaldéhyde **193** (79%) obtenu dans la réduction à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  de la 5-fluoropyridazine **8** par l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) est tout à fait inattendu (Schéma 122, éq 1). Ce rendement est d'autant plus satisfaisant que les réductions d'esters par le DIBAL-H mènent souvent à un mélange d'aldéhydes et d'alcools. Tel n'est pas le cas ici, ce qui est sans doute dû à la stabilisation de l'hémiacétal intermédiaire **192** par le doublet de l'azote à proximité. Cet intermédiaire **192** semble néanmoins être d'une stabilité limitée, ce qui permet d'obtenir l'alcool **194** avec un rendement de 63% si une remontée en température du milieu réactionnel est effectuée (Schéma 122, éq 2)

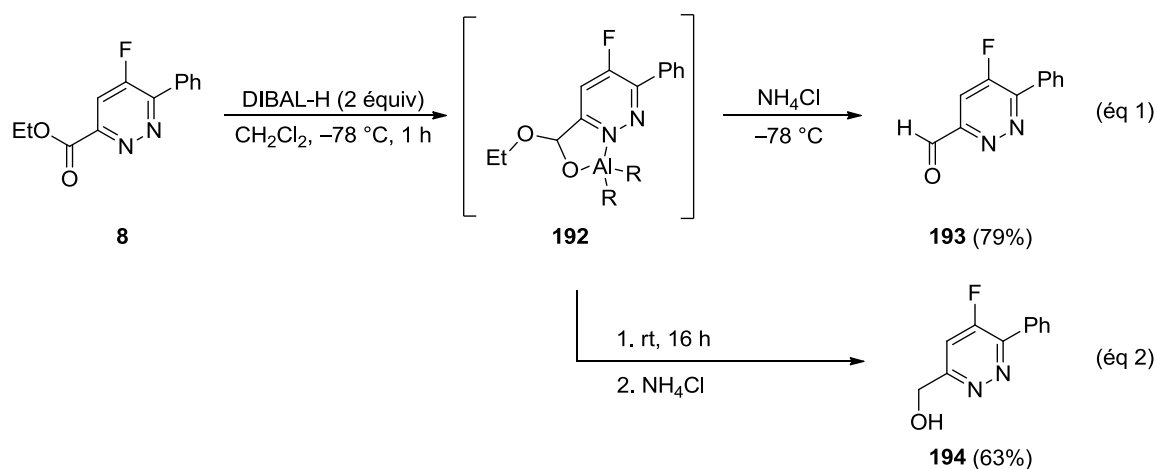
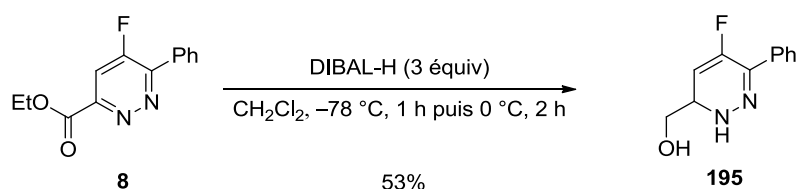


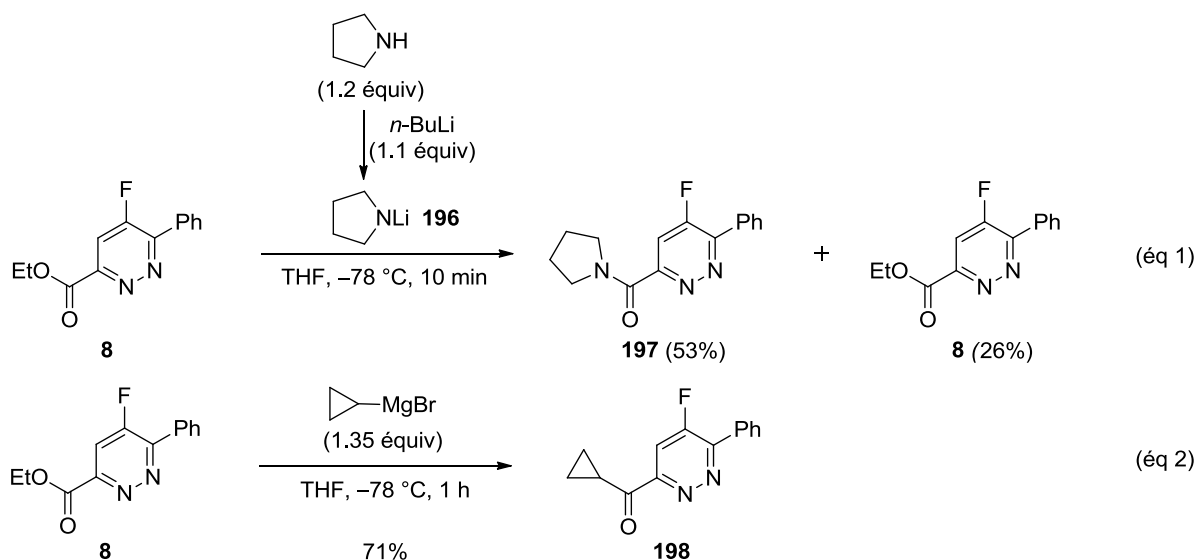
Schéma 122

De façon très intéressante, lorsqu'un excès de DIBAL-H est utilisé (3.0 équiv) et que le milieu réactionnel est amené à température ambiante, la dihydropyridazine **195** est obtenue avec un rendement de 53% à partir de la 5-fluoropyridazine **8** (Schéma 123). Rappelons que les analogues partiellement insaturés des pyridazines sont retrouvés dans beaucoup de produits naturels (voir Section 1.1.), et que cette réaction représente donc une voie d'accès potentielle aux analogues fluorés de ces composés.



**Schéma 123**

De la même façon que pour l'hydrure d'aluminium, l'amidure de lithium **196** s'additionne de façon sélective sur la fonction ester plutôt que sur le cycle aromatique, et l'amide correspondant **197** est obtenu avec un rendement de 51% (Schéma 124, éq 1). Notons que 26% du produit de départ **8** est également récupéré à l'issue de cette réaction. Le bromure de cyclopropylmagnésium réagit avec la pyridazine **8** de façon similaire à l'amidure **196**, et la cétone correspondante **198** est obtenue avec un bon rendement de 71% (Schéma 124, éq 2).



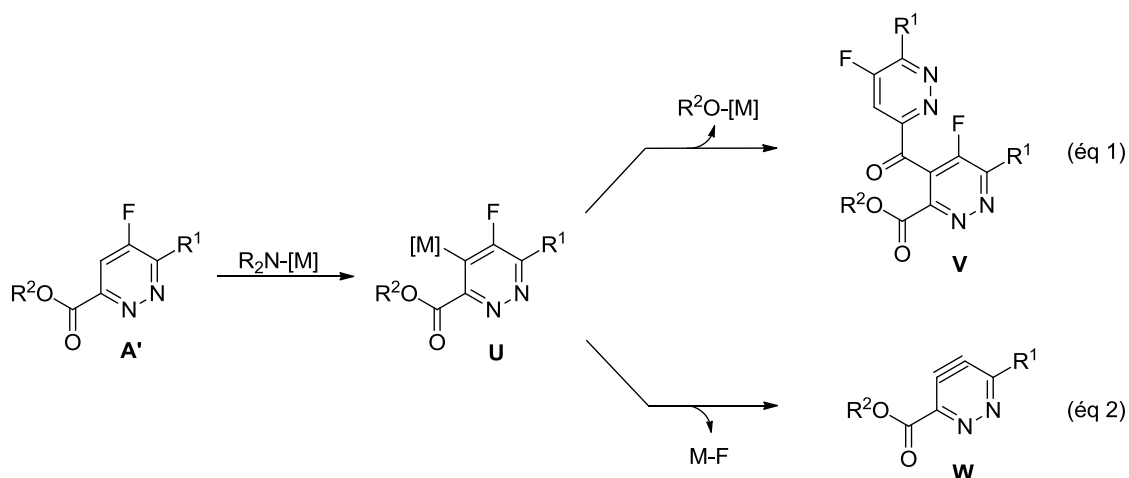
**Schéma 124**

La fonction ester de la 5-fluoropyridazine **8** peut donc être transformée en un aldéhyde, un alcool, un amide ou une cétone avec de bons rendements.

#### 4.4.2. Post-fonctionnalisation en position C4

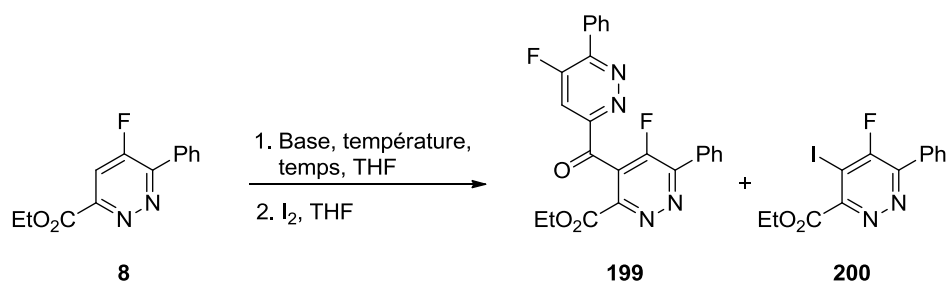
Comme nous l'avons vu en Section 1.4.4., les pyridazines peuvent être aisément déprotonées en position C4/C5 par des amidures métalliques encombrés tels que TMPLi ou (TMP)<sub>2</sub>Zn.MgCl<sub>2</sub>.2LiCl, ce qui permet l'introduction de nouveaux groupes fonctionnels en position C4/C5. Les pyridazines métallées résultantes sont néanmoins peu stables, et se dégradent souvent dans des proportions significatives avant d'avoir pu être capturées par un

électrophile. Dans le cas des pyridazines métallées **U**, deux voies de dégradation semblent particulièrement plausibles *a priori*: par attaque nucléophile de **U** sur **A'** (Schéma 125, éq 1), ou par formation de l'hétéroaryne **W** (Schéma 125, éq 2).<sup>243</sup>



En gardant ces considérations à l'esprit, la déprotonation en position C4 de la pyridazine **8** par un amidure métallique dans le THF, suivie de la capture de l'anion résultant par le diiode a été étudiée (Tableau 17). L'utilisation des amidures de lithium LiHDMS, LDA ou LiTMP a invariablement mené à des mélanges complexes à partir desquelles le produit de condensation intermoléculaire **199** a pu être isolé (Tableau 17, entrées 1–3). Lors de l'utilisation de l'amidure de magnésium  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  à  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , le produit **199** a également été formé mais dans des proportions moindres, et le produit désiré **200** a été isolé avec un rendement de 20% (Tableau 17, entrée 4). En utilisant la même base  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ , des rendements supérieurs en **200** ont pu être obtenus en diminuant la température de déprotonation à  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  (46%) et à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (71%) (Tableau 17, entrées 5–6).

<sup>243</sup> a) Wittig, G. *Naturwissenschaften* **1942**, 30, 696. b) Huisgen, R.; Knorr, R. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1017.



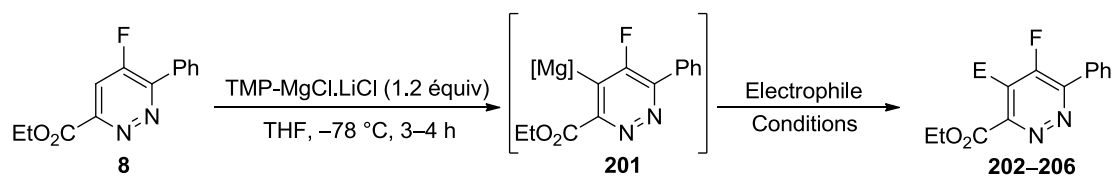
Entrée	Base	Température	Temps	Rendement en 200
1	LiHDMS	-78 à -15 °C	3 h	0%
2	LDA	-78 °C	3 h	0%
3	LiTMP	-78 °C	2 h	0%
4	TMPMgCl.LiCl	-30 °C	2 h	20%
5	TMPMgCl.LiCl	-50 °C	2 h	46%
6	TMPMgCl.LiCl	-78 °C	4 h	73%

**Tableau 17**

Différents électrophiles ont ensuite été impliqués dans cette séquence de déprotonation/fonctionnalisation de la pyridazine **8** (Tableau 18). Ainsi, l'utilisation du *S*-phényl benzéthiosulfonate a mené au thioéther correspondant **202** avec un rendement quasi-quantitatif (94%) (Tableau 18, entrée 1). En revanche, l'utilisation du benzaldéhyde n'a mené qu'à une conversion partielle de la pyridazine de départ **8**, et à un rendement faible en lactone **203** (20%) (Tableau 18, entrée 2). Il est probable que ce mauvais rendement provienne d'une attaque de l'intermédiaire métallé **201** sur le proton *bis*-benzylique présent dans le produit **203**. En effet, lorsque le cyclopropanecarboxaldéhyde a été utilisé à la place du benzaldéhyde, la lactone **203** a été isolée avec un rendement satisfaisant de 58% (Tableau 18, entrée 3). L'utilisation du benzylisocyanate a mené à un mélange complexe dans lequel le produit attendu **205** a pu être détecté par GC/MS et RMN <sup>1</sup>H (Tableau 18, entrée 4). La purification de **205** n'a néanmoins pas pu être réalisée car ce produit semble instable sur gel de silice. Le DMF s'est révélé inerte vis-à-vis de l'espèce métallée **201** à -78 °C, et une lente remontée en température du milieu réactionnel n'a mené qu'au produit de condensation intermoléculaire **199**, et non à l'aldéhyde **206** (Tableau 18, entrée 5). L'utilisation d'agents formylants plus électrophiles, tel que la *N*-formylsaccharine **207** (Tableau 18, entrée 6) ou le réactif de Vilsmeier-Haack (Tableau 18, entrée 7) n'a pas non plus permis d'observer la formation de l'aldéhyde **206**.

Il semblerait donc que le champ d'application de cette séquence de déprotonation/fonctionnalisation soit limité par les températures cryogéniques nécessaires à la

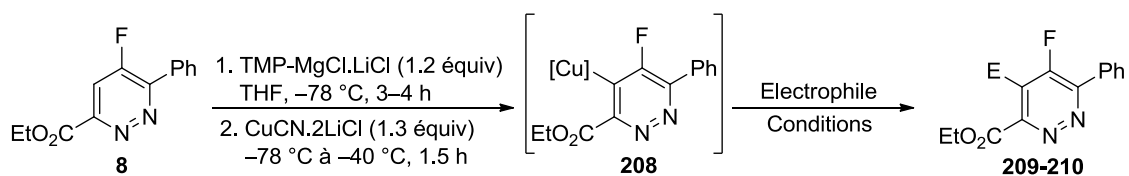
stabilisation de l'intermédiaire **201**. Ainsi, seuls les électrophiles suffisamment forts pour réagir à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  peuvent être utilisés pour réaliser la fonctionnalisation du réactif de Grignard **201**.

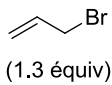
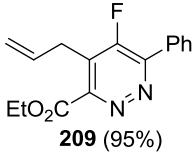
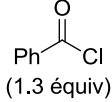
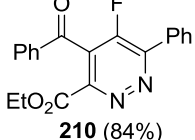


Entrée	Electrophile	Conditions	Produit
1	PhS-SO <sub>2</sub> Ph (1.3 équiv)	THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 0.5 h puis rt, 5 min	 <b>202</b> (94%)
2	 (1.3 équiv)	THF, $-78$ à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 3 h	 <b>203</b> (20%)
3	 (1.3 équiv)	THF, $-78$ à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 3 h	 <b>204</b> (58%)
4	Ph-CH <sub>2</sub> -NCO (1.3 équiv)	THF, $-78$ à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 3 h	 <b>205</b> (0%)
5	DMF (1.3 équiv)	THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à rt, 4 h	 <b>206</b> (0%)
6	 <b>207</b> (1.2 équiv)	THF/DMPU (1:1) $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 1 h	<b>206</b> (0%)
7	 (1.2 équiv)	THF/DMPU (1:2) $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 1 h	<b>206</b> (0%)

Tableau 18

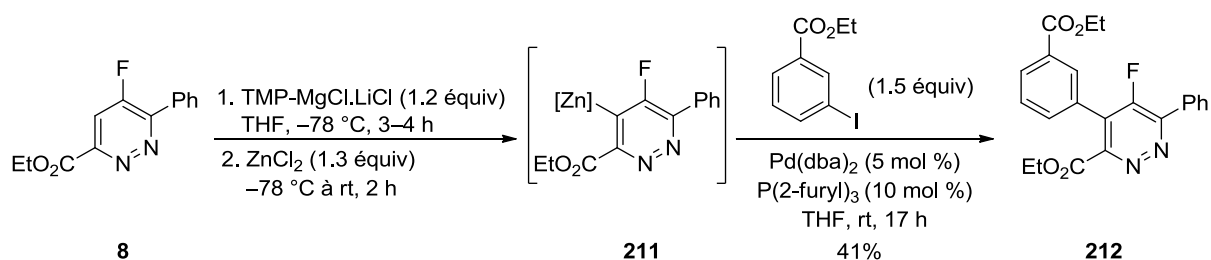
Alternativement, il est possible de réaliser la transmétallation du réactif de Grignard **201** par CuCN.2LiCl, ce qui permet d'obtenir l'organocuprate **208**, significativement plus stable que **201** (Tableau 19). La réaction de **208** avec le bromure d'allyle ou avec le chlorure de benzoyle mène aux produits correspondants **209** (95%) et **210** (84%) avec d'excellents rendements.



Entrée	Electrophile	Conditions	Produit
1	 (1.3 équiv)	THF, -40 °C à rt, 2 h	 <b>209</b> (95%)
2	 (1.3 équiv)	THF, -40 °C à rt, 1.5 h	 <b>210</b> (84%)

**Tableau 19**

La transmétallation du réactif de Grignard **201** par ZnCl<sub>2</sub> est également possible, ce qui a permis de réaliser un couplage de Negishi entre l'organozincique résultant **211** et le 3-iodobenzoate d'éthyle. Le produit de couplage correspondant **212** a été obtenu avec un rendement modeste de 41% (Schéma 126).



**Schéma 126**

Cette stratégie de déprotonation/fonctionnalisation de la pyridazine **8** permet donc d'accéder à une variété de 5-fluoropyridazines perfonctionnalisées, et représente une séduisante alternative à la cycloaddition [3+2] de 3,3-difluorocyclopropènes disubstitués avec le diazoacétate d'éthyle qui a été présentée en Section 4.3.

### 4.4.3. Post-fonctionnalisation en position C5

Comme nous l'avons vu en Section 1.4.3.2., les halogénoypyridazines sont de bons substrats dans les réactions de  $S_NAr$ , ce qui permet leur fonctionnalisation par une grande variété de nucléophiles. Cependant, nous avons également vu en Section 4.4.1. que la fonction ester présente sur la pyridazine **8** possède un fort caractère électrophile, ce qui peut potentiellement poser des problèmes de chimiosélectivité.

Ainsi, lorsque la pyridazine **8** a été mise en présence de l'alcoolate de sodium issu du cyclopropylcarbinol (NaH, DMF), un mélange de produits **213**, **214**, **215** et **216** a été obtenu (Schéma 127).

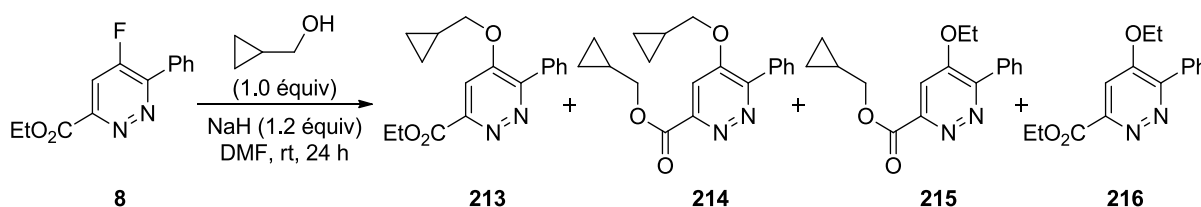
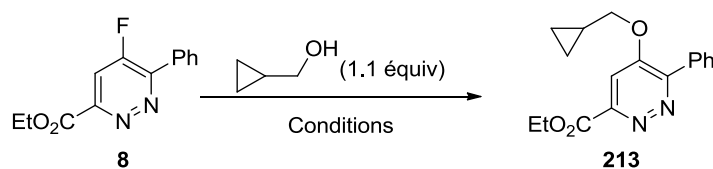


Schéma 127

Signalons que les alcools libres ne sont pas non plus des nucléophiles adaptés à cette réaction de  $S_NAr$ , dans la mesure où aucune réaction n'a été observée lorsque la pyridazine **8** et le cyclopropylcarbinol ont été chauffés pendant 16 h à 100 °C en présence de  $iPr_2NEt$  (Tableau 20, entrée 1). En revanche, si la pyridazine **8** est préalablement activée par 1 équivalent d'acide trifluoroacétique (TFA), le cyclopropylcarbinol est suffisamment nucléophile pour déplacer sélectivement l'atome de fluor, ce qui a permis d'obtenir l'éther **213** avec un rendement de 59% après 80 h de réaction dans le MeCN (Tableau 20, entrée 2).



Entrée	Conditions	Rendement en <b>213</b>
1	$iPr_2NEt$ (1.2 équiv) MeCN, 100 °C, 16 h	0%
2	TFA (1.0 équiv) MeCN, rt, 80 h	59%

Tableau 20

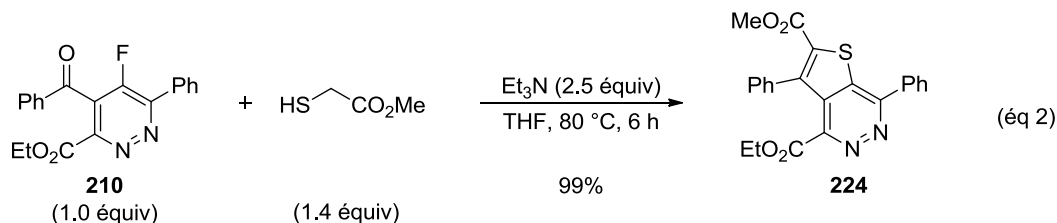
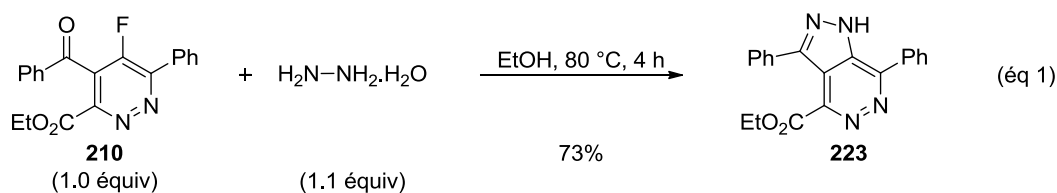


La réactivité d'autres nucléophiles dans cette réaction de  $S_NAr$  a ensuite été examinée, et il est apparu que les amines libres (Tableau 21, entrées 1–2), l'éthanethiolate de sodium (Tableau 21, entrée 3), ainsi que les carbanions stabilisés (Tableau 21, entrées 4–5) sont des nucléophiles permettant de déplacer sélectivement l'atome de fluor de la pyridazine **8**, ce qui a permis d'obtenir les pyridazines correspondantes **217** (99%), **218** (95%), **219** (77%), **220** (60%) et **221** (88%) avec de bons rendements. Le cyanure de potassium a également permis de convertir rapidement la pyridazine **8** à température ambiante, mais un mélange complexe de produits polaires a été obtenu, et le produit désiré **222** n'a pas pu être isolé (Tableau 20, entrée 6).

Entrée	Nucléophile	Conditions	Produit
1	 (2.0 équiv)	MeCN, rt, 4 h	 <b>217</b> (99%)
2	 (2.0 équiv)	MeCN, 100 °C, 14 h	 <b>218</b> (95%)
3	EtSNa (1.3 équiv)	MeCN, 100 °C, 3 h	 <b>219</b> (77%)
4	MeNO <sub>2</sub> (3.0 équiv)	DBU (3.0 équiv) DMSO, 80 °C, 2 h	 <b>220</b> (60%)
5	 (3.0 équiv)	DBU (3.0 équiv) DMSO, 80 °C, 3 h	 <b>221</b> (88%)
6	KCN (3.0 équiv)	DMSO, rt, 1.5 h	 <b>222</b> (0%)

**Tableau 21**

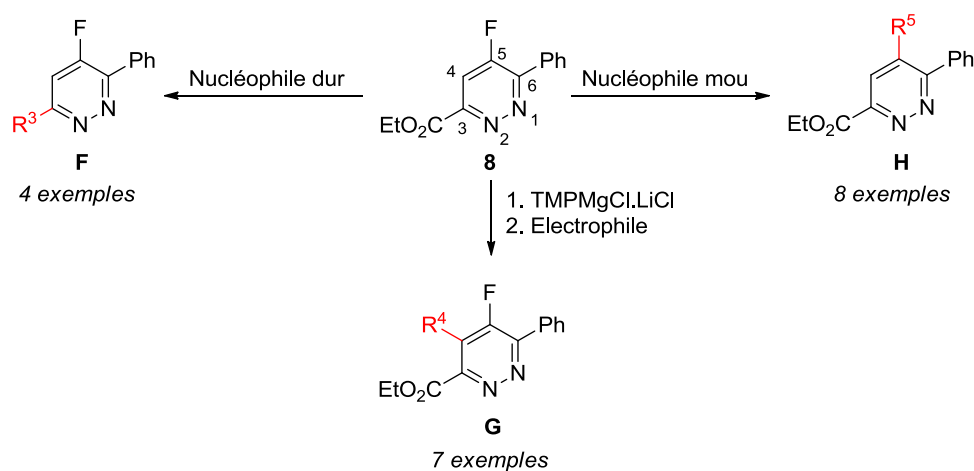
La pyridazine **210**, possédant trois centres électrophiles, réagit de manière sélective avec des *bis*-nucléophiles tels que l'hydrate d'hydrazine (Schéma 128, éq 1) ou le thioglycolate de méthyle (Schéma 128, éq 2) pour donner les pyridazines bicycliques **223** (73%) et **224** (99%) avec d'excellents rendements.



**Schéma 128**

#### 4.4.4. Bilan

Au cours de cette étude, nous avons étudié différentes réactions permettant la post-fonctionnalisation de la 5-fluoropyridazine **8**, et il a été mis en évidence que les positions C3, C4 et C5 peuvent être fonctionnalisées chimiosélectivement (Schéma 129). Ainsi, l'ester présent en position C3 semble réagir préférentiellement avec les nucléophiles durs tels que les hydrures d'aluminium, les amidures de lithium ou les réactif de Grignard, tandis que l'atome de fluor en position C5 peut être déplacé sélectivement par des nucléophiles mous tels que les alcools et les amines libres, les ions thiolates ainsi que les carbanions stabilisés. L'atome d'hydrogène présent en position C4 peut quant à lui réagir sélectivement avec les amidures encombrés tel que le TPMgCl.LiCl, et la pyridazine métallée correspondante peut ensuite être piégée par une variété d'électrophiles.



**Schéma 129**

## 4.5. Conclusion et perspectives

Au cours de cette étude portant sur la synthèse et la fonctionnalisation des 5-fluoropyridazines, nous avons démontré dans un premier temps que les alcynes terminaux **E'** pouvaient être engagés dans une séquence de cycloaddition [2+1]/[3+2] avec le difluorocarbène :CF<sub>2</sub> et les diazoacétates d'alkyle, ce qui a permis d'obtenir une variété de 5-fluoropyridazines **A'** avec des rendements allant de 14% à 86% (Schéma 130).<sup>244</sup>

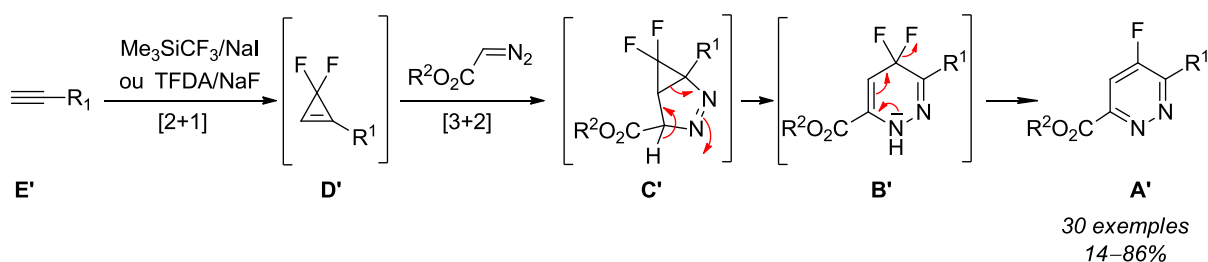


Schéma 130

Dans un deuxième temps, une réaction de couplage croisé de type Liesbeskind entre les 1-iodo-3,3-difluorocyclopropènes **Q** et des hétérocycles tributylstannylés a été étudiée, ce qui a permis d'obtenir les 3,3-difluorocyclopropènes disubstitués **S** (Schéma 131). Bien que cette réaction de couplage donne lieu à des rendements extrêmement variables en fonction de l'hétérocycle tributylstannylé, la synthèse des composés **S** par d'autres moyens semble difficile. Une sélection de 3,3-difluorocyclopropènes **S** a ensuite été impliquée dans une réaction de cycloaddition [3+2] avec le diazoacétate d'éthyle, ce qui a permis d'accéder aux 5-fluoropyridazines persubstituées **T** et **T'**. Les rendements de cette réaction se sont également révélés très variables en fonction de la substitution du substrat de départ **S**.

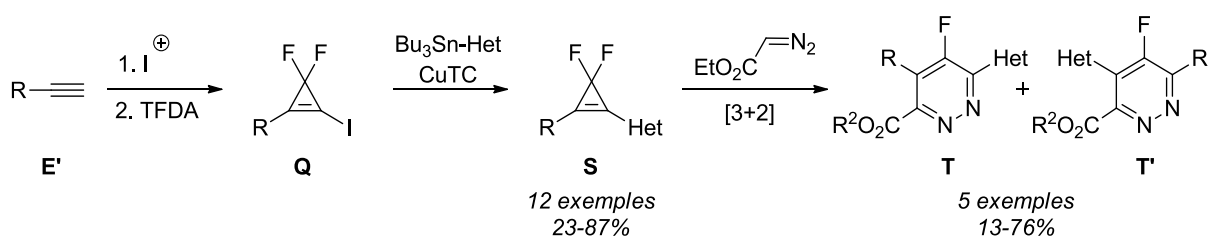
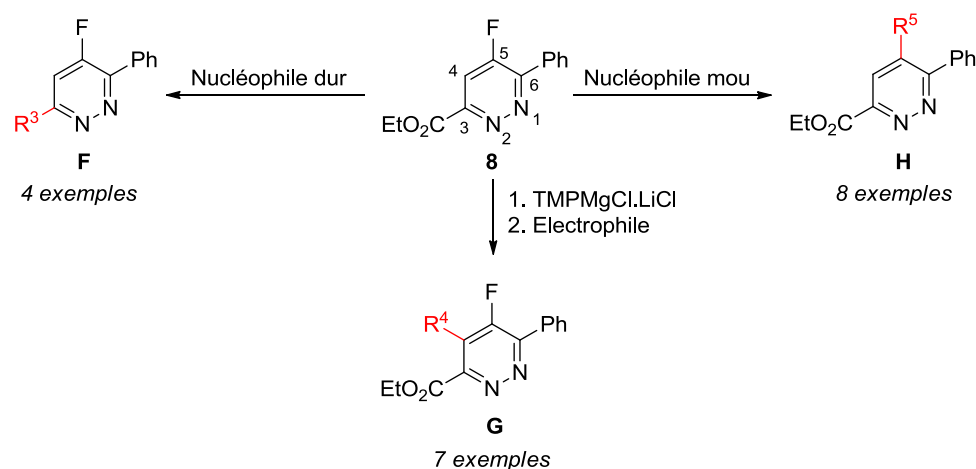


Schéma 131

Dans un troisième temps, afin de pallier aux limites du champ d'application de la séquence de cycloaddition [2+1]/[3+2], il a été démontré que les positions C3, C4 et C5 de la pyridazine **8** pouvaient être fonctionnalisées chimiosélectivement en utilisant des séquences réactionnelles

<sup>244</sup> Tran, G.; Gomez Pardo, D.; Tsuchiya, T.; Hillebrand, S.; Vors, J.-P.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3414.

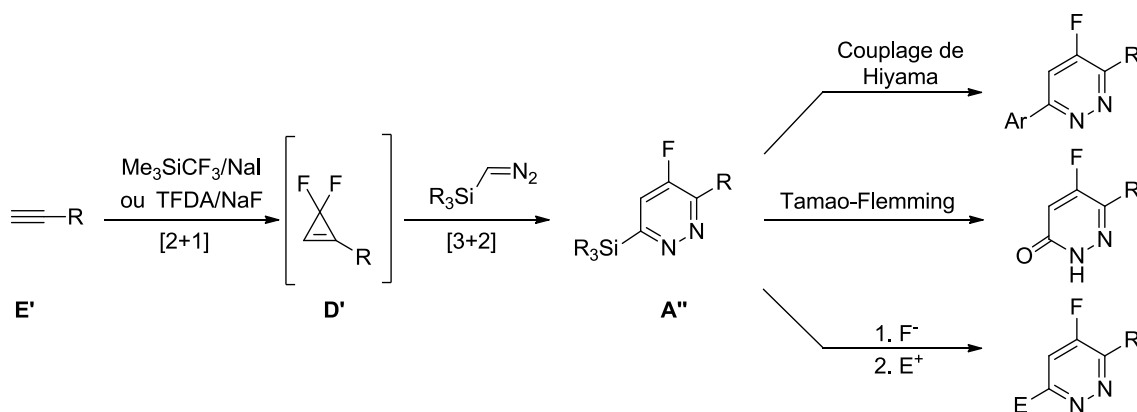
simples et concises (Schéma 132). Les 5-fluoropyridazines peuvent donc être vues comme des "plateformes moléculaires" permettant un accès rapide à une grande diversité de produits d'intérêt biologique en un nombre d'étape limité.



**Schéma 132**

En résumé, une voie d'accès concise, flexible et efficace aux 5-fluoropyridazines a été mise au point au cours de cette étude. A la lumière de la facilité avec laquelle ces 5-fluoropyridazines peuvent être diversifiées, cette voie d'accès peut être vue comme l'une des méthodes les plus générales existante à ce jour.

Néanmoins, certaines limites dans le champ d'application de cette méthode ont été mises en évidence. Par exemple, les fonctionnalisations possibles en position C3 demeurent cantonnées aux dérivés des esters. Ainsi, si la séquence de cycloaddition [2+1]/[3+2] pouvait être réalisée en utilisant un dérivé silylé du diazométhane dans l'étape de cycloaddition [3+2], des pyridazines de type A'' pourraient être obtenues et ensuite utilisées dans d'autres réactions telles que le couplage d'Hiyama ou la réaction de Tamao-Flemming (Schéma 133).



**Schéma 133**

CHAPITRE

A large, bold, black square containing a white number '2'. The square is slightly tilted to the right.

# **Partie Experimentale**

## Table des Matières

General Experimental.....	319
Synthesis of starting materials for sections 4.1. and 4.2. ....	320
General procedures for the cycloaddition sequence using terminal alkynes.....	337
Synthesis of 1,3-dipole precursors .....	362
Synthesis of starting materials for section 4.3. ....	365
Procedures for the synthesis of 3,3-difluorocyclopropenes by Cross-coupling .....	374
Procedures for the [3+2]-cycloaddition of disubstituted 3,3-difluorocyclopropenes .....	382
Postfonctionnalization of 5-fluoropyridazines.....	388

## **General Experimental**

All reactions were carried out under an argon atmosphere unless otherwise specified. Flasks were oven-dried at 120 °C and cooled down under argon prior to use. THF was distilled over sodium/benzophenone. Et<sub>3</sub>N, TMEDA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and diglyme were distilled over CaH<sub>2</sub>. NaI and NaF were dried at 120 °C for 24 h and cooled down under vacuum. ZnCl<sub>2</sub> was flame-dried prior to use. Allyl bromide was washed with an aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, then with distilled water, then dried and fractionally distilled over CaCl<sub>2</sub>. Benzoyl chloride was dried and distilled over CaCl<sub>2</sub>. Cyclopropylcarboxaldehyde and benzaldehyde were distilled prior to use. Pyridine, DMF, MeCN and DMSO were bought dry from Aldrich and used as received. All others reagents were used as obtained from Aldrich without further purification unless otherwise specified.

Flash column chromatographies were carried out by using silica gel (pore size 60 Å, 230 mesh). TLCs were performed on silica gel plate (Merck 60F254) and visualized either with a UV lamp (254 nm) or by treatment with an aqueous potassium permanganate solution (KMnO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/AcOH) and subsequent heating.

Melting points (Mp) were recorded using a Wagner & Munz Kofler bench.

Infrared (IR) spectra were recorded on a Bruker TENSORTM 27 (IRFT). The samples were prepared as thin films or as fine powder. Only selected absorbances ( $\nu_{\max}$ ) are reported, and wave numbers are reported in cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 400 at 400 MHz. The chemical shifts  $\delta$  are reported in ppm relative to tetramethylsilane. Residual CHCl<sub>3</sub> ( $\delta$ H = 7.26 ppm) was used as internal reference unless otherwise specified. The multiplicity and shape of signals are designated by the following abbreviations: s singlet, d doublet, t triplet, q quartet, hept heptuplet, m multiplet, br broad. Coupling constants J are reported in Hertz (Hz).

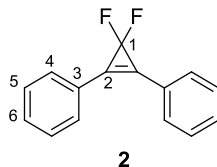
<sup>13</sup>C NMR Spectra were recorded on a Bruker Avance 400 at 100 MHz. The chemical shifts  $\delta$  are reported in ppm relative to tetramethylsilane. CDCl<sub>3</sub> ( $\delta$ C = 77.16 ppm, triplet) was used as internal reference unless otherwise specified. The multiplicity and shape of signals are designated by the following abbreviations: d doublet, q quartet, m multiplet. The number of protons present on each carbon, as deduced from the DEPT 135 spectrum, is designed by the following abbreviations: C = quaternary carbons, CH = tertiary carbons, CH<sub>2</sub> = secondary carbons, CH<sub>3</sub> = primary carbons. Coupling constants J are reported in Hertz (Hz).

High resolution mass spectra (HRMS) were realized at the organic spectrochemistry center at the Université Pierre et Marie Curie, Paris (France).



## Synthesis of Starting Materials for Sections 4.1. and 4.2.

### 1,2-Diphenyl-3,3-difluorocyclopropene (**2**)<sup>245</sup>



In a pressure vial, to a suspension of NaI (0.93 g, 6.2 mmol, 2.2 equiv) and diphenylacetylene **1** (0.50 g, 2.8 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (8 mL) was added TMS-CF<sub>3</sub> (0.84 mL, 5.6 mmol, 2.0 equiv). The vial was then sealed with a teflon-lined cap and immersed in a pre-heated oil bath at 110 °C. Vigorous stirring was then applied for 2 h. The reaction mixture was allowed to cool down to rt, filtered over cotton-wool and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give a brown solid. Purification by flash column chromatography on silica gel (silica inerted with Et<sub>3</sub>N/petroleum ether = 3:97, then elution with Et<sub>3</sub>N/petroleum ether = 10:90) led to the desired product **2** as a white solid (0.25 g, 1.1 mmol, 40% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83–7.70 (m, 4H, H<sub>4</sub>), 7.59–7.43 (m, 6H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>).

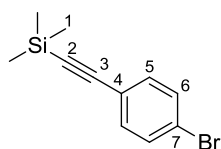
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 131.1 (2xCH, C<sub>6</sub>), 130.5 (broad, 4xCH, C<sub>4</sub>), 129.3 (4xCH, C<sub>5</sub>), 124.7 (broad, 2xC, C<sub>3</sub>), 123.3 (2xC, t, *J* = 11 Hz, C<sub>2</sub>), 102.4 (C, t, *J* = 271 Hz, C<sub>1</sub>).

### Diethyl (4-ethynylphenyl)phosphonate (**17**)<sup>246</sup>

1-Bromo-4-iodobenzene **9** (3.00 g, 10.6 mmol, 1.0 equiv), CuI (50 mg, 0.26 mmol, 2.5 mol %), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (30 mg, 0.043 mmol, 0.4 mol %), and PPh<sub>3</sub> (45 mg, 0.17 mmol, 1.5 mol %) were weighted in a round bottom flask, which was then flushed with argon. Et<sub>3</sub>N (35 mL) was then added, the resulting solution was stirred at rt for 10 min, and trimethylsilylacetylene (1.50 mL, 10.5 mmol, 1.0 equiv) was then added. The resulting solution was stirred at rt for 6 h, before being filtered over a glass frit. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give a yellow oil, which was then filtered over a short pad of silica gel (petroleum ether washings). The filtrate was concentrated *in vacuo* to give ((4-bromophenyl)ethynyl)trimethylsilane as a white solid (2.66 g, 10.5 mmol, 99%)

<sup>245</sup> Wang, F.; Luo, T.; Hu, J.; Wang, Y.; Krishnan, H. S.; Jog, P. V.; Ganesh, S. K.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7153.

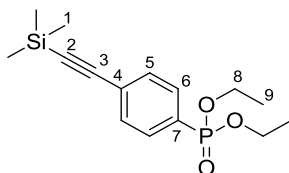
<sup>246</sup> Yajima, E.; Maeda, K. *Phosphonoarylacetylene polymers or their salts, and chiral sensors and agents for discrimination of optical isomers using them* JP Pat. 294626, 2001, Oct. 23.



**((4-bromophenyl)ethynyl)trimethylsilane**

**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.46–7.39 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), 7.35–7.28 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 0.24 (s, 9H,  $\text{H}_1$ ).

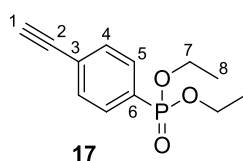
In a pressure vial were weighted ((4-bromophenyl)ethynyl)trimethylsilane (1.00 g, 3.95 mmol, 1.0 equiv),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (228 mg, 0.197 mmol, 5 mol %) and  $\text{PPh}_3$  (5.0 mg, 0.019 mmol, 0.5 mol %). The vial was flushed with argon, then dry toluene (21 mL) was added, followed by  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.62 mL, 4.5 mmol, 1.1 equiv). The vial was sealed with a teflon-lined cap, the reaction mixture was stirred at 110 °C for 5 min, then diethyl phosphite (0.60 mL, 4.7 mmol, 1.2 equiv) was added through the septum. The reaction mixture was then stirred at 110 °C for 3 h. Aqueous saturated  $\text{NaHCO}_3$  was added to the reaction mixture, and the aqueous phase was extracted 2 times with  $\text{EtOAc}$ . The combined organic phases were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo* to give a black oil. Purification by flash column chromatography ( $\text{EtOAc}$ /petroleum ether = 50:50) led to diethyl [4-((trimethylsilyl) ethynyl) phenyl]phosphonate as a pale yellow oil (1.02 g, 3.29 mmol, 83% yield).



**diethyl (4-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)phosphonate**

**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 7.77–7.70 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), 7.57–7.50 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 4.21–4.00 (m, 4H,  $\text{H}_8$ ), 1.31 (td,  $J = 7.1, 0.5$  Hz, 6H,  $\text{H}_9$ ), 0.25 (s, 9H,  $\text{H}_1$ ).

Under air, at 0 °C, to a solution of diethyl [4-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl]phosphonate (1.0 g, 3.2 mmol, 1.0 equiv) in THF (50 mL) was added a 1.0 M of *n*- $\text{Bu}_4\text{NF}$  (11.0 mL, 11.0 mmol, 3.4 equiv) in THF. The resulting solution was stirred at 0 °C for 1 h. This solution was then filtered over a short pad of silica gel ( $\text{EtOAc}$  washings), and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give an orange oil. Purification by flash column chromatography ( $\text{EtOAc}$ /petroleum ether = 50:50) led to the desired product **17** as a yellow oil (680 mg, 2.86 mmol, 89% yield).

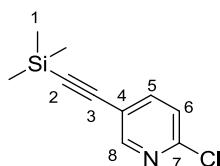


**17**

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.78–7.69 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 7.57–7.49 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 4.18–3.98 (m, 4H, H<sub>7</sub>), 3.19 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 1.28 (td, *J* = 7.1, 0.5 Hz, 6H, H<sub>8</sub>).

### 2-Chloro-5-ethynylpyridine (**18**)<sup>247</sup>

In a pressure vial were introduced 5-bromo-2-chloropyridine **10** (1.0 g, 5.2 mmol, 1.0 equiv), CuI (50 mg, 0.26 mmol, 5 mol %) and PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (183 mg, 0.261 mmol, 5 mol %). The vial was flushed with argon and dry THF (13 mL) was added, followed by Et<sub>3</sub>N (2.20 mL, 15.8 mmol, 3.0 equiv) and trimethylsilylacetylene (0.90 mL, 6.3 mmol, 1.2 equiv). The vial was then sealed with a teflon-lined cap and heated in a Biotage Initiator microwave oven at 80 °C for 2 h. The reaction mixture was cooled down to rt, filtered over a thin bed of silica gel (EtOAc washings), then an aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution was added to the filtrate, and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (diethyl ether/petroleum ether = 0:100 to 2:98) led to the desired product 2-chloro-5-((trimethylsilyl)ethynyl)pyridine as a white solid (790 mg, 3.77 mmol, 72%).

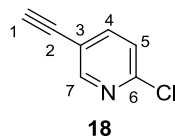


**2-chloro-5-((trimethylsilyl)ethynyl)pyridine**

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.46 (dd, *J* = 2.3, 0.7 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.69 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.27 (dd, *J* = 8.3, 0.7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 0.26 (s, 9H, H<sub>1</sub>).

To a solution of 2-chloro-5-((trimethylsilyl)ethynyl)pyridine (600 mg, 2.86 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (6 mL) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39 mg, 0.29 mmol, 0.1 equiv) in one portion. The resulting suspension was stirred under air for 30 min. The reaction mixture was then concentrated to *ca.* 1 mL, aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> was added, and the aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether = 5:95) led to the desired product 2-chloro-5-ethynyl-pyridine **18** as a white solid (290 mg, 2.11 mmol, 74%).

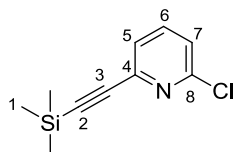
<sup>247</sup> S. Hapuarachchige, G. Montano, C. Ramesh, D. Rodriguez, L. H. Henson, C. C. Williams, S. Kadavakkollu, D. L. Johnson, C. B. Shuster, J. B. Arterburn, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6780.



**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.49 (br, d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.71 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.30 (dd, *J* = 8.3, 0.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.26 (s, 1H, H<sub>1</sub>).

## 2-Chloro-6-ethynylpyridine (19)

In an oven-dried vial were introduced 2-bromo-6-chloropyridine **11** (1.02 g, 5.30 mmol, 1.0 equiv), CuI (52 mg, 0.27 mmol, 5 mol %) and PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (187 mg, 0.266 mmol, 5 mol %). The vial was flushed with argon and THF (14 mL) was added, followed by Et<sub>3</sub>N (2.30 mL, 16.5 mmol, 3.1 equiv) and trimethylsilylacetylene (0.76 mL, 5.3 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was then stirred at rt for 30 min. The reaction mixture was filtered over a thin bed of silica gel (diethyl ether washings), then aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> was added to the filtrate, and the aqueous phase was extracted twice with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether = 2:98) led to the desired product 2-chloro-6-[(trimethylsilyl)ethynyl]pyridine as a white solid (1.10 g, 5.24 mmol, 99% yield).



**2-chloro-6-((trimethylsilyl)ethynyl)pyridine**

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.59 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.36 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.26 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 0.25 (s, 9H, H<sub>1</sub>).

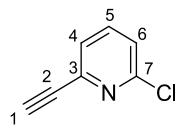
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 151.3 (C, C<sub>8</sub>), 143.2 (C, C<sub>4</sub>), 138.8 (CH, C<sub>6</sub>), 126.0 (CH, C<sub>7</sub>), 124.1 (CH, C<sub>5</sub>), 102.3 (C, C<sub>3</sub>), 96.8 (C, C<sub>2</sub>), -0.26 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>).

**IR (neat):** 3050, 2956, 2899, 2176, 1568, 1553, 1443, 1249, 1139, 985, 833, 793.

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClNSiH: 210.05003 and 212.04708. Found: 210.05011 and 212.04690.

To a solution of 2-chloro-6-((trimethylsilyl)ethynyl)pyridine (1.10 g, 5.24 mmol, 1.0 equiv) in DMF (10 mL) was added solid KF (5.5 equiv, 1.70 g, 29.3 mmol) in one portion. The resulting suspension was stirred under air for 3 h. Water was added, and the aqueous phase was extracted 3 times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and

concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 5:98) led to the desired product **19** (510 mg, 3.71 mmol, 71%).



**19**

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.63 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.40 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.32 (ddd, *J* = 8.0, 0.9, 0.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.20 (s, 1H, H<sub>1</sub>).

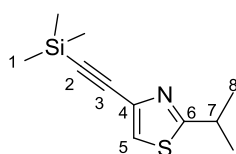
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 151.4 (C, C<sub>7</sub>), 142.3 (C, C<sub>3</sub>), 138.8 (CH, C<sub>5</sub>), 126.0 (CH, C<sub>6</sub>), 124.5 (CH, C<sub>4</sub>), 81.4 (C, C<sub>2</sub>), 78.6 (CH, C<sub>1</sub>).

**IR (neat):** 3275, 3047, 1571, 1552, 1429, 1268, 1164, 1140, 988, 854.

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>ClN: 138.0105. Found: 138.0103.

#### 4-Ethynyl-2-isopropylthiazole (**20**)

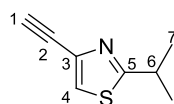
In a pressure vial were introduced 4-bromo-2-(propan-2-yl)-1,3-thiazole **12** (500 mg, 2.43 mmol, 1.0 equiv), CuI (23 mg, 0.12 mmol, 5 mol %) and PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (86 mg, 0.12 mmol, 5 mol %). The vial was flushed with argon, and THF was added (6 mL), followed by Et<sub>3</sub>N (1.0 mL, 7.2 mmol, 3.0 equiv) and trimethylsilylacetylene (0.42 mL, 2.9 mmol, 1.2 equiv). The vial was then sealed with a teflon-lined cap and stirred at 80 °C for 2 h in a Biotage Initiator microwave oven. The reaction mixture was filtered over a thin bed of silica gel (EtOAc washings), an aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution was added, and the aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether = 3:97) led to the desired product 2-isopropyl-5-((trimethylsilyl)ethynyl)thiazole as a yellow oil. Slightly polluted by some remaining starting material **12**. Engaged in the next step without further purification.



**2-isopropyl-5-((trimethylsilyl)ethynyl)thiazole**

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.35 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 3.31 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 1.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H<sub>8</sub>), 0.24 (s, 9H, H<sub>1</sub>).

This oil was dissolved in THF (1 mL), a 1.0 M solution of *n*-Bu<sub>4</sub>NF in THF (2.4 mL, 2.4 mmol, 1.2 equiv) was added, and the resulting solution was stirred at rt for 2 h. Water was added, and the aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 5:95 to 10:90) led to the desired product **20** as a pale yellow oil (210 mg, 1.39 mmol, 57% overall yield).



**20**

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.38 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 3.30 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.09 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H<sub>7</sub>).

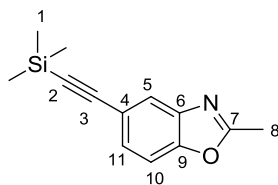
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 177.8 (C, C<sub>5</sub>), 135.7 (C, C<sub>3</sub>), 122.9 (CH, C<sub>4</sub>), 78.1 (CH, C<sub>1</sub>), 77.2 (C, C<sub>2</sub>), 33.4 (CH, C<sub>6</sub>), 23.1 (2xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3293, 3114, 2967, 2929, 1491, 1365, 1306, 1276, 1060, 1013, 875.

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NS: 152.0528. Found: 152.0526.

### 5-Ethynyl-2-methylbenzo[*d*]oxazole (**21**)

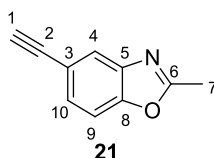
In a pressure vial were introduced CuI (41 mg, 0.22 mmol, 10 mol %) and PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (151 mg, 0.216 mmol, 10 mol %). The vial was flushed with argon, and dry THF (5.5 mL) was added, followed by 5-bromo-2-methyl-1,3-benzoxazole **13** (0.31 mL, 2.2 mmol, 1.0 equiv), and Et<sub>3</sub>N (0.92 mL, 6.6 mmol, 3.0 equiv). This suspension was stirred at rt for 15 min, then trimethylsilylacetylene was added (0.9 mL, 6.32 mmol, 2.9 equiv). The solution immediately turned to deep red. The vial was then sealed with a teflon-lined cap and stirred at 90 °C in a pre-equilibrated oil bath. After 1 h, supplementary amounts of trimethylsilylacetylene were added (0.30 mL, 2.1 mmol, 1.0 equiv), followed by the same amount 1.5 h later. The resulting reaction mixture was stirred at 100 °C for 16 h. The reaction mixture was allowed to cool down and filtered over a short bed of silica (EtOAc washings) and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 10:90) led to the desired product 2-methyl-5-((trimethylsilyl)ethynyl)benzo[*d*]oxazole as a yellow oil. Slightly polluted by some remaining starting material **13**. Engaged in the next step without further purification.



**2-methyl-5-((trimethylsilyl)ethynyl)benzo[d]oxazole**

**$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  7.81 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 7.44–7.37 (m, 2H, H<sub>10</sub> et H<sub>11</sub>), 2.65 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 0.23 (s, 9H, H<sub>1</sub>).

This oil was then dissolved in MeOH (4 mL) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 mg, 0.22 mmol, 0.1 equiv) was added. The resulting suspension was stirred at rt under air for 1 h, toluene was added, and the mixture was concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 10:90) led to the desired product 5-ethynyl-2-methylbenzo[d]oxazole **21** (160 mg, 1.02 mmol, 47% overall yield).



**$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  7.79 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 7.47–7.39 (m, 2H, H<sub>9</sub> et H<sub>10</sub>), 3.06 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 2.64 (s, 3H, H<sub>7</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** 164.9 (C, C<sub>6</sub>), 151.1 (C, C<sub>8</sub>), 141.6 (C, C<sub>5</sub>), 128.9 (CH, C<sub>10</sub>), 123.4 (CH, C<sub>4</sub>), 118.1 (C, C<sub>3</sub>), 110.3 (CH, C<sub>9</sub>), 83.4 (CH, C<sub>1</sub>), 76.4 (C, C<sub>2</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3205, 1623, 1574, 1467, 1427, 1380, 1261, 1181, 918, 881.

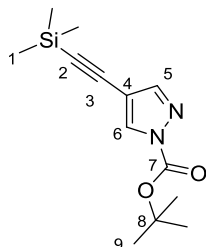
**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>NO: 158,0600. Found: 158,0599.

### ***tert*-Butyl 4-ethynyl-1*H*-pyrazole-1-carboxylate (**22**)<sup>248</sup>**

In a pressure vial were weighted pyrazole **14** (commercially available) (850 mg, 3.44 mmol, 1.0 equiv), CuI (66 mg, 0.34 mmol, 10 mol %) and PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.24 g, 0.34 mmol, 10 mol %). The vial was flushed with argon, then THF (9 mL) and Et<sub>3</sub>N (1.50 mL, 10.5 mmol, 3.0 equiv) were added. The vial was sealed with a teflon-lined cap, heated at 80 °C for 5 min, then trimethylsilylacetylene (1.0 mL, 6.9 mmol, 2.0 equiv) was added. The resulting solution was stirred at 80 °C for 4 h, then supplementary amounts of trimethylsilylacetylene (1.0 mL, 6.9 mmol, 2.0 equiv) were added, and the resulting solution was stirred at 80 °C for 20 h. The reaction mixture was allowed to cool down and filtered over a short bed of silica gel (EtOAc

<sup>248</sup> For characterization of this product, see: Naud, S. *et al. J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 10045

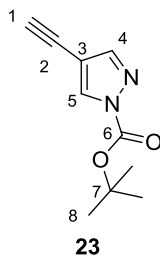
washings) and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 5:95) led to the desired product tert-butyl 4-((trimethylsilyl)ethynyl)-1*H*-pyrazole-1-carboxylate as a yellow oil. Polluted by some remaining starting material **14**. Engaged in the next step without further purification.



**tert-butyl 4-((trimethylsilyl)ethynyl)-1*H*-pyrazole-1-carboxylate**

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.17 (s, 1H, H<sub>5</sub> ou H<sub>6</sub>), 8.10 (s, 1H, H<sub>5</sub> ou H<sub>6</sub>), 1.64 (s, 9H, H<sub>9</sub>), 0.23 (s, 9H, H<sub>1</sub>).

This oil was dissolved in DMF (7 mL), solid KF (1.00 g, 17.2 mmol, 5.0 equiv) was added, and the resulting suspension was stirred at rt under air for 14 h. An aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> was added, followed by Et<sub>2</sub>O, and the aqueous phase was extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo* to give an orange oil. Purification by flash column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 10:90) led to the desired product **22** as a white solid (150 mg, 0.78 mmol, 23% overall yield).



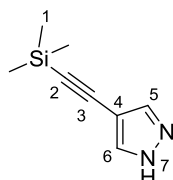
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.22 (s, 1H, H<sub>4</sub> ou H<sub>5</sub>), 7.77 (s, 1H, H<sub>4</sub> ou H<sub>5</sub>), 3.08 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 1.65 (s, 9H, H<sub>8</sub>).

#### **4-Ethynyl-1-tosyl-1*H*-pyrazole (23)**

In a pressure vial were weighted pyrazole **15** (commercially available) (5.00 g, 25.8 mmol, 1.0 equiv), CuI (0.50 g, 2.6 mmol, 10 mol %) and PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1.8 g, 2.6 mmol, 10 mol %). The vial was flushed with argon, then THF (65 mL), Et<sub>3</sub>N (11.0 mL, 79.1 mmol, 3.0 equiv) and trimethylsilylacetylene (7.4 mL, 52 mmol, 2.0 equiv) were added. The vial was sealed



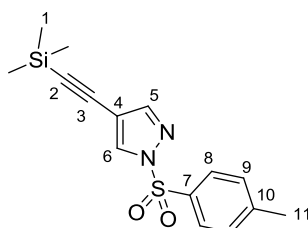
with a teflon-lined cap, heated at 70 °C for 2 h. The reaction mixture was allowed to cool down and filtered over a short bed of silica gel (EtOAc washings) and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 5:95) led to the desired product 4-((trimethylsilyl)ethynyl)-1*H*-pyrazole as a pale yellow solid (2.04 g, 12.4 mmol, 48% yield).<sup>249</sup>



**4-((trimethylsilyl)ethynyl)-1*H*-pyrazole**

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 10.41 (broad, s, 1H, H<sub>7</sub>), 7.73 (s, 2H, H<sub>5</sub> et H<sub>6</sub>), 0.23 (s, 9H, H<sub>1</sub>).

To a solution of 4-((trimethylsilyl)ethynyl)-1*H*-pyrazole (0.50 g, 3.0 mmol, 1.0 equiv) in pyridine (6 mL) was added tosyl chloride (0.76 g, 4.0 mmol, 1.3 equiv). The resulting solution was stirred at rt for 2 h. An 1.0 M aqueous solution of HCl was added, followed by CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted 2 times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases were washed with a 1.0 M aqueous solution of HCl, then brine, then dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo* to give a brown solid. Purification by flash column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 15:85) led to the desired product 1-tosyl-4-((trimethylsilyl)ethynyl)-1*H*-pyrazole as a pale yellow solid (930 mg, 2.92 mmol, 96% yield).



**1-tosyl-4-((trimethylsilyl)ethynyl)-1*H*-pyrazole**

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.18 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.90–7.81 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 7.73 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.37–7.28 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 2.42 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 0.21 (s, 9H, H<sub>1</sub>).

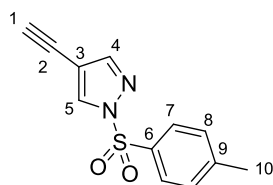
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 147.2 (CH, C<sub>5</sub>), 146.5 (C, C<sub>10</sub>), 133.6 (C and CH, C<sub>6</sub> and C<sub>7</sub>), 130.3 (2xCH, C<sub>9</sub>), 128.4 (2xCH, C<sub>8</sub>), 107.0 (C, C<sub>4</sub>), 98.4 (C, C<sub>3</sub>), 93.7 (C, C<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>), -0.1 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>).

**IR (neat):** 3106, 2958, 2170, 1596, 1381, 1327, 1249, 1175, 1095, 1006, 839, 811.

<sup>249</sup> Li, T.; Guo, L.; Zhang, Y.; Wang, J.; Lin, L.; Zhang, Z.; Li, L.; Lin, J.; Zhao, W. Li, J.; Wang, P. G. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1083.

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for  $C_{15}H_{18}N_2O_2SSiNa$ : 341.07505. Found: 341.07494.

To a solution of 1-tosyl-4-((trimethylsilyl)ethynyl)-1*H*-pyrazole (910 mg, 2.86 mmol, 1.0 equiv) in DMF (6 mL) was added solid KF (830 mg, 14.3 mmol, 5.0 equiv). The resulting suspension was stirred under air at rt for 24 h. An aqueous saturated solution of  $NaHCO_3$  was added, followed by EtOAc, the layers were separated and the aqueous phase was extracted 2 times with EtOAc. The combined organic phases were dried over  $Na_2SO_4$ , and concentrated *in vacuo* to give an orange oil. Purification by flash column chromatography on silica gel ( $Et_2O$ /petroleum ether = 15:85) led to the desired product **23** (510 mg, 2.07 mmol, 72%).



**23**

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  8.22 (dd,  $J = 0.6, 0.3$  Hz, 1H,  $H_5$ ), 7.94–7.84 (m, 2H,  $H_7$ ), 7.75 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H,  $H_6$ ), 7.38–7.31 (m, 2H,  $H_8$ ), 3.06 (d,  $J = 0.3$  Hz, 1H,  $H_1$ ), 2.43 (s, 3H,  $H_{10}$ ).

**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  147.1 (CH,  $C_4$ ), 146.6 (C,  $C_9$ ), 133.9 (CH,  $C_5$ ), 133.5 (C,  $C_6$ ), 130.3 (2xCH,  $C_8$ ), 128.5 (2xCH,  $C_7$ ), 105.8 (C,  $C_3$ ), 80.7 (CH,  $C_1$ ), 73.0 (C,  $C_2$ ), 21.9 (CH<sub>3</sub>,  $C_{10}$ ).

**IR (neat):** 3264, 3136, 2075, 1592, 1552, 1385, 1321, 1190, 1168, 1069, 1002, 955, 863.

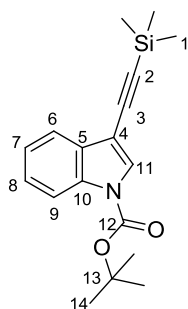
**HRMS (ESI+):**  $[M+H]^+$  calculated for  $C_{12}H_{10}N_2O_2SH$ : 247.05357. Found: 247.05364.

### ***tert*-Butyl 3-ethynyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**24**)<sup>250</sup>**

In a pressure vial were weighted indole **16** (commercially available) (1.2 g, 3.4 mmol, 1.0 equiv), CuI (27 mg, 0.14 mmol, 4 mol %) and  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (48 mg, 0.07 mmol, 2 mol %). The vial was flushed with argon, then THF (17 mL) and  $Et_3N$  (1.40 mL, 10.1 mmol, 3.0 equiv) were added. The reaction mixture was stirred at rt for 5 min, then trimethylsilylacetylene (0.60 mL, 4.2 mmol, 1.2 equiv) was added. The vial was sealed with a teflon-lined cap, and heated at 65 °C for 3 h in a Biotage Initiator microwave. The reaction mixture was allowed to cool down and filtered over a short bed of silica gel (EtOAc washings) and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give an orange oil. Purification by flash column chromatography on silica gel ( $Et_2O$ /petroleum ether = 2:98) led to the desired

<sup>250</sup> Trost, B.M.; Dyker, G.; Kulawiec, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7809.

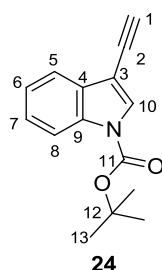
*tert*-butyl 3-((trimethylsilyl)ethynyl)-1*H*-indole-1-carboxylate as a pale yellow solid (0.95 g, 3.0 mmol, 89% yield).<sup>251</sup>



***tert*-butyl 3-((trimethylsilyl)ethynyl)-1*H*-indole-1-carboxylate**

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.13 (broad, d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7.78 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 7.67 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 7.38-7.27 (m, 2H, H<sub>7</sub> and H<sub>8</sub>), 1.66 (s, 9H, H<sub>14</sub>), 0.29 (s, 9H, H<sub>1</sub>).

Under air, at 0 °C, to a solution of *tert*-butyl 3-((trimethylsilyl)ethynyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (950 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv) in THF (15 mL) was added a 1.0 M of *n*-Bu<sub>4</sub>NF (4.5 mL, 4.5 mmol, 1.5 equiv) in THF. Water was added, followed by Et<sub>2</sub>O, the layers were separated and the aqueous phase was extracted 2 times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo* to give a black oil. Purification by flash column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 2:98) led to the desired product **24** (485 mg, 2.0 mmol, 66%).<sup>252</sup>



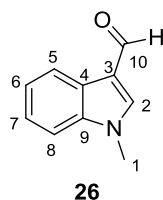
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.14 (broad, d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.82 (s, 1H, H, H<sub>10</sub>), 7.68 (ddd, *J* = 7.6, 1.4, 0.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.37 (m, 1H, H<sub>6</sub> ou H<sub>7</sub>), 7.30 (m, 1H, H<sub>6</sub> ou H<sub>7</sub>), 3.25 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 1.67 (s, 9H, H<sub>13</sub>).

### 1-Methyl-1*H*-indole-3-carbaldehyde (**26**)<sup>253</sup>

<sup>251</sup> Jorand-Lebrun, C.; Crosignani, S.; Dorbais, J.; Grippi-Vallotton, T.; Pretre, A. *Preparation of indazolyl triazole derivatives as IRAK inhibitors* PCT Int. Appl. WO 084704, 2012, Jun 28.

<sup>252</sup> Xu, H.-D.; Zhang, R.-W.; Li, X.; Huang, S.; Tang, W.; Hu, W.-H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 840.

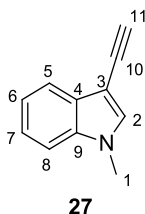
<sup>253</sup> Nakao, Y.; Kanyiva, K. S.; Oda, S.; Hiyama, T. *J Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8146.



At 0 °C, to a solution of indole **25** (commercially available) (2.00 g, 13.8 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (45 mL) was added solid NaH (60% w/w in oil, 680 mg, 17.0 mmol, 1.2 equiv) in one portion. The resulting suspension was stirred at 0 °C for 0.5 h, then neat MeI (1.0 mL, 16.1 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise. The resulting suspension was allowed to warm up to rt and stirred at this temperature for 15 h. An aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl was added, followed by EtOAc, the layers were separated and the aqueous phase was extracted 2 times with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo* to give an orange oil. This oil was reconcentrated 3 times from toluene. Purification by flash column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 20:80) led to the desired product **26** (1.70 g, 10.7 mmol, 78%).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 10.00 (s, 1H, H<sub>10</sub>), 8.28 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 7.69 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.40–7.28 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub> et H<sub>8</sub>), 3.89 (s, 3H, H<sub>1</sub>).

### 3-Ethynyl-1-methyl-1*H*-indole (**27**)<sup>254</sup>



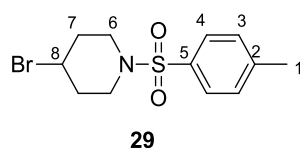
At –78 °C, to a solution of *i*Pr<sub>2</sub>NH (1.80 mL, 12.7 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (5 mL) was added a 2.5 M solution of *n*-BuLi (5.10 mL, 12.8 mmol, 1.2 equiv) in hexanes. The resulting solution was stirred at –78 °C for 5 min, then allowed to warm up to rt and stirred for 10 min. This solution was then added dropwise to a –78 °C solution of trimethylsilyl diazomethane (2.0 M, 6.40 mL, 12.8 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (10 mL). The reaction mixture solution was stirred at –78 °C for 0.5 h, resulting in an orange suspension. A solution of indole **26** (1.70 g, 10.7 mmol, 1.0 equiv) in THF (10 mL) was then added dropwise at –78 °C to give an orange solution, which was stirred at –78 °C for 0.5 h, and then slowly allowed to warm up to rt over 1 h. At the end of the gas evolution, the reaction mixture was stirred for 0.5 h. Water

<sup>254</sup> Barluenga, J.; Fananas-Mastral, M.; Palomero, M. A.; Aznar, F.; Valdes, C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7682.

was added, followed by Et<sub>2</sub>O. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted 2 more times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. Purification by flash column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 5:95) led to the desired product **27** (1.13 g, 7.28 mmol, 68%). **CAUTION:** The product slowly degrades over silica gel and in CDCl<sub>3</sub>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>):** δ 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.39 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.09 (m, 1H, H<sub>6</sub> ou H<sub>7</sub>), 7.02 (m, 1H, H<sub>6</sub> ou H<sub>7</sub>), 3.69 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.47 (s, 1H, H<sub>11</sub>).

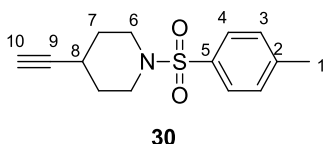
#### 4-Bromo-1-tosylpiperidine (**29**)<sup>255</sup>



To 4-bromopiperidine hydrobromide **28** (2.08 g, 8.49 mmol, 1.0 equiv) and tosyl chloride (2.15 g, 11.3 mmol, 1.3 equiv) was added pyridine (18 mL). The resulting suspension was stirred at rt for 24 h. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and a 1.0 M aqueous solution of HCl were added, the aqueous phase was extracted 3 times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases were washed with a 1.0 M aqueous HCl solution, then brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo* to give a yellow solid which was recrystallized from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/petroleum ether. Dried *in vacuo* at 40 °C to give **29** as white crystals (2.41 g, 7.57 mmol, 89%).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.68–7.63 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.39–7.30 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 4.23 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 3.19 (ddd, *J* = 11.6, 8.0, 3.4 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 3.14–3.04 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 2.46 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.24–2.13 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 2.05 (dtd, *J* = 10.3, 6.7, 3.6 Hz, 2H, H<sub>7</sub>).

#### 4-Ethynyl-1-tosylpiperidine (**30**)<sup>256</sup>



To a 1.0 M solution of *i*PrMgBr (24.0 mL, 24.0 mmol, 4.5 equiv) in THF was added neat trimethylsilylacetylene (3.40 mL, 24.0 mmol, 4.5 equiv). The resulting solution was stirred at

<sup>255</sup> Gonzalez-Bobes, F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5360.

<sup>256</sup> H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org Lett.* **2006**, *8*, 3093.

rt for 3 h. The solvent was then evaporated *in vacuo*, and the resulting solid was suspended in dry TMEDA (12 mL).

Co(acac)<sub>3</sub> (671 mg, 1.88 mmol, 35 mol %) was suspended in dry TMEDA (10 mL) under argon, and stirred at rt for 3 min. Solid **29** (1.70 g, 5.34 mmol, 1.0 equiv) was then added in one portion, quickly followed by addition of the solution of ((trimethylsilyl)ethynyl)magnesium bromide in TMEDA that was previously made. The resulting green suspension was stirred at rt for 30 min (strong exothermic reaction after 15 min, with a sudden evolution of the color from green to brown). The reaction mixture was poured on aqueous NH<sub>4</sub>Cl and Et<sub>2</sub>O, and was then filtered over Celite. The aqueous phase was extracted three times with Et<sub>2</sub>O, the combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 10:90), followed by trituration with petroleum ether led to a 12:78 mixture of the E<sub>2</sub> elimination product, 1-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, and the desired 1-tosyl-4-((trimethylsilyl)ethynyl)piperidine product (1.20 g)

This solid was then suspended in 10 mL of DMF, followed by KF (1.55 g, 26.7 mmol, 5.0 equiv), and the resulting suspension was stirred under air at rt for 8 h. Water was added, the aqueous phase was extracted three times with EtOAc, the combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/pentane = 15:85) led to two fractions: the first fraction was constituted of the E<sub>2</sub> elimination product 1-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and of the desired product **30** (540 mg), and the second fraction was constituted by pure **30** (310 mg). The 4-ethynyl-1-tosylpiperidine **30** contained in the first fraction could be recrystallized specifically from Et<sub>2</sub>O/petroleum ether after germination using a crystal of pure 4-ethynyl-1-tosylpiperidine **30**, to lead to 610 mg of 4-ethynyl-1-tosylpiperidine **30** (2.32 mmol, 43% yield from **29**).

**Mp** (°C): 103–104.

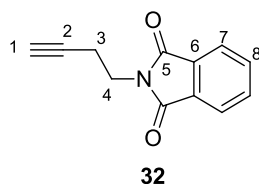
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.66–7.59 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.36–7.29 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3.33–3.25 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 2.86–2.78 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 2.48–2.39 (m, 4H, H<sub>8</sub>, H<sub>1</sub>), 2.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 1.93–1.85 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.77–1.68 (m, 2H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** 143.6 (C, C<sub>5</sub>), 133.3 (C, C<sub>2</sub>), 129.8 (2xCH, C<sub>3</sub>), 127.7 (2xCH, C<sub>4</sub>), 85.6 (C, C<sub>9</sub>), 70.2 (CH, C<sub>10</sub>), 44.4 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 30.7 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 25.9 (CH, C<sub>8</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>).

**IR (neat):** 3292, 2920, 1598, 1443, 1341, 1247, 1160, 1093, 1040, 921.

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for  $C_{14}H_{17}NO_2SN_a$ : 286.0872. Found: 286.0875.

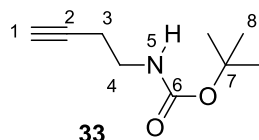
***N*-Homopropargyl phthalimide (32)<sup>257</sup>**



To a solution of  $PPh_3$  (5.23 g, 20.0 mmol, 1.0 equiv) and phthalimide (2.94 g, 20.0 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (100 mL) were added neat 3-butyn-1-ol **31** (1.50 mL, 20.0 mmol, 1.0 equiv), followed by neat diisopropyl azodicarboxylate (4.0 mL, 20.2 mmol, 1.0 equiv). The resulting solution was stirred at rt for 48 h. After concentration *in vacuo*, purification by flash column chromatography on silica gel ( $CH_2Cl_2$ /petroleum ether = 50:50) led to the desired product *N*-homopropargyl phthalimide **32** as a white solid (3.01 g, 15.1 mmol, 76% yield).

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  7.89–7.82 (m, 2H,  $H_7$ ), 7.76–7.70 (m, 2H,  $H_8$ ), 3.89 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $H_4$ ), 2.62 (td,  $J = 7.1, 2.7$  Hz, 2H,  $H_3$ ), 1.96 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H,  $H_1$ ).

***tert*-Butyl but-3-yn-1-ylcarbamate (33)<sup>258</sup>**



To a solution of *N*-homopropargyl phthalimide **32** (2.50 g, 12.5 mmol, 1.0 equiv) in absolute ethanol (60 mL) was added hydrazine hydrate (1.20 mL, 24.7 mmol, 2.0 equiv). The resulting solution was refluxed for 1 h. The resulting suspension was poured onto 15 mL of a 1 M aqueous solution of HCl, and filtered over a fritted glass. The filtrate was concentrated *in vacuo*, triturated with water, and the supernatant was concentrated *in vacuo* to give a yellow sticky solid (2.70 g).

This solid was suspended in MeCN (7 mL), and  $Boc_2O$  (6.70 g, 30.7 mmol, 2.5 equiv) was added, followed by  $Et_3N$  (5.10 mL, 36.7 mmol, 3.0 equiv) and DMAP (1.50 g, 12.3 mmol, 1.0 equiv). The resulting suspension was stirred at rt for 20 h. An aqueous saturated solution of  $NaHCO_3$  was added, followed by ethyl acetate. The aqueous phase was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic phases were washed once with an aqueous 0.5 M HCl solution, twice with water, once with brine, dried over  $Na_2SO_4$ , and concentrated *in vacuo*.

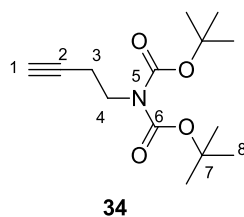
<sup>257</sup> S. Iyer, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2759.

<sup>258</sup> For characterization of this product, see: Li, M.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3784.

Purification by flash column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 20:80) led to product **33** as a pale, colorless oil (560 mg, 3.31 mmol, 27% yield from **32**).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 4.85 (broad, s, 1H, H<sub>5</sub>), 3.33–3.24 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 2.38 (td, *J* = 6.5, 2.7 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 2.00 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 1.45 (s, 9H, H<sub>8</sub>).

### ***N,N*-Bis[(*tert*-butoxy)carbonyl]-*N*-(but-3-yn-1-yl)carbamate (**34**)**



To a solution of **33** (560 mg, 3.31 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (1.8 mL) was added Boc<sub>2</sub>O (1.03 g, 4.7 mmol, 1.5 equiv), followed by DMAP (380 mg, 3.12 mmol, 1.0 equiv). The resulting solution was stirred at rt for 16 h. After concentration *in vacuo*, purification by flash column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 20:80) led to the desired product **34** as a white solid (770 mg, 2.86 mmol, 91% yield).

**Mp (°C):** 61–63.

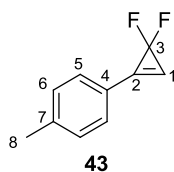
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 3.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 2.47 (td, *J* = 7.3, 2.7 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 1.95 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 1.50 (s, 18H, H<sub>8</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 152.4 (2xC, C<sub>6</sub>), 82.7 (2xC, C<sub>7</sub>), 81.2 (C, C<sub>2</sub>), 69.8 (CH, C<sub>1</sub>), 44.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 28.2 (6xCH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 18.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>).

**IR (neat):** 3261, 3004, 2983, 1740, 1705, 1442, 1365, 1283, 1146, 1106.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>Na: 292,1519. Found: 292,1520.

### **1-(4-Methylbenzene)-3,3-difluorocyclopropene (**43**)<sup>259</sup>**



In a pressure vial, to a suspension of NaI (0.66 g, 4.4 mmol, 2.2 equiv) in dry THF (6 mL) were added 4-ethynyltoluene **35** (0.25 mL, 2.0 mmol, 1.0 equiv) and TMS-CF<sub>3</sub> (0.60 mL, 4.0 mmol, 2.0 equiv). The vial was then sealed with a teflon-lined cap and immersed in a pre-

<sup>259</sup> Wang, F.; Luo, T.; Hu, J.; Wang, Y.; Krishnan, H. S.; Jog, P. V.; Ganesh, S. K.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7153.



heated oil bath at 110 °C. Vigorous stirring was then applied for 2 h. The reaction mixture was allowed to cool down to rt, filtered over cotton-wool and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give a brown solid. Purification by flash column chromatography on silica gel (silica inerted with Et<sub>3</sub>N/petroleum ether = 3:97, then elution with Et<sub>3</sub>N/petroleum ether = 10:90) led to the desired product **43** as an orange solid (249 mg, 1.5 mmol, 76% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.59–7.51 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 7.38 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.32–7.27 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 2.42 (s, 3H, H<sub>8</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 142.4 (C, C<sub>7</sub>), 133.9 (C, t, *J* = 10 Hz, C<sub>2</sub>), 130.3 (broad, 2xCH, C<sub>5</sub>), 129.9 (2xCH, C<sub>6</sub>), 120.7 (broad, C, C<sub>4</sub>), 112.3 (CH, t, *J* = 12 Hz, C<sub>1</sub>), 102.0 (C, t, *J* = 270 Hz, C<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>).

## **Procedures for the cycloaddition sequence using terminal alkynes**

### Procedure A: TMS-CF<sub>3</sub> as the :CF<sub>2</sub> source.

In an oven-dried vial were introduced NaI (2.2 equiv) and the alkyne if it is a solid or or a liquid of unknown density (1.0 equiv). The vial was then flushed with argon, and THF ( $c = 0.375$  M) was added through the septum, followed by the alkyne (1.0 equiv) if it is a liquid, and neat TMS-CF<sub>3</sub> (2.0–4.0 equiv). The vial was then sealed with a teflon-lined cap and immersed in a pre-heated oil bath at 110 °C. Vigorous stirring was then applied for 2 h, and completion of the reaction was assessed by TLC or GC/MS. If necessary, supplementary amounts of TMS-CF<sub>3</sub> were added until complete consumption of the alkyne.

The reaction mixture was allowed to cool down to rt, filtered over a frit glass in an oven-dried flask under argon (dry THF washings), the filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue dissolved in DMF ( $c = 0.5$  M). To this solution were added Et<sub>3</sub>N (1.5 equiv), followed by a 87% w/w solution of the diazo ester in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 equiv). The resulting solution was stirred in the dark, at rt, under argon, until complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene, as assessed by TLC or GC/MS. Unless otherwise specified, the reaction mixture was then directly purified by column chromatography over silica gel without previous aqueous work-up or concentration.

NOTES: 1) When monitoring the formation/consumption of the *gem*-difluorocyclopropene, the TLC plates should be neutralized with Et<sub>3</sub>N, otherwise streaking might occur. 2) Acidic work-up should be avoided as it can lead to partial hydrolysis of the fluoropyridazine. 3) On a large scale, elimination of the DMF and the excess of diazo ester can be accomplished by *in vacuo* concentration without any impact on the final yields.

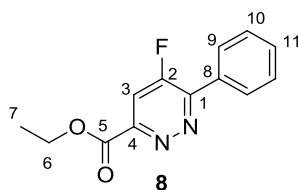
### Procedure B: TFDA as the :CF<sub>2</sub> source.

In an oven-dried flask were introduced NaF (0.1 equiv) and the alkyne if it is a solid or a liquid of unknown density (1.0 equiv). The vial was then flushed with argon, and diglyme ( $c = 0.5$  M) was added through the septum, followed by the alkyne (1.0 equiv) if it is a liquid. The reaction mixture was then heated in a pre-equilibrated oil bath at 120 °C, and neat TFDA (3.0 equiv) was added dropwise over 1 h using a syringe pump. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred for 15 min, and completion of the reaction was assessed by TLC or GC/MS. If necessary, supplementary amounts of TFDA were added until complete consumption of the alkyne.

The reaction mixture was then allowed to cool down to rt, the acidic gases were flushed out the flask using an argon flow, and Et<sub>3</sub>N (1.5 equiv) was added, followed by a 87% w/w solution of the diazo ester in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 equiv). The resulting solution was stirred in the dark, at rt, under argon, until complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene, as assessed by TLC or GC/MS. Unless otherwise specified, the reaction mixture was then directly purified by column chromatography over silica gel without previous aqueous work-up or concentration.

**NOTE:** TFDA of good quality is necessary for the success of the reaction sequence. If the TFDA has not been used or stored using good laboratory practices, it will result in its hydrolysis, thus generating HF. While it is not problematic for the *gem*-difluorocyclopropene formation, HF will quench Et<sub>3</sub>N or the diazo ester in the following steps, thus resulting in complex reaction mixtures. If in doubt, the use of supplementary amounts of Et<sub>3</sub>N is recommended.

### Ethyl 5-fluoro-6-phenylpyridazine-3-carboxylate (**8**)



Prepared according to procedure A from phenylacetylene **6** (2.2 mL, 20 mmol). After the addition of ethyl diazoacetate, 53 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, and purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 20:80) followed by pentane trituration led to the desired product **8** as a pale yellow solid (3.78 g, 15.35 mmol, 77%).

**Mp** (°C): 64–65.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.17–8.11 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 7.98 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.64–7.50 (m, 3H, H<sub>10</sub> et H<sub>11</sub>), 4.58 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

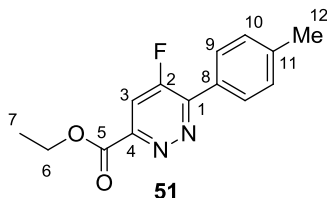
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 163.3 (C, C<sub>5</sub>), 160.7 (C, d, *J* = 280 Hz, C<sub>2</sub>), 153.0 (C, d, *J* = 5 Hz, C<sub>1</sub>), 152.3 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>4</sub>), 131.5 (C, d, *J* = 5 Hz, C<sub>8</sub>), 131.3 (CH, C<sub>11</sub>), 129.6 (2xCH, d, *J* = 5 Hz, C<sub>9</sub>), 129.0 (2xCH, C<sub>10</sub>), 115.1 (CH, d, *J* = 17 Hz, C<sub>3</sub>), 63.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR** (neat): 3079, 2983, 1717, 1588, 1402, 1381, 1247, 1096, 1011, 968.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (relative intensity) = 77 (24), 104 (100), 174 (94), 202 (23), 246 ( $M^{+\bullet}$ , 4).

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for  $C_{13}H_{11}FN_2O_2Na$ : 269.0697. Found: 269.0697.

### Ethyl 5-fluoro-6-(*p*-tolyl)pyridazine-3-carboxylate (**51**)



Prepared according to procedure **A** from 4-ethynyltoluene **35** (0.125 mL, 0.986 mmol). After the addition of ethyl diazoacetate, 60 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent ( $Et_2O$ /petroleum ether = 15:85 to 30:70) led to the desired product **51** as a pale yellow solid (220 mg, 0.845 mmol, 86%).

**Mp** ( $^{\circ}C$ ): 79–80.

**$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  8.02 (br, d,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $H_9$ ), 7.92 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $H_3$ ), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $H_{10}$ ), 4.54 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $H_6$ ), 2.42 (s, 3H,  $H_{12}$ ), 1.47 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $H_7$ ).

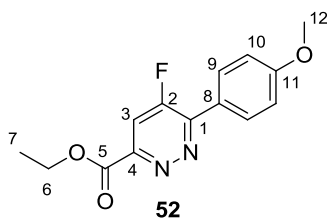
**$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  163.3 (C, d,  $J = 3$  Hz,  $C_5$ ), 160.5 (C, d,  $J = 280$  Hz,  $C_2$ ), 152.8 (C, d,  $J = 5$  Hz,  $C_1$ ), 151.9 (C, d,  $J = 3$  Hz,  $C_4$ ), 141.7 (C,  $C_{11}$ ), 129.7 (2xCH,  $C_{10}$ ), 129.4 (2xCH, d,  $J = 6$  Hz,  $C_9$ ), 128.7 (C, d,  $J = 5$  Hz,  $C_8$ ), 114.9 (CH, d,  $J = 17$  Hz,  $C_3$ ), 62.9 (CH<sub>2</sub>,  $C_6$ ), 21.6 (CH<sub>3</sub>,  $C_{12}$ ), 14.3 (CH<sub>3</sub>,  $C_7$ ).

**IR (neat):** 3077, 2984, 1739, 1578, 1542, 1373, 1237, 1183, 1140, 1098, 1011, 906.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (relative intensity) = 65 (18), 91 (17), 118 (100), 133 (22), 216 (21), 260 ( $M^{+\bullet}$ , 10).

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for  $C_{14}H_{13}FN_2O_2Na$ : 283.0853. Found: 283.0852.

### Ethyl 5-fluoro-6-(4-methoxyphenyl)pyridazine-3-carboxylate (**52**)



Prepared according to procedure A from (4-methoxyphenyl)acetylene **36** (0.120 mL, 0.925 mmol). After the addition of ethyl diazoacetate, 85 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 10:90 to 40:60) led to the desired product **52** as a pale yellow solid (135 mg, 0.489 mmol, 53%).

**Mp** (°C): 120–121.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 7.88 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 4.52 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 3.85 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

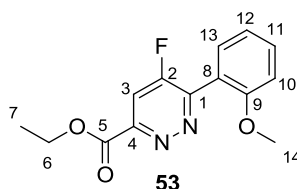
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 163.3 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 162.0 (C, C<sub>11</sub>), 160.3 (C, d, *J* = 279 Hz, C<sub>2</sub>), 152.2 (C, d, *J* = 4 Hz, C<sub>1</sub>), 151.5 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>4</sub>), 131.1 (2xCH, d, *J* = 6 Hz, C<sub>9</sub>), 123.9 (C, d, *J* = 5 Hz, C<sub>8</sub>), 114.8 (CH, d, *J* = 17 Hz, C<sub>3</sub>), 114.4 (2xCH, C<sub>10</sub>), 62.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR** (neat): 3064, 2983, 2916, 1720, 1609, 1579, 1514, 1386, 1317, 1250, 1184, 1102, 1027, 968.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) 77 (19), 92 (14), 107 (15), 134 (100), 189 (83), 204 (98), 276 (M<sup>+</sup>, 34).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na: 299.0802. Found: 299.0800.

### **Ethyl 5-fluoro-6-(2-methoxyphenyl)pyridazine-3-carboxylate (53)**



Prepared according to procedure A from 1-ethynyl-2-methoxybenzene **37** (132 mg, 1.0 mmol). After the addition of ethyl diazoacetate, 85 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 10:90 to 40:60) followed by recrystallization from petroleum ether led to the desired product **53** as a pale yellow solid (130 mg, 0.471 mmol, 47%).

**Mp** (°C): 103–105.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.91 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.59 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 7.51 (ddd, *J* = 8.3, 7.5, 1.7 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 7.13 (td<sub>app</sub>, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 7.03

(broad d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 4.56 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 3.82 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 1.48 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

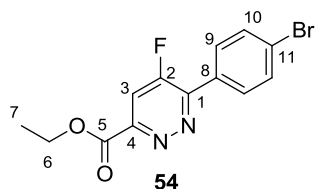
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  163.5 (C, d,  $J = 3$  Hz, C<sub>5</sub>), 160.9 (C, d,  $J = 279$  Hz, C<sub>2</sub>), 157.6 (C, C<sub>9</sub>), 153.4 (C, d,  $J = 10$  Hz, C<sub>1</sub> or C<sub>4</sub>), 152.7 (C, d,  $J = 4$  Hz, C<sub>1</sub> or C<sub>4</sub>), 132.3 (CH, C<sub>11</sub>), 131.5 (CH, C<sub>13</sub>), 121.3 (C, d,  $J = 4$  Hz, C<sub>8</sub>), 121.2 (CH, C<sub>12</sub>), 114.0 (CH, d,  $J = 17$  Hz, C<sub>3</sub>), 111.2 (CH, C<sub>10</sub>), 63.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 55.8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>14</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3072, 2988, 1726, 1605, 1495, 1409, 1386, 1267, 1099, 1026, 970, 917.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (relative intensity) = 77 (25), 104 (30), 203 (100), 247 (8), 257 (10), 276 (M<sup>+</sup>, 15).

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na: 299.0802. Found: 299.0800.

### Ethyl 6-(4-bromophenyl)-5-fluoropyridazine-3-carboxylate (**54**)



Prepared according to procedure **A** from 1-bromo-4-ethynylbenzene **38** (182 mg, 1.0 mmol). After the addition of ethyl diazoacetate, 26 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 10:90 to 25:75) led to the desired product **54** as a pale yellow solid (235 mg, 0.723 mmol, 72%).

**Mp (°C):** 100–102.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  8.03–7.97 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 7.95 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.69–7.61 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 4.54 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.47 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

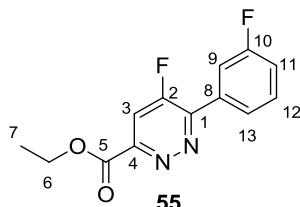
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  163.1 (C, d,  $J = 3$  Hz, C<sub>5</sub>), 160.6 (C, d,  $J = 280$  Hz, C<sub>2</sub>), 152.5 (C, d,  $J = 3$  Hz, C<sub>4</sub>), 151.8 (C, d,  $J = 5$  Hz, C<sub>1</sub>), 132.3 (2xCH, C<sub>10</sub>), 130.9 (2xCH, d,  $J = 6$  Hz, C<sub>9</sub>), 130.3 (C, d,  $J = 5$  Hz, C<sub>8</sub>), 126.2 (C, C<sub>11</sub>), 115.1 (CH, d,  $J = 17$  Hz, C<sub>3</sub>), 63.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3066, 2977, 2935, 1715, 1583, 1423, 1372, 1305, 1244, 1102, 1003, 958.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (relative intensity) = 71 (25), 75 (27), 102 (13), 144 (24), 73 (100), 182 (51), 184 (50), 252 (62), 254 (63), 280 (16), 282 (15), 324 (M<sup>+</sup>, 6), 326 (M<sup>+</sup>, 6).

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for:  $C_{13}H_{10}BrFN_2O_2Na$ : 346.9802 and 348.9781. Found: 346.9805 and 348.9781.

**Ethyl 5-fluoro-6-(3-fluorophenyl)pyridazine-3-carboxylate (55)**



Prepared according to procedure A from 1-ethynyl-3-fluorobenzene **39** (0.115 mL, 1.0 mmol). After the addition of ethyl diazoacetate, 22 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent ( $Et_2O$ /petroleum ether = 10:90 to 30:70) led to the desired product **55** as a pale yellow solid (145 mg, 0.549 mmol, 55%).

**Mp** (°C): 66–68.

**$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  7.97 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $H_3$ ), 7.91 (m, 1H,  $H_{13}$ ), 7.85 (m, 1H,  $H_9$ ), 7.50 (td<sub>app</sub>,  $J = 8.2, 5.9$  Hz, 1H,  $H_{12}$ ), 7.23 (tdd<sub>app</sub>,  $J = 8.2, 2.6, 1.0$  Hz, 1H,  $H_{11}$ ), 4.54 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $H_6$ ), 1.47 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $H_7$ ).

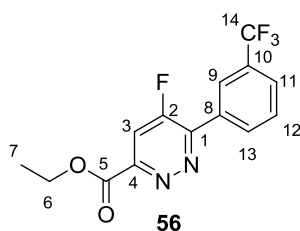
**$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  163.1 (C, d,  $J = 3$  Hz,  $C_5$ ), 162.9 (C, d,  $J = 247$  Hz,  $C_{10}$ ), 160.7 (C, d,  $J = 280$  Hz,  $C_2$ ), 152.6 (C, d,  $J = 4$  Hz,  $C_4$ ), 151.6 (C, dd,  $J = 5, 3$  Hz,  $C_1$ ), 133.4 (C, dd,  $J = 8, 5$  Hz,  $C_8$ ), 130.6 (CH, d,  $J = 8$  Hz,  $C_{12}$ ), 125.2 (CH, dd,  $J = 6, 3$  Hz,  $C_{13}$ ), 118.2 (CH, d,  $J = 21$  Hz,  $C_{11}$ ), 116.4 (CH, dd,  $J = 24, 5$  Hz,  $C_9$ ), 115.2 (CH, d,  $J = 17$  Hz,  $C_3$ ), 63.1 ( $CH_2$ ,  $C_6$ ), 14.3 ( $CH_3$ ,  $C_7$ ).

**IR (neat):** 3087, 2981, 1723, 1585, 1402, 1377, 1281, 1179, 1099, 1022, 970.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (relative intensity) = 71 (22), 95 (20), 122 (96), 192 (100), 220 (24), 264 ( $M^+$ , 3).

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for  $C_{13}H_{10}F_2N_2O_2Na$ : 287.0603. Found: 287.0604.

**Ethyl 5-fluoro-6-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazine-3-carboxylate (56)**



Prepared according to procedure A from 1-ethynyl-3-(trifluoromethyl)benzene **40** (170 mg, 1.0 mmol). After the addition of ethyl diazoacetate, 6 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 10:90 to 30:70) led to the desired product **56** as a pale yellow solid (105 mg, 0.334 mmol, 33%).

Prepared according to procedure B from 1-ethynyl-3-(trifluoromethyl)benzene **40** (170 mg, 1.0 mmol). After the addition of ethyl diazoacetate, 19 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) led to the desired product **56** as a pale yellow solid (190 mg, 0.605 mmol, 60%).

**Mp** (°C): 112–114.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 8.41 (broad, s, 1H, H<sub>9</sub>), 8.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 8.02 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 7.69 (t<sub>app</sub>, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 4.57 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.49 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

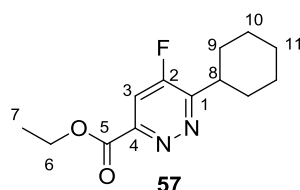
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 163.0 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 160.8 (C, d, *J* = 281 Hz, C<sub>2</sub>), 152.9 (C, d, *J* = 4 Hz, C<sub>4</sub>), 151.5 (C, d, *J* = 5 Hz, C<sub>1</sub>), 132.7 (CH, dd<sub>app</sub>, *J* = 5, 1 Hz, C<sub>13</sub>), 132.3 (C, d, *J* = 5 Hz, C<sub>8</sub>), 131.6 (C, q, *J* = 33 Hz, C<sub>10</sub>), 129.6 (CH, C<sub>12</sub>), 127.8 (CH, q, *J* = 4 Hz, C<sub>11</sub>), 126.3 (CH, m, C<sub>9</sub>), 123.9 (C, q, *J* = 272 Hz, C<sub>14</sub>), 115.3 (CH, d, *J* = 17 Hz, C<sub>3</sub>), 63.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3082, 2997, 1719, 1591, 1414, 1320, 1249, 1156, 1078, 1033, 972, 901.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (relative intensity) = 71 (41), 145 (17), 172 (100), 222 (31), 242 (84), 270 (17), 295 (5), 314 (M<sup>+</sup>, 1).

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na: 337.0571. Found: 337.0568.

### Ethyl 6-cyclohexyl-5-fluoropyridazine-3-carboxylate (**57**)



Prepared according to procedure A from cyclohexylacetylene **41** (0.13 mL, 1.0 mmol). However, due to the high volatility of the intermediate **49**, the mixture was not concentrated *in vacuo* before ethyl diazoacetate addition. Instead, the reaction mixture was decanted and



transferred in an oven-dried flask, followed by addition of ethyl diazoacetate and of Et<sub>3</sub>N. After the addition of ethyl diazoacetate, 20 days were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Alternatively, heating the reaction mixture at 80 °C in a sealed vial led to a significantly shorter reaction time of 19 h, without any impact on the yield. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 20:80 to 30:70) led to the desired product **57** as a pale yellow oil (125 mg, 0.496 mmol, 50%).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.77 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4.50 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 3.21 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 2.01–1.66 (m, 7H, 4H<sub>9</sub>, 2H<sub>10</sub>, 1H<sub>11</sub>), 1.48–1.26 (m, 6H, H<sub>7</sub>, 2H<sub>10</sub>, 1H<sub>11</sub>).

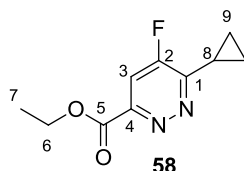
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 163.5 (C, C<sub>5</sub>), 160.8 (C, d, *J* = 9 Hz, C<sub>1</sub>), 160.5 (C, d, *J* = 277 Hz, C<sub>2</sub>), 152.2 (C, d, *J* = 2 Hz, C<sub>4</sub>), 113.5 (CH, d, *J* = 16 Hz, C<sub>3</sub>), 62.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 39.2 (CH, C<sub>8</sub>), 31.0 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 26.3 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 2932, 2856, 1753, 1723, 1546, 1451, 1413, 1268, 1241, 1082, 1018, 967.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (relative intensity) = 67 (9), 83 (7), 97 (10), 169 (31), 179 (38), 184 (84), 197 (100), 211 (16), 237 (10), 252 (M<sup>+</sup>, 5).

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na: 275.1166. Found: 275.1165.

### Ethyl 6-cyclopropyl-5-fluoropyridazine-3-carboxylate (**58**)



Prepared according to procedure A from cyclopropylacetylene **42** (0.150 mL, 1.77 mmol). However, due to the high volatility of the intermediate **50**, the mixture was not concentrated *in vacuo* before the addition of ethyl diazoacetate. Instead, the reaction mixture was decanted and transferred in an oven-dried flask, followed by addition of ethyl diazoacetate and of Et<sub>3</sub>N. After the addition of ethyl diazoacetate, 5 days were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 15:85 to 30:70) led to the desired product **58** as a pale yellow oil (110 mg, 0.523 mmol, 30%).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.75 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4.50 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 2.43 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 1.52–1.40 (m, 5H, H<sub>7</sub> and H<sub>9</sub>), 1.29–1.23 (m, 2H, H<sub>9</sub>).

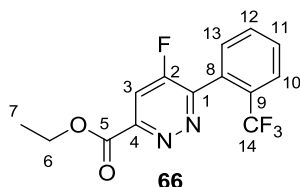
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 163.6 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 161.0 (C, d, *J* = 275 Hz, C<sub>2</sub>), 158.8 (C, d, *J* = 9 Hz, C<sub>1</sub>), 151.0 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>4</sub>), 112.5 (CH, d, *J* = 15 Hz, C<sub>3</sub>), 62.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 12.0 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 9.7 (CH, C<sub>8</sub>).

**IR (neat):** 3078, 2984, 2932, 1750, 1720, 1594, 1548, 1412, 1351, 1272, 1243, 1091, 1014, 967.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (relative intensity) = 68 (35), 83 (19), 138 (100), 166 (28), 181 (25), 210 (M<sup>+</sup>, 3).

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na: 233.0697. Found: 233.0694.

### Ethyl 5-fluoro-6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazine-3-carboxylate (**66**)



Prepared according to procedure B from 1-ethynyl-2-(trifluoromethyl)benzene **59** (182 mg, 1.07 mmol). After the addition of ethyl diazoacetate, 14 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 0:100 to 2:98, then repurified with Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 50:50) led to the desired product **66** as a pale yellow oil (250 mg, 0.796 mmol, 74%).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 8.00 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.85 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 7.75–7.65 (m, 2H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>), 7.49 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 4.58 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

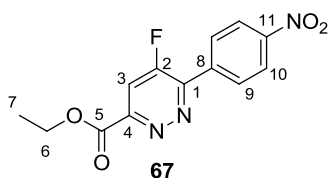
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 163.1 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 160.3 (C, d, *J* = 279 Hz, C<sub>2</sub>), 154.2 (C, d, *J* = 10 Hz, C<sub>1</sub>), 153.7 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>4</sub>), 132.1 (CH, C<sub>11</sub>), 131.5 (CH, C<sub>13</sub>), 130.6 (CH, C<sub>12</sub>), 129.8 (C, m, C<sub>8</sub>), 129.7 (C, q, *J* = 31 Hz, C<sub>9</sub>), 127.1 (CH, q, *J* = 5 Hz, C<sub>10</sub>), 123.7 (C, q, *J* = 274 Hz, C<sub>14</sub>), 114.2 (CH, d, *J* = 16 Hz, C<sub>3</sub>), 63.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3073, 2986, 1750, 1725, 1545, 1408, 1314, 1263, 1243, 1169, 1129, 1095, 1067, 962.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (relative intensity) = 71 (23), 152 (34), 172 (100), 222 (78), 242 (80), 270 (14), 314 (M<sup>+</sup>, 1).

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na: 337.0571. Found: 337.0568.

### Ethyl 5-fluoro-6-(4-nitrophenyl)pyridazine-3-carboxylate (**67**)



Prepared according to procedure B from 1-ethynyl-4-nitrobenzene **60** (147 mg, 1.0 mmol). After the addition of ethyl diazoacetate, 3 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Partial crystallization of the product occurred during the reaction, so small amounts of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added to the reaction mixture before purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 0:100 to 2:98), which led to the desired product **67** as a pale yellow solid (210 mg, 0.721 mmol, 72%).

**Mp** (°C): 158–159.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 8.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 8.05 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4.57 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.49 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

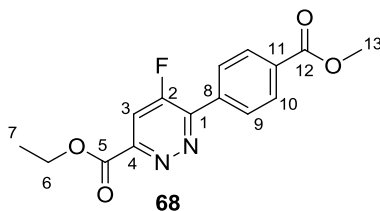
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 162.8 (C, C<sub>5</sub>), 161.0 (C, d, *J* = 282 Hz, C<sub>2</sub>), 153.3 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>4</sub>), 150.8 (C, d, *J* = 4 Hz, C<sub>1</sub>), 149.3 (C, C<sub>11</sub>), 137.3 (C, d, *J* = 4 Hz, C<sub>8</sub>), 130.5 (2xCH, d, *J* = 5 Hz, C<sub>9</sub>), 124.1 (2xCH, C<sub>10</sub>), 115.5 (CH, d, *J* = 17 Hz, C<sub>3</sub>), 63.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR** (neat): 3106, 2993, 1746, 1598, 1517, 1350, 1235, 1200, 1093, 1008, 853.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 71 (63), 76 (27), 149 (77), 172 (16), 202 (59), 219 (100), 247 (21), 291 (M<sup>+</sup>, 2).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Na: 314.0548. Found: 314.0547.

### Ethyl 5-fluoro-6-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)pyridazine-3-carboxylate (**68**)



Prepared according to procedure B from methyl 4-ethynylbenzoate **61** (160 mg, 1.0 mmol). Supplementary amounts of TFDA (0.4 mL, 2.0 equiv) were necessary to reach complete consumption of the alkyne. After the addition of ethyl diazoacetate, 19 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 0:100 to 3:97, then

repurified with Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 40:60) led to the desired product **68** as a yellow solid (180 mg, 0.592 mmol, 59% overall yield).

**Mp** (°C): 105–108.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.23–8.21 (m, 4H, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>), 8.02 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4.58 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 3.97 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 1.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

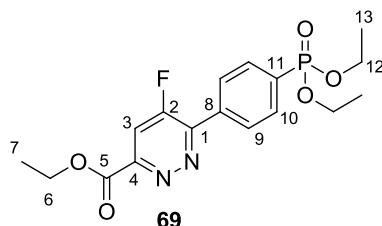
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 166.4 (C, C<sub>12</sub>), 163.0 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 160.9 (C, d, *J* = 281 Hz, C<sub>2</sub>), 152.7 (C, d, *J* = 4 Hz, C<sub>4</sub>), 151.9 (C, d, *J* = 5 Hz, C<sub>1</sub>), 135.5 (C, d, *J* = 5 Hz, C<sub>8</sub>), 132.3 (C, C<sub>11</sub>), 130.0 (2xCH, C<sub>10</sub>), 129.4 (2xCH, d, *J* = 5 Hz, C<sub>9</sub>), 115.2 (CH, d, *J* = 17 Hz, C<sub>3</sub>), 63.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 52.5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR** (neat): 3084, 2999, 2953, 1715, 1591, 1394, 1379, 1276, 1239, 1110, 1092, 1007, 959.

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 71 (19), 162 (96), 173 (32), 200 (66), 217 (13), 232 (100), 260 (27), 273 (12), 304 (M<sup>+</sup>, 3).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na: 327.0752. Found: 327.0749.

### Ethyl 6-(4-(diethoxyphosphoryl)phenyl)-5-fluoropyridazine-3-carboxylate (**69**)



Prepared according to procedure B from diethyl (4-ethynylphenyl)phosphonate **17** (450 mg, 1.89 mmol). After the addition of ethyl diazoacetate, 15 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 0:100 to 3:97, then repurified with Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 40:60) led to the desired product **69** as a yellow solid (445 mg, 1.18 mmol, 62% overall yield).

**Mp** (°C): 105–108.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.22 (ddd, *J* = 8.6, 3.7, 1.6 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 8.05–7.97 (m, 3H, H<sub>3</sub>, H<sub>10</sub>), 4.58 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 4.30–4.02 (m, 4H, H<sub>12</sub>), 1.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>), 1.35 (td, *J* = 7.1, 0.5 Hz, 6H, H<sub>13</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163.0 (C, C<sub>5</sub>), 160.9 (C, d, *J* = 280 Hz, C<sub>2</sub>), 152.81 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>4</sub>), 151.9 (C, d, *J* = 4 Hz, C<sub>1</sub>), 135.1 (C, t<sub>app</sub>, *J* = 4 Hz, C<sub>8</sub>), 132.3 (2xCH, d, *J* = 10 Hz, C<sub>10</sub>), 131.4 (C, d, *J* = 190 Hz, C<sub>11</sub>), 129.4 (2xCH, dd, *J* = 15, 5 Hz, C<sub>9</sub>), 63.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 62.5 (2xCH<sub>2</sub>, d, *J* = 6 Hz, C<sub>12</sub>), 16.4 (2xCH<sub>3</sub>, d, *J* = 6 Hz, C<sub>13</sub>), 14.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

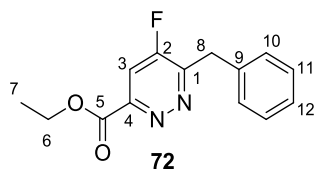
**IR (neat):** 2982, 2933, 1748, 1724, 1562, 1380, 1242, 1018, 960, 784.

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for  $C_{17}H_{20}FN_2O_5PNa$ : 405.09861. Found: 405.09866.

**Ethyl 6-benzyl-5-fluoropyridazine-3-carboxylate (72) and**

**Ethyl 1,1-difluoro-7-phenyl-5,6-diazaspiro[2.4]hept-4-ene-4-carboxylate (73)**

Prepared according to procedure B from 3-phenylpropyne **70** (0.25 mL, 2.0 mmol). Intermediate **71** remained unreacted at rt in the presence of ethyl diazoacetate and  $Et_3N$ , and heating at 80 °C for 18 h was necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene **71**. The reaction mixture was concentrated prior to purification by flash column chromatography on silica gel ( $Et_2O/CH_2Cl_2 = 5:95$ ), which led to the desired product **72** as a pale yellow oil (75 mg, 0.23 mmol, 14% overall yield), along with the spiroprazole **73** as a white solid (160 mg, 0.571 mmol, 28%)



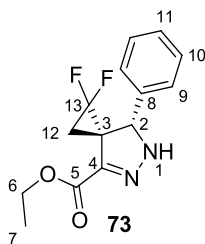
**$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  7.81 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H,  $H_3$ ), 7.36–7.32 (m, 2H,  $H_{10}$ ), 7.31–7.26 (m, 2H,  $H_{11}$ ), 7.22 (m, 1H,  $H_{12}$ ), 4.53 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $H_6$ ), 4.48 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H,  $H_8$ ), 1.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $H_7$ ).

**$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  163.4 (C, d,  $J = 3$  Hz,  $C_5$ ), 161.0 (C, d,  $J = 277$  Hz,  $C_2$ ), 156.4 (C, d,  $J = 10$  Hz,  $C_1$ ), 153.0 (C, d,  $J = 3$  Hz,  $C_4$ ), 136.2 (C,  $C_9$ ), 129.2 (2xCH,  $C_{10}$ ), 128.9 (2xCH,  $C_{11}$ ), 127.3 (CH,  $C_{12}$ ), 114.1 (CH, d,  $J = 15$  Hz,  $C_3$ ), 63.0 ( $CH_2$ ,  $C_6$ ), 36.8 ( $CH_2$ , d,  $J = 2$  Hz,  $C_8$ ), 14.3 ( $CH_3$ ,  $C_7$ ).

**IR (neat):** 3032, 2984, 1750, 1724, 1552, 1414, 1271, 1242, 1225, 1080, 1017, 972.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (relative intensity) = 65 (36), 91 (70), 133 (23), 187 (54), 231 (41), 259 (100), 260 ( $M^{+\bullet}$ , 36).

**HRMS (ESI+):**  $[M+H]^+$  calculated for  $C_{14}H_{14}FN_2O_2$ : 261.1034. Found: 261.1037.



**Mp (°C):** 120–122.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.43–7.31 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 7.18–7.12 (m, 3H, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>), 6.60 (broad, s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.01 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 2.65 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H<sub>7</sub>), 1.14 (m, 1H, H<sub>12</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 161.6 (C, C<sub>5</sub>), 138.1 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>4</sub>), 135.4 (C, d, *J* = 2 Hz, C<sub>8</sub>), 129.4 (2xCH, C<sub>9</sub>), 129.2 (CH, C<sub>11</sub>), 127.1 (2xCH, C<sub>10</sub>), 110.8 (C, dd, *J* = 297, 287 Hz, C<sub>13</sub>), 67.0 (CH, d, *J* = 4 Hz, C<sub>2</sub>), 61.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 42.4 (C, t, *J* = 10 Hz, C<sub>3</sub>), 17.2 (CH<sub>2</sub>, t, *J* = 10 Hz, C<sub>12</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

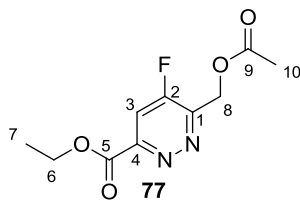
**IR (neat):** 3323, 3092, 3001, 2941, 1676, 1532, 1455, 1427, 1300, 1240, 1181, 1063, 980, 905, 838.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (relative intensity) = 51 (21), 77 (29), 104 (77), 117 (45), 144 (100), 157 (20), 171 (36), 203 (18), 235 (7), 25 (6), 258 (7), 280 (M<sup>+</sup>, 4)

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H: 281.10961. Found: 281.11032.

### Ethyl 6-(acetoxymethyl)-5-fluoropyridazine-3-carboxylate (**77**) and Ethyl 4-(acetoxymethyl)-5-fluoropyridazine-3-carboxylate (**78**)

Prepared according to procedure B from propargyl acetate (0.10 mL, 1.0 mmol). After the addition of ethyl diazoacetate, 24 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5:95 to 10:90) led to a mixture of **77** and **78** in a 10:1 ratio in favor of **77** (65 mg, 0.27 mmol, 27% combined yield). As the two sets of signals in <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR are very well differentiated, we proposed here independent descriptions for **77** and **78** even though these compounds were obtained as a mixture. The reported IR and HRMS spectrum are the ones of the mixture.

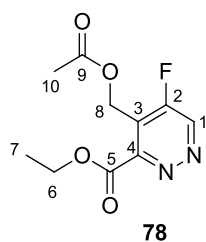


**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.91 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.56 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 4.56 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 2.16 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 1.48 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 170.2 (C, C<sub>9</sub>), 162.9 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 161.1 (C, d, *J* = 280 Hz, C<sub>2</sub>), 154.0 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>4</sub>), 151.2 (C, d, *J* = 9 Hz, C<sub>1</sub>), 114.3 (CH, d, *J* = 15 Hz, C<sub>3</sub>), 63.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 60.1 (CH<sub>2</sub>, d, *J* = 1.1 Hz, C<sub>8</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 2985, 1745, 1725, 1598, 1555, 1281, 1223, 1082, 1017, 961, 909, 838.

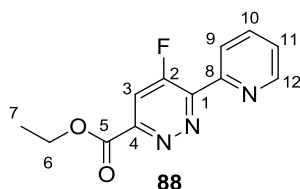
**HRMS (ESI+):**  $[M+H]^+$  calculated for  $C_{10}H_{12}FN_2O_4$ : 243.0776. Found: 243.0775.



**$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  9.24 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 5.43 (d,  $J = 0.9$  Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 4.54 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 2.06 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 1.47 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

**$^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  170.0 (C, C<sub>9</sub>), 163.6 (C, d,  $J = 4$  Hz, C<sub>5</sub>), 160.3 (C, d,  $J = 277$  Hz, C<sub>2</sub>), 153.8 (C, C<sub>4</sub>), 143.9 (CH, d,  $J = 18$  Hz, C<sub>1</sub>), 122.4 (C, d,  $J = 9$  Hz, C<sub>3</sub>), 63.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 54.8 (CH<sub>2</sub>, d,  $J = 4$  Hz, C<sub>8</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

### Ethyl 5-fluoro-6-(pyridin-2-yl)pyridazine-3-carboxylate (**88**)



Prepared according to procedure A from 2-ethynylpyridine **82** (0.10 mL, 1.0 mmol). Supplementary amounts of TMS-CF<sub>3</sub> (0.15 mL, 1.0 mmol, 1.0 equiv), were necessary to reach complete consumption of the alkyne **82**. After the addition of ethyl diazoacetate, 25 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 30:70) led to the desired product **88** as a pale yellow solid (45 mg, 0.18 mmol, 18% overall yield).

**Mp** (°C): 84–86.

**$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  8.78 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 8.29 (br, d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 8.02 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.92 (td<sub>app</sub>,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7.45 (ddd,  $J = 7.6, 4.8, 1.2$  Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 4.55 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.47 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

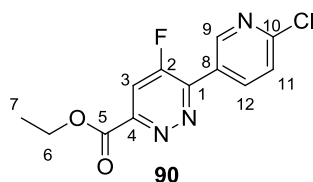
**$^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  163.1 (C, d,  $J = 3$  Hz, C<sub>5</sub>), 161.3 (C, d,  $J = 286$  Hz, C<sub>2</sub>), 153.3 (C, d,  $J = 4$  Hz, C<sub>1</sub>), 152.1 (C, d,  $J = 3$  Hz, C<sub>4</sub>), 151.7 (C, d,  $J = 6$  Hz, C<sub>8</sub>), 149.8 (CH, C<sub>12</sub>), 137.2 (CH, C<sub>10</sub>), 125.2 (CH, C<sub>11</sub>), 124.7 (CH, C<sub>9</sub>), 115.9 (CH, d,  $J = 16$  Hz, C<sub>3</sub>), 63.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3067, 2977, 2927, 1717, 1588, 1404, 1384, 1299, 1250, 1101, 974.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (relative intensity) = 79 (100), 105 (95), 175 (73), 203 (22), 247 (M<sup>+</sup>, 3).

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for  $C_{12}H_{10}FN_3O_2Na$ : 270.0649. Found: 270.0651.

**Ethyl 6-(6-chloropyridin-3-yl)-5-fluoropyridazine-3-carboxylate (90)**



Prepared according to procedure **A** from 2-chloro-5-ethynylpyridine **18** (138 mg, 1.0 mmol). Supplementary amounts of TMS-CF<sub>3</sub> (0.30 mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv), were necessary to reach complete consumption of the alkyne **18**. After the addition of ethyl diazoacetate, 19 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 20:80 to 50:50) led to the desired product **90** as a pale yellow solid (151 mg, 0.536 mmol, 54%).

**Mp (°C):** 120–122.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  9.12 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 8.47 (ddd,  $J = 8.4, 2.5, 1.0$  Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 8.02 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.53 (dd,  $J = 8.4, 0.7$  Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 4.56 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.48 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

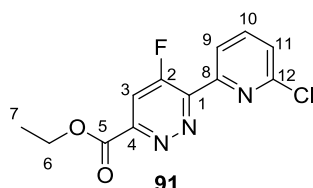
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  162.9 (C, d,  $J = 3$  Hz, C<sub>5</sub>), 160.8 (C, d,  $J = 281$  Hz, C<sub>2</sub>), 154.2 (C, C<sub>10</sub>), 153.0 (C, d,  $J = 3$  Hz, C<sub>4</sub>), 150.2 (CH, d,  $J = 9$  Hz, C<sub>9</sub>), 149.6 (C, d,  $J = 5$  Hz, C<sub>1</sub>), 139.1 (CH, d,  $J = 4$  Hz, C<sub>12</sub>), 126.7 (C, d,  $J = 5$  Hz, C<sub>8</sub>), 124.8 (CH, C<sub>11</sub>), 115.3 (CH, d,  $J = 16$  Hz, C<sub>3</sub>), 63.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3023, 2989, 1727, 1580, 1414, 1344, 1239, 1104, 1004, 956, 863.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (relative intensity) = 71 (40), 139 (76), 141 (27), 209 (100), 211 (31), 237 (21), 239 (7), 281 ( $M^{+\bullet}$ , 2).

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for  $C_{12}H_9ClFN_3O_2Na$ : 304.0260. Found: 304.0259.

**Ethyl 6-(6-chloropyridin-2-yl)-5-fluoropyridazine-3-carboxylate (91)**



Prepared according to procedure **A** from 2-chloro-6-ethynylpyridine **19** (50 mg, 0.363 mmol). Supplementary amounts of TMS-CF<sub>3</sub> (0.30 mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv), were necessary to



reach complete consumption of the alkyne **19**. After the addition of ethyl diazoacetate, 16 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 40:60 to 60:40) led to the desired product **91** as a pale yellow solid (20 mg, 0.071 mmol, 20%).

Prepared according to procedure B from 2-chloro-6-ethynylpyridine **19** (50 mg, 0.363 mmol). After the addition of ethyl diazoacetate, 5.5 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 40:60 to 60:40), followed by petroleum ether trituration led to the desired product **91** as a tan solid (170 mg, 0.604 mmol, 60%).

**Mp** (°C): 123–124.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 8.27 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 8.03 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.91 (t<sub>app</sub>, *J* = 8.0 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7.51 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 4.58 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

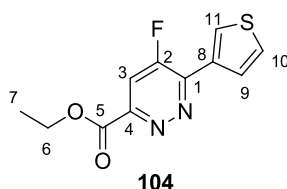
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 163.0 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 161.3 (C, d, *J* = 287 Hz, C<sub>2</sub>), 153.6 (C, d, *J* = 4 Hz, C<sub>8</sub>), 152.0 (C, d, *J* = 6 Hz, C<sub>1</sub>), 151.3 (C, C<sub>12</sub>), 151.0 (C, d, *J* = 2 Hz, C<sub>4</sub>), 139.8 (CH, C<sub>10</sub>), 126.1 (CH, C<sub>11</sub>), 123.1 (CH, C<sub>9</sub>), 116.1 (CH, d, *J* = 16 Hz, C<sub>3</sub>), 63.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3065, 2991, 2922, 1727, 1584, 1566, 1401, 1375, 1255, 1138, 1107, 1017, 974.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (relative intensity) = 76 (27), 113 (100), 115 (32), 139 (72), 141, 24), 209 (90), 211 (29), 237 (18), 239 (7), 281 (M<sup>+</sup>, 3), 283 (M<sup>+</sup>, 1).

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na: 304.0260. Found: 304.0259.

### Ethyl 5-fluoro-6-(thiophen-3-yl)pyridazine-3-carboxylate (**104**)



Prepared according to procedure B from 3-ethynylthiophene **95** (108 mg, 1.0 mmol). After the addition of ethyl diazoacetate, 72 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5:95, then repurified with Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 40:60) led to the desired product **104** as a yellow solid (172 mg, 0.682 mmol, 68%).

**Mp (°C):** 99–100.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 8.32 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 8.05 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 7.95 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.49 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 4.56 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.49 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

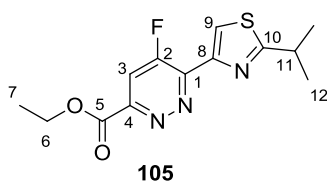
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 163.1 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 159.6 (C, d, *J* = 279 Hz, C<sub>2</sub>), 151.4 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>4</sub>), 148.6 (C, d, *J* = 5 Hz, C<sub>1</sub>), 132.9 (C, d, *J* = 5 Hz, C<sub>8</sub>), 129.8 (CH, d, *J* = 10 Hz, C<sub>11</sub>), 127.6 (CH, d, *J* = 4 Hz, C<sub>9</sub>), 126.4 (CH, d, *J* = 1 Hz, C<sub>10</sub>), 114.6 (CH, d, *J* = 16 Hz, C<sub>3</sub>), 62.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3104, 3089, 2987, 1741, 1548, 1436, 1344, 1257, 1211, 1099, 1026, 974, 869.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (relative intensity) = 110 (100), 139 (8), 154 (14), 161 (10), 180 (57), 208 (28), 252 (M<sup>+</sup>, 9).

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SNa: 275.0261. Found: 275.0261.

### Ethyl 5-fluoro-6-(2-isopropylthiazol-4-yl)pyridazine-3-carboxylate (**105**)



Prepared according to procedure A from 4-ethynyl-2-isopropylthiazole **20** (150 mg, 0.992 mmol). Supplementary amounts of TMS-CF<sub>3</sub> (0.30 mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv), were necessary to reach complete consumption of the alkyne **20**. After the addition of ethyl diazoacetate, 72 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 20:80 to 50:50), followed by petroleum ether trituration led to the desired product **105** as a white solid (120 mg, 0.406 mmol, 41%).

**Mp (°C):** 97–98.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 8.27 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 7.97 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4.55 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 3.46 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 1.50–1.44 (m, 9H, H<sub>7</sub> and H<sub>12</sub>).

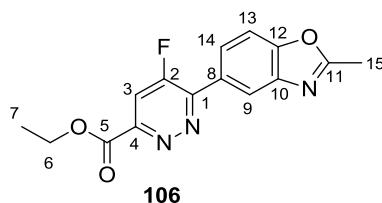
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 179.1 (C, C<sub>10</sub>), 163.1 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 159.7 (C, d, *J* = 283 Hz, C<sub>2</sub>), 152.2 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>4</sub>), 148.3 (C, d, *J* = 4 Hz, C<sub>1</sub>), 146.9 (C, d, *J* = 7 Hz, C<sub>8</sub>), 122.9 (CH, d, *J* = 4 Hz, C<sub>9</sub>), 115.2 (CH, d, *J* = 16 Hz, C<sub>3</sub>), 62.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 33.5 (CH, C<sub>11</sub>), 23.2 (2xCH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3099, 2966, 2931, 1718, 1588, 1563, 1478, 1418, 1385, 1323, 1259, 1197, 1095, 1018, 976.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (relative intensity) = 81 (19), 127 (19), 153 (44), 208 (30), 223 (100), 251 (7), 295 ( $M^+$ , 15).

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for  $C_{13}H_{14}FN_3O_2SNa$ : 318.0683. Found: 318.0680.

### Ethyl 5-fluoro-6-(2-methylbenzo[d]oxazol-5-yl)pyridazine-3-carboxylate (**106**)



Prepared according to procedure **A** from 5-ethynyl-2-methylbenzo[d]oxazole **21** (45 mg, 0.29 mmol). After the addition of ethyl diazoacetate, 48 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropane. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent ( $Et_2O$ /petroleum ether = 30:70 to 100:0) led to the desired product **106** as a pale yellow solid (66 mg, 0.22 mmol, 77%).

**Mp** ( $^{\circ}C$ ): 138–141.

**$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  8.40 (m, 1H,  $H_9$ ), 8.14 (m, 1H,  $H_{14}$ ), 7.98 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $H_3$ ), 7.63 (dd,  $J = 8.6, 0.6$  Hz, 1H,  $H_{13}$ ), 4.56 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $H_6$ ), 2.68 (s, 3H,  $H_{15}$ ), 1.48 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $H_7$ ).

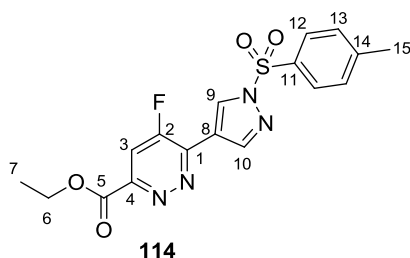
**$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  165.3 (C,  $C_{11}$ ), 163.2 (C,  $C_5$ ), 160.6 (C, d,  $J = 280$  Hz,  $C_2$ ), 152.8 (C,  $C_{10}$ ), 152.7 (C, d,  $J = 4$  Hz,  $C_1$  ou  $C_4$ ), 152.2 (C, d,  $J = 2$  Hz,  $C_1$  ou  $C_4$ ), 142.2 (C,  $C_{12}$ ), 127.8 (C, d,  $J = 3$  Hz,  $C_8$ ), 126.3 (CH, d,  $J = 4$  Hz,  $C_{14}$ ), 121.1 (CH, d,  $J = 7$  Hz,  $C_9$ ), 115.1 (CH, d,  $J = 17$  Hz,  $C_3$ ), 110.9 (CH,  $C_{13}$ ), 63.0 ( $CH_2$ ,  $C_6$ ), 14.7 ( $CH_3$ ,  $C_{15}$ ), 14.3 ( $CH_3$ ,  $C_7$ ).

**IR (neat):** 3040, 2925, 1719, 1627, 1576, 1400, 1380, 1269, 1246, 1168, 1091, 967, 894.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (relative intensity) = 71 (12), 91 (16), 159 (100) 188 (34) 229 (98) 257 (17), 301 ( $M^+$ , 12).

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for  $C_{15}H_{12}FN_3O_3Na$ : 324.0755. Found: 324.0752.

### Ethyl 5-fluoro-6-(1-tosyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridazine-3-carboxylate (**114**)



Prepared according to procedure **A** from 4-ethynyl-1-tosyl-1*H*-pyrazole **23** (246 mg, 1.0 mmol). Supplementary amounts of TMS-CF<sub>3</sub> (4.0 equiv, 0.6 mL, 4.0 mmol) were necessary to reach complete consumption of the alkyne. After the addition of ethyl diazoacetate, 72 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 50:50 to 65:35) led to the desired product **114** as a pale yellow solid (49 mg, 0.13 mmol, 13%).

**Mp** (°C): 140–144.

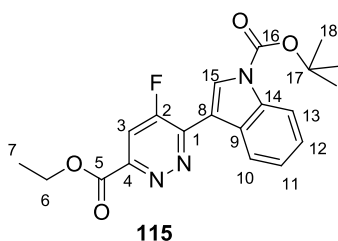
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 8.88 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 8.55 (broad, s, 1H, H<sub>10</sub>), 8.01–7.94 (m, 3H, H<sub>3</sub>, H<sub>12</sub>), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H<sub>13</sub>), 4.56 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 2.44 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 1.49 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 163.0 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 159.1 (C, d, *J* = 279 Hz, C<sub>2</sub>), 152.0 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>1</sub> ou C<sub>4</sub>), 146.8 (C, C<sub>14</sub>), 146.5 (C, d, *J* = 7 Hz, C<sub>1</sub> ou C<sub>4</sub>), 144.2 (CH, d, *J* = 4 Hz, C<sub>10</sub>), 133.3 (C, C<sub>11</sub>), 131.9 (CH, d, *J* = 9 Hz, C<sub>9</sub>), 130.4 (2xCH, C<sub>12</sub>), 128.7 (2xCH, C<sub>13</sub>), 116.9 (C, d, *J* = 5 Hz, C<sub>8</sub>), 114.5 (CH, d, *J* = 15 Hz, C<sub>3</sub>), 63.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3141, 3000, 1722, 1596, 1579, 1419, 1384, 1343, 1268, 1193, 1171, 1106, 1043, 947, 816.

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>17</sub>H<sub>5</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SNa: 391.08708 Found: 391.08752.

***tert*-Butyl 3-(6-(ethoxycarbonyl)-4-fluoropyridazin-3-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**115**)**



Prepared according to procedure A from *tert*-Butyl 3-ethynyl-1*H*-indole-1-carboxylate **24** (246 mg, 1.0 mmol). After the addition of ethyl diazoacetate, 115 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> =1:99), followed by trituration of the resulting yellow solid with a Et<sub>2</sub>O:pentane mixture (1:1) led to the desired product **115** as a pale yellow solid (199 mg, 0.516 mmol, 61%).

**Mp** (°C): 180-182 (decomp).

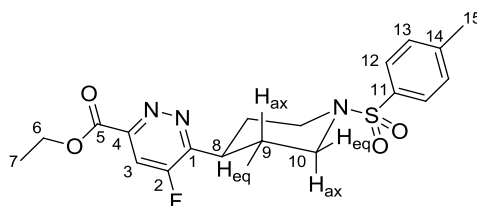
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.87 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 8.46 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H<sub>15</sub>), 8.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.94 (broad, d, *J* = 11.9 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 7.46– 7.46 (m, 2H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>), 4.57 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.72 (s, 9H, H<sub>18</sub>), 1.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 163.5 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 159.7 (C, d, *J* = 280 Hz, C<sub>2</sub>), 150.6 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>4</sub>), 150.1 (C, d, *J* = 5 Hz, C<sub>1</sub>), 149.2 (C, C<sub>16</sub>), 135.5 (C, C<sub>14</sub>), 130.6 (CH, d, *J* = 18 Hz, C<sub>15</sub>), 127.9 (C, C<sub>9</sub>), 125.7 (CH, C<sub>11</sub> ou C<sub>12</sub>), 124.3 (CH, C<sub>11</sub> ou C<sub>12</sub>), 124.0 (CH, C<sub>10</sub>), 115.0 (CH, C<sub>13</sub>), 113.7 (CH, d, *J* = 16 Hz, C<sub>3</sub>), 112.0 (C, d, *J* = 6 Hz, C<sub>8</sub>), 85.3 (C, C<sub>17</sub>), 62.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 28.2 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>18</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3177, 2984, 1717, 1566, 1448, 1390, 1368, 1310, 1284, 1235, 1149, 1109, 1023, 937, 857.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Na: 408.13301. Found: 408.13335

### Ethyl 5-fluoro-6-(1-tosylpiperidin-4-yl)pyridazine-3-carboxylate (**121**)



**121**

Prepared according to procedure A from 4-ethynyl-1-tosylpiperidine **30** (132 mg, 0.5 mmol). Supplementary amounts of TMS-CF<sub>3</sub> (1.5 mL, 9.7 mmol, 19 equiv), were necessary to reach complete consumption of the alkyne **30**. The intermediate *gem*-difluorocyclopropene remained unreacted at rt in the presence of ethyl diazoacetate and of Et<sub>3</sub>N, and heating at 80 °C for 15 h was necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O:petroleum ether = 60:40 to 80:20, then reperfired with diethyl ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5:95) led to the desired product **121** as a pale yellow oil (135 mg, 0.331 mmol, 66%).

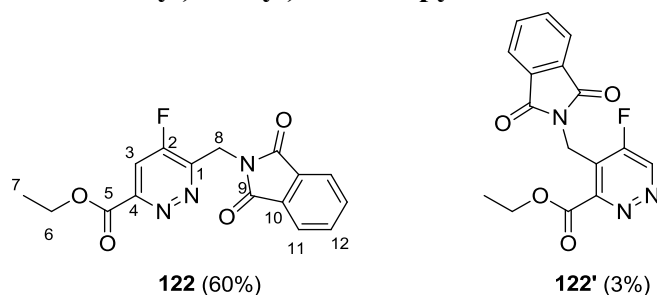
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  7.80 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.69–7.64 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 7.37–7.30 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 4.51 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 3.92 (dt<sub>app</sub>,  $J$  = 11.8, 2.8 Hz, 2H, H<sub>10,eq</sub>), 3.16 (tt,  $J$  = 11.2, 3.5 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 2.50 (td<sub>app</sub>,  $J$  = 11.8, 2.6 Hz, 2H, H<sub>10,ax</sub>), 2.44 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 2.28–2.14 (m, 2H, H<sub>9,ax</sub>), 2.04–1.96 (m, 2H, H<sub>9,eq</sub>), 1.45 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  163.3 (C, d,  $J$  = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 160.7 (C, d,  $J$  = 275 Hz, C<sub>2</sub>), 158.2 (C, d,  $J$  = 9 Hz, C<sub>1</sub>), 152.8 (C, d,  $J$  = 3 Hz, C<sub>4</sub>), 143.8 (C, C<sub>11</sub>), 133.2 (C, C<sub>14</sub>), 129.8 (2xCH, C<sub>13</sub>), 127.8 (2xCH, C<sub>12</sub>), 113.8 (CH, d,  $J$  = 16 Hz, C<sub>3</sub>), 63.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 46.2 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 36.6 (CH, d,  $J$  = 2 Hz, C<sub>8</sub>), 29.3 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3066, 2928, 2849, 1747, 1722, 1597, 1546, 1415, 1332, 1269, 1250, 1161, 1082, 1016, 929.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SNa: 430.1207. Found: 430.1207.

**Ethyl 6-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-5-fluoropyridazine-3-carboxylate (**122**) and Ethyl 4-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-5-fluoropyridazine-3-carboxylate (**122'**)**



Prepared according to procedure B from *N*-propargylphthalimide **116** (400 mg, 2.16 mmol). Supplementary amounts of TFDA (3.1 equiv, 1.30 mL) were necessary to reach complete consumption of the alkyne. After the addition of ethyl diazoacetate, 20 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 40:60 to 60:40) led to a mixture of **122** and **122'** in a 95:5 ratio as a white solid (450 mg, 1.37 mmol, 63% combined yield). As most of NMR signals corresponding to **122'** were too weak to be seen or unequivocally attributed, they are not shown in the description. The reported IR and HRMS spectrum are the ones of the mixture.

**Mp (°C):** 122–125.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  7.92–7.86 (m, 3H, H<sub>3</sub>, H<sub>11</sub>), 7.79–7.72 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 5.33 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 4.50 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.43 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  167.8 (2xC, C<sub>9</sub>), 162.9 (C, d,  $J$  = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 160.7 (C, d,  $J$  = 278 Hz, C<sub>2</sub>), 153.6 (C, d,  $J$  = 3 Hz, C<sub>4</sub>), 150.0 (C, d,  $J$  = 10 Hz, C<sub>1</sub>), 134.3 (2xCH, C<sub>12</sub>), 132.2

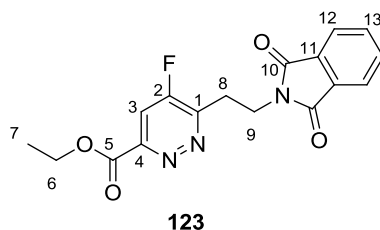
(2xC, C<sub>10</sub>), 123.6 (2xCH, C<sub>11</sub>), 113.8 (CH, d, *J* = 14 Hz, C<sub>3</sub>), 63.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3088, 2985, 1773, 1743, 1717, 1591, 1556, 1397, 1269, 1194, 1079, 966, 941.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (relative intensity) = 50 (23), 76 (53), 104 (46), 117 (15), 133 (14), 160 (64), 161 (100), 212 (12), 257 (62), 285 (M<sup>+</sup> - CO<sub>2</sub>, 6).

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Na: 352.0704. Found: 352.0699.

### Ethyl 6-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethyl)-5-fluoropyridazine-3-carboxylate (**123**)



Prepared according to procedure B from *N*-homopropargyl phthalimide **32** (450 mg, 2.26 mmol). After the addition of ethyl diazoacetate, 144 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 60:40 to 100:0), followed by trituration of the resulting beige solid with a 1:1 mixture of Et<sub>2</sub>O/pentane led to the desired product **123** as a white solid (511 mg, 1.49 mmol, 66%).

**Mp (°C):** 100–104.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.85 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.8–7.77 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 7.73–7.68 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 4.53 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 4.23 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3.53 (td, *J* = 6.6, 1.6 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 168.0 (2xC, C<sub>10</sub>), 163.1 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 161.3 (C, d, *J* = 277 Hz, C<sub>2</sub>), 154.30 (C, d, *J* = 10 Hz, C<sub>1</sub>), 152.9 (C, d, *J* = 3.0 Hz, C<sub>4</sub>), 134.1 (2xCH, C<sub>13</sub>), 131.8 (2xC, C<sub>11</sub>), 123.4 (2xCH, C<sub>12</sub>), 113.5 (CH, d, *J* = 15 Hz, C<sub>3</sub>), 62.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 35.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

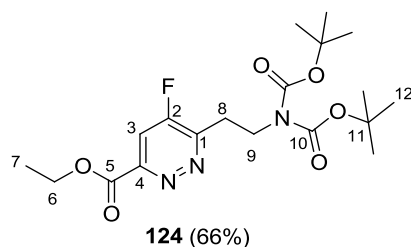
**IR (neat):** 3063, 2962, 1764, 1699, 1603, 1547, 1391, 1298, 1260, 1169, 1080, 1001.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Na: 366.0861. Found: 366.0860.

### Ethyl 6-(2-{bis[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}ethyl)-5-fluoropyridazine-3-carboxylate (**124**) and

### Ethyl 4-(2-{bis[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}ethyl)-5-fluoropyridazine-3-carboxylate (**124'**)

Prepared according to procedure **B** from *N,N*-Bis[(*tert*-butoxy)carbonyl]-*N*-(but-3-yn-1-yl)carbamate **34** (400 mg, 1.48 mmol). After the addition of ethyl diazoacetate, 160 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 50:50) led to a mixture of the desired products **124** and **124'** in a 90:10 ratio in favor of **124** as a pale yellow oil (451 mg, 1.091 mmol, 73% combined yield). As most of <sup>13</sup>C NMR signals corresponding to **124'** were too weak to be seen or unequivocally attributed, they are not shown in the description. By contrast, most of the <sup>1</sup>H NMR signals corresponding to **124'** were sufficiently strong and distinctive from **124** to be attributed, and are described independently. The reported IR and HRMS spectrum are the ones of the mixture. The reported IR and HRMS spectrum are the ones of the mixture.

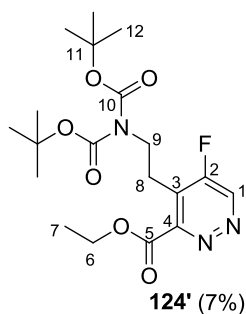


**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  7.81 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4.54 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 4.09 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3.43 (td,  $J$  = 6.9, 1.7 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 1.46 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>), 1.45 (s, 18H, H<sub>12</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  163.3 (C, d,  $J$  = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 161.3 (C, d,  $J$  = 276 Hz, C<sub>2</sub>), 155.0 (C, d,  $J$  = 10 Hz, C<sub>1</sub>), 152.6 (C, d,  $J$  = 3 Hz, C<sub>4</sub>), 152.1 (2xC, C<sub>10</sub>), 113.2 (CH, d,  $J$  = 15 Hz, C<sub>3</sub>), 82.7 (2xC, C<sub>11</sub>), 62.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 44.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>, d,  $J$  = 2 Hz, C<sub>8</sub>), 28.0 (6xCH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 2982, 2938, 1793, 1751, 1727, 1695, 1553, 1368, 1306, 1230, 1132, 1083, 1020.

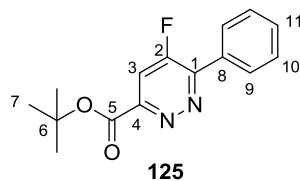
**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Na: 436,1854. Found: 436,1854.



**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  9.12 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.52 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 4.0 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3.27 (td,  $J$  = 6.3, 1.1 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 1.40 (s, 18H, H<sub>12</sub>).



### ***tert*-butyl 5-fluoro-6-phenylpyridazine-3-carboxylate (125)**



Prepared according to procedure **A** from phenylacetylene (0.11 mL, 1.0 mmol). After the addition of *tert*-butyl diazoacetate, 47 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 15:85 to 20:80) led to the desired product **125** as a yellow solid (160 mg, 0.58 mmol, 58%).

**Mp** (°C): 210 (degradation).

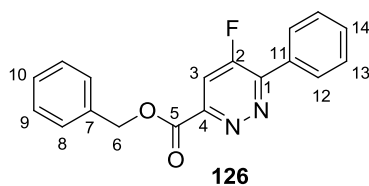
**<sup>1</sup>H NMR (Acetone-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):** δ 8.12–8.06 (m, 3H, H<sub>9</sub>, H<sub>3</sub>), 7.65–7.59 (m, 3H, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>), 1.67 (s, 9H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (Acetone-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz):** δ 162.8 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 161.6 (C, d, *J* = 277 Hz, C<sub>2</sub>), 154.6 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>4</sub>), 153.2 (C, d, *J* = 5 Hz, C<sub>1</sub>), 132.9 (C, d, *J* = 5 Hz, C<sub>8</sub>), 131.7 (CH, C<sub>11</sub>), 130.1 (2xCH, d, *J* = 5 Hz, C<sub>9</sub>), 129.7 (2xCH, C<sub>10</sub>), 115.5 (CH, d, *J* = 17 Hz, C<sub>3</sub>), 83.8 (C, C<sub>6</sub>), 28.2 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3073, 2981, 1712, 1590, 1453, 1393, 1369, 1323, 1253, 1158, 1108, 972.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 275.1190. Found: 275.1193.

### **Benzyl 5-fluoro-6-phenylpyridazine-3-carboxylate (126)**



Prepared according to procedure **A** from phenylacetylene (0.33 mL, 3.0 mmol). After the addition of benzyl diazoacetate, 63 h were necessary to reach complete consumption of the *gem*-difluorocyclopropene. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (EtOAc/petroleum ether = 10:90 to 15:85) followed by pentane trituration led to the desired product **126** as a pale yellow solid (630 mg, 2.04 mmol, 68%).

**Mp** (°C): 100–101.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 8.18–8.07 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 7.97 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.62–7.49 (m, 5H, H<sub>8</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>), 7.44–7.32 (m, 3H, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>), 5.54 (s, 2H, H<sub>6</sub>).

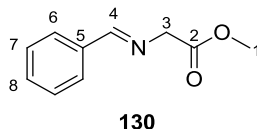
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 163.1 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 160.7 (C, d, *J* = 280 Hz, C<sub>2</sub>), 153.0 (C, d, *J* = 5 Hz, C<sub>1</sub>), 152.1 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>4</sub>), 135.0 (C, C<sub>7</sub>), 131.5 (C, d, *J* = 5 Hz, C<sub>11</sub>), 131.3 (CH, C<sub>14</sub>), 129.6 (2xCH d, *J* = 5 Hz, C<sub>12</sub>), 129.0 (2xCH, C<sub>13</sub>), 128.8 (3xCH, C<sub>9</sub> ou C<sub>8</sub>, C<sub>10</sub>), 128.8 (2xCH, C<sub>9</sub> ou C<sub>8</sub>), 115.2 (CH, d, *J* = 17 Hz, C<sub>3</sub>), 68.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>).

**IR (neat):** 3067, 2940, 1710, 1587, 1455, 1404, 1366, 1319, 1247, 1103, 970, 779, 688.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na: 331.0853. Found: 331.0853.

## Synthesis of 1,3-dipole precursors

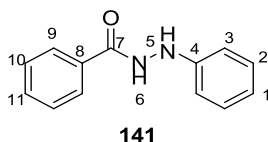
### **(E)-Methyl 2-(benzylideneamino)acetate (130)**<sup>260</sup>



To a suspension of methyl 2-aminoacetate hydrochloride **129** (1.50 g, 11.9 mmol, 1.2 equiv), and anhydrous MgSO<sub>4</sub> (1.90 g, 15.8 mmol, 1.6 equiv) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added Et<sub>3</sub>N (1.90 mL, 13.7 mmol, 1.4 equiv). The resulting suspension was stirred at rt for 1 h, then benzaldehyde (1.0 mL, 9.9 mmol, 1.0 equiv) was added, and the reaction mixture was stirred at rt for 16 h. The reaction mixture was filtered over cotton wool, water was added to the filtrate, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted once with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo* to give **130** as a pale yellow oil (1.65 g, 9.3 mmol, 94%)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.30 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 7.80–7.76 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 7.49–7.35 (m, 3H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>), 4.43 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, H<sub>1</sub>).

### **N'-phenylbenzohydrazide (141)**<sup>260</sup>

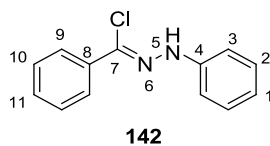


At 0 °C, to a solution of phenylhydrazine **140** (2.00 mL, 20.2 mmol, 1.0 equiv) and pyridine (1.60 mL, 19.8 mmol, 1.0 equiv) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) was added neat benzoyl chloride **139** (2.30 mL, 19.8 mmol, 1.0 equiv). The resulting suspension was allowed to warm up to rt and stirred for 2 h. Water was added, followed by CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted once with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with an aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>, then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo* to give a pale yellow solid. Recrystallization from hot ethanol led to the desired product **141** as white crystals (1.92 g, 9.0 mmol, 46%)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.97 (broad, s, H<sub>5</sub> or H<sub>6</sub>), 7.91 (broad, s, H<sub>5</sub> or H<sub>6</sub>), 7.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 7.58 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 7.53–7.40 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 7.31–7.21 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 6.96–6.90 (m, 3H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>).

<sup>260</sup> Gu, X.; Xu, Z.-J.; Lo, V. K.-Y.; Che, C.-M. *Synthesis* **2012**, *44*, 3307.

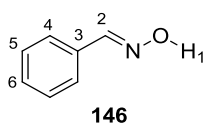
**(Z)-N'-phenylbenzohydrazonoyl chloride (142)**<sup>261</sup>



To a suspension of *N'*-phenylbenzohydrazide **141** (1.9 g, 9.0 mmol, 1.0 equiv) and PPh<sub>3</sub> (2.94 g, 11.2 mmol, 1.25 equiv) in dry MeCN (24 mL) was added neat CCl<sub>4</sub> (0.86 mL, 9.0 mmol, 1.0 equiv) dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was allowed to warm up to rt and stirred for 13 h. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo* and triturated with Et<sub>2</sub>O. The supernatant was then concentrated *in vacuo*, and the resulting yellow solid was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 5:95) to give the desired product **142** as a white solid (1.43 g, 6.2 mmol, 69%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.05 (broad, s, 1H, H<sub>5</sub>), 7.97–7.89 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 7.44–7.28 (m, 5H, H<sub>2</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>), 7.23–7.15 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 6.95 (m, 1H, H<sub>1</sub>).

**(E)-benzaldehyde oxime (146)**<sup>262</sup>



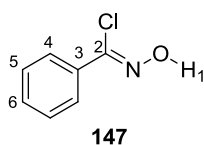
To a mixture of benzaldehyde (2.00 mL, 19.8 mmol, 1.0 equiv), ice (*ca.* 10 mL), water (5 mL) and ethanol (5 mL) was added hydroxylamine hydrochloride **146** (1.51 g, 21.7 mmol, 1.1 equiv) and a 50% w/w aqueous solution of NaOH (19.1 M, 1.30 mL, 24.8 mmol, 1.25 equiv). The internal temperature of the reaction was carefully monitored over 1 h so as to keep the temperature below 25–30 °C, and supplementary amounts of ice were added if necessary. Diethyl ether was added, the layers were separated, the aqueous phase was acidified with aqueous HCl to pH~6, and then extracted twice with Et<sub>2</sub>O. These organic phases were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo* to give the desired product **146** as a pale orange oil (2.1 g, 17.3 mmol, 88%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.45 (broad, s, H<sub>1</sub>), 8.17 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.61–7.57 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.43–7.36 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>).

**(Z)-N-Hydroxybenzimidoyl chloride (147)**<sup>262</sup>

<sup>261</sup> Zhang, C.-Y.; Liu, X.-H.; Wang, B.-L.; Wang, S.-H; Li, Z.-M. *Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, *75*, 489.

<sup>262</sup> Liu, K. C.; Shelton, B. R.; Howe, R. K. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3916.

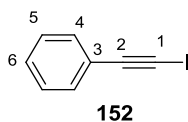


To a solution of (*E*)-benzaldehyde oxime **146** (0.5 g, 4.1 mmol, 1.0 equiv) in DMF was added *N*-chlorosuccinimide (0.56 g, 4.2 mmol, 1.0 equiv) portionwise over 1 h. The reaction mixture was stirred for 1 h at the end of the addition, then water was added, followed by Et<sub>2</sub>O. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted twice with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo* to give the desired product **147** as a pale yellow solid (630 mg, 4.0 mmol, 98%).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.34 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.88–7.78 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.50–7.34 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>).

## Synthesis of starting materials for section 4.3

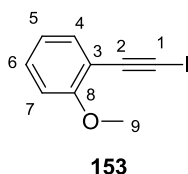
### (Iodoethynyl)benzene (**152**)<sup>263</sup>



Under air, to a solution of phenylacetylene **6** (2.0 mL, 18.2 mmol, 1.0 equiv) in THF (46 mL) was added CuI (173 mg, 0.911 mmol, 5 mol %), followed by *N*-iodomorpholine hydroiodide (6.8 g, 20 mmol, 1.1 equiv) in 4 portions over 5 min. The resulting suspension was stirred at rt for 1 h, and then filtered over a pad of neutral alumina (petroleum ether washings). The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the desired product **152** as an orange oil (3.90 g, 17.1 mmol, 94%)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.46–7.40 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.34–7.27 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>).

### 1-(Iodoethynyl)-2-methoxybenzene (**153**)<sup>264</sup>



Under air, to a solution of (2-methoxyphenyl)acetylene **37** (0.74 mL, 5.7 mmol, 1.0 equiv) and *N*-iodosuccinimide (1.5 g, 6.7 mmol, 1.2 equiv) in acetone (30 mL) was added AgNO<sub>3</sub> (96 mg, 0.60 mmol, 10 mol %). The resulting solution was stirred at rt for 1 h, then concentrated *in vacuo* to give a brown solid, which was suspended in petroleum ether and filtered over a short bed of silica gel (petroleum ether washings). The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the desired product **153** as a pale yellow oil (0.52 g, 2.0 mmol, 36%)

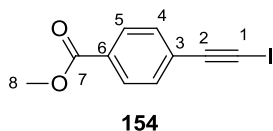
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40 (ddd, *J* = 7.5, 1.7, 0.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.29 (ddd, *J* = 8.4, 7.5, 1.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.93–6.84 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub>), 3.88 (s, 3H, H<sub>9</sub>).

### Methyl 4-(iodoethynyl)benzoate (**154**)<sup>265</sup>

<sup>263</sup> Hein, Jason E.; Tripp, Jonathan C.; Krasnova, Larissa B.; Sharpless, K. Barry; Fokin, Valery V. *Angew. Chem. Int Ed.* **2009**, *48*, 8018.

<sup>264</sup> Starkov, Pavel; Rota, Filippo; D'Oyley, Jarryl M.; Sheppard, Tom D. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3217.

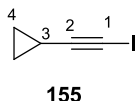
<sup>265</sup> Crossley, J. A.; Browne, D. L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5414.



Under air, to a solution of methyl 4-ethynylbenzoate **61** (1.0 g, 6.2 mmol, 1.0 equiv) and *N*-iodosuccinimide (1.7 g, 7.5 mmol, 1.2 equiv) in acetone (31 mL) was added AgNO<sub>3</sub> (106 mg, 0.62 mmol, 10 mol %). The resulting solution was stirred at rt for 1h, then concentrated *in vacuo* to give a brown solid, which was suspended in Et<sub>2</sub>O and filtered over cotton wool. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the resulting brown solid was purified by flash column chromatography over silica gel (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 10:90) to give the desired product **154** as a pale yellow solid (1.41 g, 4.93 mmol, 79%)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.02–7.95 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 7.53–7.45 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 3.91 (s, 3H, H<sub>8</sub>).

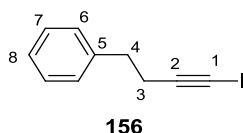
#### (Iodoethynyl)cyclopropane (**155**)<sup>263</sup>



Under air, to a solution of cyclopropylacetylene **42** (1.0 mL, 11.8 mmol, 1.0 equiv) in THF (30 mL) was added CuI (112 mg, 0.59 mmol, 5 mol %) , followed by *N*-iodomorpholine hydroiodide (4.40 g, 13.0 mmol, 1.1 equiv) in 4 portions over 5 min. The resulting suspension was stirred at rt for 1 h, and then filtered over a pad of neutral alumina (petroleum ether washings). The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the desired product **155** as an orange oil (1.75 g, 8.65 mmol, 73%, contains 0.15 equiv de THF). CAUTION: Volatile, smelly, lacrymatory.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.37 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 0.80–0.70 (m, 4H, H<sub>4</sub>).

#### (4-Iodobut-3-yn-1-yl)benzene (**156**)<sup>266</sup>



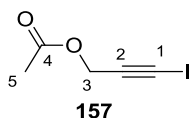
Under air, to a solution of but-3-yn-1-ylbenzene **151** (0.75 mL, 5.3 mmol, 1.0 equiv) in THF (13 mL) was added CuI (51 mg, 0.27 mmol, 5 mol %), followed by *N*-iodomorpholine hydroiodide (2.0 g, 5.9 mmol, 1.1 equiv) in 4 portions over 5 min. The resulting suspension

<sup>266</sup> Sun, J.; Kizmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13512.

was stirred at rt for 1 h, and then filtered over a pad of neutral alumina (petroleum ether washings). The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the desired product **156** as an orange oil (0.99 g, 3.9 mmol, 72%)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35–7.28 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 7.25–7.17 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>), 2.84 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 2.69–2.61 (m, 2H, H<sub>3</sub>).

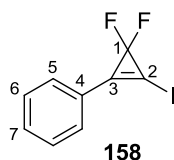
### 3-Iodoprop-2-yn-1-yl acetate (**157**)<sup>267</sup>



Under air, to a solution of propargyl acetate **75** (1.0 mL, 10.2 mmol, 1.0 equiv) in THF (25 mL) was added CuI (97 mg, 0.52 mmol, 5 mol %), followed by *N*-iodomorpholine hydroiodide (3.80 g, 11.2 mmol, 1.1 equiv) in 4 portions over 5 min. The resulting suspension was stirred at rt for 1 h, and then filtered over a pad of neutral alumina (washings with Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 10:90). The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the desired product **157** as a beige solid (1.6 g, 7.1 mmol, 70%). **CAUTION:** Sublimate at rt under high vacuum.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.81 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3H, H<sub>5</sub>).

### 1-Iodo-2-phenyl-3,3-difluorocyclopropene (**158**)<sup>268</sup>



At 120 °C, to a solution of alkyne **152** (3.90 g, 17.1 mmol, 1.0 equiv) and NaF (71 mg, 1.7 mmol, 10 mol %) in dry diglyme (3.4 mL) was added neat TFDA dropwise (10.1 mL, 51.3 mmol, 3.0 equiv) dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 120 °C for 2 h. The reaction mixture was allowed to cool down to rt, and purified directly by flash chromatography over silica gel without previous concentration or aqueous work up (pure petroleum ether) to give the desired product **158** as a pale yellow oil (3.58 g, 12.9 mmol, 75%). Stored at –18 °C under argon as a 1.0 M solution in DMF.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.68–7.54 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 7.52–7.40 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub>).

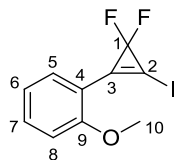
<sup>267</sup> Chen, S.-N.; Hung, T.-T.; Lin, T.-C.; Tsai, F.-Y. *J. Chin. Chem. Soc.* **2009**, *56*, 1078.

<sup>268</sup> Xu, W.; Chen, Q.-Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9421.



**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 143.4 (C, t, *J* = 12 Hz, C<sub>3</sub>), 132.1 (CH, C<sub>7</sub>), 129.2 (2xCH, C<sub>6</sub>), 128.7 (2xCH, C<sub>5</sub>), 123.0 (C, C<sub>4</sub>), 104.0 (C, t, *J* = 282 Hz, C<sub>1</sub>), 65.0 (C, t, *J* = 17 Hz, C<sub>2</sub>).

### 1-(3,3-Difluoro-2-iodocycloprop-1-en-1-yl)-2-methoxybenzene (**159**)



**159**

At 120 °C, to a solution of alkyne **153** (0.5 g, 1.9 mmol, 1.0 equiv) and NaF (8 mg, 0.2 mmol, 10 mol %) in dry diglyme (1 mL) was added neat TFDA dropwise (1.2 mL, 6.0 mmol, 3.0 equiv) dropwise over 1 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 120 °C for 15 min. The reaction mixture was allowed to cool down to rt, and purified directly by flash chromatography over silica gel without previous concentration or aqueous work up (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 3:97) to give the desired product **159** as a pale yellow oil (499 mg, 1.62 mmol, 84%). Stored at -18 °C under argon as a 1.0 M solution in DMF.

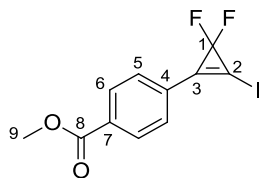
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):** δ 7.30 (broad, d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 6.96 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 6.56 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 6.23 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 3.29–3.22 (m, 3H, H<sub>10</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):** δ 159.2 (C, C<sub>9</sub>), 140.4 (C, t, *J* = 12 Hz, C<sub>3</sub>), 133.7 (CH, C<sub>5</sub>), 130.6 (CH, C<sub>7</sub>), 120.7 (CH, C<sub>6</sub>), 112.5 (C, C<sub>4</sub>), 111.4 (CH, C<sub>8</sub>), 104.6 (C, t, *J* = 281 Hz, C<sub>1</sub>), 66.5 (C, t, *J* = 16 Hz, C<sub>2</sub>), 55.0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>).

**IR (neat):** 2943, 2839, 1747, 1597, 1579, 1487, 463, 1435, 1304, 1271, 1217, 128, 1019, 829.

**HRMS (ESI+):** No peak found (degradation).

### Methyl 4-(3,3-difluoro-2-iodocycloprop-1-en-1-yl)benzoate (**160**)



**160**

At 120 °C, to a solution of alkyne **154** (0.50 g, 1.75 mmol, 1.0 equiv) and NaF (7 mg, 0.2 mmol, 10 mol %) in dry diglyme (0.9 mL) was added neat TFDA dropwise (1.1 mL, 5.6 mmol, 3.2 equiv) dropwise over 1 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 120 °C for 15 min. The reaction mixture was allowed to cool down to rt, and purified directly by flash chromatography over silica gel without previous concentration or

aqueous work up (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 8:92) to give the desired product **160** as a white solid (430 mg, 1.28 mmol, 73%). Stored at -18 °C under argon as a 1.0 M solution in DMF.

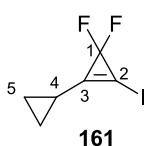
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 7.90–7.81 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 7.19–7.14 (m, 2H, H<sub>5</sub>) 3.43 (s, 3H, H<sub>9</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 165.6 (C, C<sub>8</sub>), 142.9 (C, t, *J* = 12 Hz, C<sub>3</sub>), 133.1 (C, C<sub>4</sub>), 130.3 (2xCH, C<sub>6</sub>), 126.6 (2xCH, C<sub>5</sub>), 104.0 (C, t, *J* = 283 Hz, C<sub>1</sub>), 68.7 (C, t, *J* = 16 Hz, C<sub>2</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>)

IR (neat): 2996, 2947, 1742, 1709, 1431, 1278, 1239, 1176, 1107, 1012, 966, 819.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): No peak found (degradation).

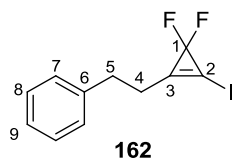
### 3,3-Difluoro-2-iodo-[1,1'-bi(cyclopropan)]-1-ene (161)



At 120 °C, to a solution of alkyne **155** (1.75 g, 8.70 mmol, 1.0 equiv) and NaF (35 mg, 0.84 mmol, 10 mol %) in dry diglyme (1.7 mL) was added neat TFDA dropwise (5.50 mL, 27.9 mmol, 3.2 equiv) dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 120 °C for 15 min. The reaction mixture was allowed to cool down to rt, and purified directly by flash chromatography over silica gel without previous concentration or aqueous work up (pure petroleum ether) to give the desired product **161** as a pale yellow oil (1.03 g, 4.26 mmol, 49%). **CAUTION:** Volatile. Degrades quickly under air and upon exposure to light. <sup>13</sup>C NMR, HRMS and IR spectra of this compound could not be acquired due to its quick degradation. Stored at -18 °C under argon as a 1.0 M solution in DMF.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 0.95 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 0.57–0.51 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.38–0.31 (m, 2H, H<sub>5</sub>).

### (2-(3,3-Difluoro-2-iodocycloprop-1-en-1-yl)ethyl)benzene (162)

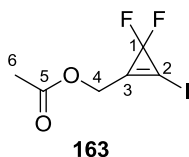


At 120 °C, to a solution of alkyne **156** (1.0 g, 3.9 mmol, 1.0 equiv) and NaF (15 mg, 0.36 mmol, 10 mol %) in dry diglyme (0.75 mL) was added neat TFDA dropwise (2.5 mL, 12.7 mmol, 3.2 equiv) dropwise over 2 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at 120 °C for 15 min. The reaction mixture was allowed to cool down to rt, and

purified directly by flash chromatography over silica gel without previous concentration or aqueous work up (pure petroleum ether) to give the desired product **162** as a pale yellow oil (810 mg, 2.65 mmol, 68%). **CAUTION:** Degrades quickly under air and upon exposure to light.  $^{13}\text{C}$  NMR, HRMS and IR spectra of this compound could not be acquired due to its quick degradation. Stored at  $-18\text{ }^\circ\text{C}$  under argon as a 1.0 M solution in DMF.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  7.12–7.05 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ), 7.02 (m, 1H,  $\text{H}_9$ ), 6.83–6.76 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ), 2.38 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_5$ ), 2.04 (tt,  $J = 7.6, 2.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_4$ ).

### (3,3-Difluoro-2-iodocycloprop-1-en-1-yl)methyl acetate (**163**)



At  $120\text{ }^\circ\text{C}$ , to a solution of alkyne **157** (1.0 g, 4.5 mmol, 1.0 equiv) and NaF (18 mg, 0.43 mmol, 10 mol %) in dry diglyme (2.2 mL) was added neat TFDA dropwise (2.80 mL, 14.2 mmol, 3.2 equiv) dropwise over 3 h. At the end of the addition, the reaction mixture was stirred at  $120\text{ }^\circ\text{C}$  for 15 min. The reaction mixture was allowed to cool down to rt, and purified directly by flash chromatography over silica gel without previous concentration or aqueous work up ( $\text{Et}_2\text{O}$ /petroleum ether = 10:90) to give the desired product **163** as a pale yellow oil (860 mg, 3.14 mmol, 70%). **CAUTION:** Volatile. Degrades quickly under air and upon exposure to light. Stored at  $-18\text{ }^\circ\text{C}$  under argon as a 1.0 M solution in DMF.

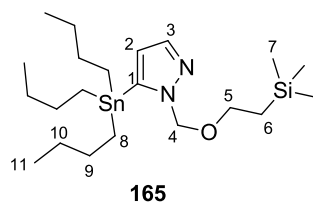
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  4.11 (t,  $J = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_4$ ), 1.52 (s, 3H,  $\text{H}_6$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  169.1 (C,  $\text{C}_5$ ), 144.0 (C, t,  $J = 13$  Hz,  $\text{C}_3$ ), 104.4 (C, t,  $J = 282$  Hz,  $\text{C}_1$ ), 70.8 (C, t,  $J = 16$  Hz,  $\text{C}_2$ ), 55.9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ), 19.5 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_6$ ).

IR (neat): 2950, 1745, 1425, 1377, 1291, 1215, 1155, 1038, 822.

HRMS (ESI+): No peak found (degradation).

### 5-(Tributylstannyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole (**165**)



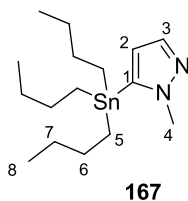
At  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , to a solution of pyrazole **164** (1.1 g, 5.8 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (19 mL) was added a 2.4 M solution of *n*-BuLi (2.7 mL, 6.5 mmol, 1.1 equiv) in hexanes. The resulting

solution was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 h, then neat  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  (1.7 mL, 6.3 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise. The resulting solution was allowed to warm up to  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  over 2 h, and then to rt. An aqueous 1.0 M NaOH solution was added, followed by  $\text{Et}_2\text{O}$ . The phases were separated, and the aqueous phase extracted twice with diethyl ether. The combined organic phases were washed with an aqueous 1.0 M NaOH solution, then water, then brine, and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . A yellow oil was obtained after concentration *in vacuo*. Purification by flash column chromatography over silica gel (inerted with triethylamine, eluted  $\text{Et}_2\text{O}$ /petroleum ether/ $\text{Et}_3\text{N}$  = 8:90:2) led to the desired product **165** as a clear, colorless oil (2.05 g, 4.21 mmol, 73%)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  7.75 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 6.48 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.47 (s, 2H,  $\text{H}_4$ ), 3.66–3.58 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 1.71–1.47 (m, 6H,  $\text{H}_9$ ), 1.36 (m, 6H,  $\text{H}_{10}$ ), 1.27–1.06 (m, 6H,  $\text{H}_8$ ), 0.96–0.88 (m, 11H,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_{11}$ ),  $-0.07$  (s, 9H,  $\text{H}_7$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  140.8 (CH,  $\text{C}_3$ ), 139.4 (C,  $\text{C}_1$ ), 116.9 (CH,  $\text{C}_2$ ), 81.4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ), 66.4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ), 29.4 ( $3\times\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_9$  ou  $\text{C}_{10}$ ), 27.7 ( $3\times\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_9$  ou  $\text{C}_{10}$ ), 18.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ), 13.9 ( $3\times\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{11}$ ), 10.6 ( $3\times\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_8$ ),  $-1.4$  ( $3\times\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_7$ ).

#### 5-(Tributylstannyl)-1-methyl-1H-pyrazole (**167**)<sup>269</sup>

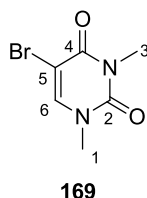


At  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , to a solution of  $i\text{Pr}_2\text{NH}$  (1.70 mL, 12.0 mmol, 1.3 equiv) in dry THF (20 mL) was added a 2.4 M solution of  $n\text{-BuLi}$  (4.60 mL, 11.0 mmol, 1.2 equiv) in hexanes dropwise. The resulting solution was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 20 min, and then a solution of pyrazole **166** (0.75 g, 9.1 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (10 mL) was added dropwise. The resulting solution was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 0.5 h, then neat  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  (2.6 mL, 9.6 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise. The resulting solution was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 h, then allowed to warm up to rt over 2 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. Purification by flash column chromatography over silica gel (inerted with triethylamine, eluted  $\text{Et}_2\text{O}$ /petroleum ether/ $\text{Et}_3\text{N}$  = 18:80:2) led to the desired product **167** as a clear, colorless oil (2.72 g, 7.33 mmol, 80%).

<sup>269</sup> Teegarden, B.; Drouet, K.; Jayakumar, H.; Thomsen, W.; Maffuid, P.; Elwell, K.; Foster, R.; Lawless, M.; Liu, Q.; Smith, J.; Feichtinger, K. *Preparation of phenylpyrazoles as 5-HT<sub>2A</sub> serotonin receptor modulators* PCT Int. Appl. WO 062206, 2003, Jul. 31

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.54 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.29 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.93 (s, 3H, H<sub>4</sub>), 1.61–1.44 (m, 6H, H<sub>6</sub>), 1.39–1.27 (m, 6H, H<sub>7</sub>), 1.16–1.08 (m, 6H, H<sub>5</sub>), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H, H<sub>8</sub>).

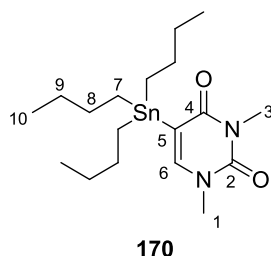
### 5-Bromo-1,3-dimethyluracil (**169**)<sup>270</sup>



At 0 °C, to a suspension of NaH (60% w/w in oil, 1.26 g, 31.4 mmol, 3.0 equiv) in dry DMF (100 mL) was added 5-bromouracil **168** (2.0 g, 10.5 mmol, 1.0 equiv) in one portion. The resulting suspension was stirred at –15 °C for 15 min, then allowed to warm up to and stirred at this temperature for 3 h. Neat MeI (2.0 mL, 31.4 mmol, 3.0 equiv) was then added, and the reaction mixture was stirred at rt for 16 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, and an aqueous saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> was added to the resulting solid, followed by EtOAc. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted 3 more times with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo* to give an orange solid. Purification by flash column chromatography over silica gel (EtOAc/petroleum ether = 50:50) led to the desired product **169** as a pale yellow solid (1.20 g, 5.48 mmol, 52%).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.53 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 3.43 (s, 3H, H<sub>1</sub> ou H<sub>3</sub>), 3.41 (s, 3H, H<sub>1</sub> ou H<sub>3</sub>).

### 5-Tributylstannyl-1,3-dimethyluracil (**170**)<sup>270</sup>



To a suspension of 5-bromo-1,3-dimethyluracil **169** (820 mg, 3.76 mmol, 1.0 equiv) in dry toluene (110 mL) was added Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (132 mg, 0.19 mmol, 5 mol %), followed by

<sup>270</sup> Seley, K. L.; Salim, S.; Zhang, L. O'Daniel, P. I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1612.

(Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub> (3.80 mL, 7.52 mmol, 2.0 equiv). The resulting suspension was stirred at 110 °C for 8 h. The reaction mixture was filtered through alumina, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting yellow oil was purified by flash column chromatography over silica gel (EtOAc/petroleum ether/Et<sub>3</sub>N = 15:80:5) to give the desired product **170** as a clear, colorless oil (960 mg, 2.24 mmol, 60%).

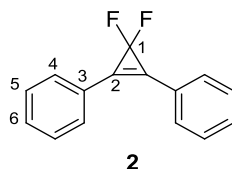
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 6.89 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 3.38 (s, 3H, H<sub>1</sub> ou H<sub>3</sub>), 3.33 (s, 3H, H<sub>1</sub> ou H<sub>3</sub>), 1.56–1.45 (m, 6H, H<sub>8</sub>), 1.37–1.26 (m, 6H H<sub>9</sub>), 1.09–0.99 (m, 6H H<sub>7</sub>), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H, H<sub>10</sub>).

## Procedures for the synthesis of 3,3-difluorocyclopropene by Cross-coupling

### General procedure C: procedure for the Liebeskind cross-coupling between 1-iodo-3,3-difluorocyclopropene and tributylstannylated heterocycles.

Under argon, at rt, to a solution of the tributylstannylated heterocycle (1.1 equiv) in dry DMF ( $c = 0.37$  M) was added a 1.0 M solution of the 1-iodo-3,3-difluorocyclopropene (1.0 equiv) in dry DMF, immediately followed by solid CuTC (1.1 equiv). The resulting suspension was stirred at rt for 15 min, and the reaction mixture was purified directly by flash chromatography over silica gel without previous concentration or aqueous work up.

#### 1,2-diphenyl-3,3-difluorocyclopropene (**2**)<sup>271</sup>



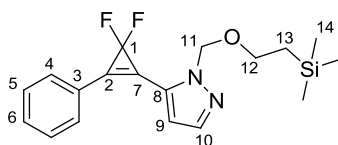
To a suspension of Pd(dba)<sub>2</sub> (3 mg, 0.005 mmol, 1 mol %), AsPh<sub>3</sub> (3 mg, 0.01 mmol, 2 mol %) and AgOAc (91 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) in dry DMF (1.5 mL) was added a 1.0 M solution of 1-iodo-2-phenyl-3,3-difluorocyclopropene **158** (0.50 mL, 0.50 mmol, 1.0 equiv) in DMF, immediately followed by neat tributylphenylstannane **171** (0.20 mL, 0.61 mmol, 1.2 equiv). The resulting suspension was stirred at rt for 1 h, and the reaction mixture was purified directly by flash chromatography over silica gel without previous concentration or aqueous work up (inerted with Et<sub>3</sub>N, eluted with Et<sub>3</sub>N/petroleum ether = 1:99) to give the desired product **2** as a pale yellow solid (95 mg, 0.42 mmol, 84%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.83–7.70 (m, 4H, H<sub>4</sub>), 7.59–7.43 (m, 6H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  131.1 (2xCH, C<sub>6</sub>), 130.5 (broad, 4xCH, C<sub>4</sub>), 129.3 (4xCH, C<sub>5</sub>), 124.7 (broad, 2xC, C<sub>3</sub>), 123.3 (2xC, t,  $J = 11$  Hz, C<sub>2</sub>), 102.4 (C, t,  $J = 271$  Hz, C<sub>1</sub>).

#### 5-(3,3-Difluoro-2-phenylcycloprop-1-en-1-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazole (**175**)

<sup>271</sup> Wang, F.; Luo, T.; Hu, J.; Wang, Y.; Krishnan, H. S.; Jog, P. V.; Ganesh, S. K.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7153.



**175**

Prepared according to procedure C from cyclopropene **158** (0.30 mmol) and pyrazole **165** (0.32 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (inerted with Et<sub>3</sub>N, eluted with Et<sub>2</sub>O/Et<sub>3</sub>N/petroleum ether = 18:2:80) led to the desired product **175** as a pale yellow solid (86 mg, 0.25 mmol, 83%).

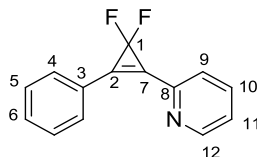
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.82–7.73 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.71 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7.59–7.46 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>), 6.90 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 5.67 (s, 2H, H<sub>11</sub>), 3.71–3.53 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 1.01–0.89 (m, 2H, H<sub>13</sub>), -0.04 (s, 9H, H<sub>14</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 140.7 (CH, C<sub>10</sub>), 131.6 (CH, C<sub>6</sub>), 130.5 (2xCH, C<sub>4</sub>), 129.4 (2xCH, C<sub>5</sub>), 128.2 (C, C<sub>8</sub>), 124.0 (C, C<sub>3</sub>), 122.6 (C, t, *J* = 11 Hz, C<sub>2</sub>), 111.7 (CH, C<sub>9</sub>), 111.2 (C, t, *J* = 11 Hz, C<sub>7</sub>), 99.9 (C, t, *J* = 274 Hz, C<sub>1</sub>), 78.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 67.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), -1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>14</sub>).

**IR (neat):** 2954, 2921, 1785, 1530, 1408, 1364, 1256, 1095, 100, 829.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OSiNa: 371.13617. Found: 371.13616.

### 2-(3,3-difluoro-2-phenylcycloprop-1-en-1-yl)pyridine (**176**)



**176**

Prepared according to procedure C from cyclopropene **158** (0.40 mmol) and 2-tributylstannylpyridine **173** (0.41 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (inerted with Et<sub>3</sub>N, eluted with Et<sub>2</sub>O:Et<sub>3</sub>N:petroleum ether = 18:2:80) led to the desired product **176** as a pale yellow solid (55 mg, impure). Repurified by flash column chromatography on silica gel (inerted with Et<sub>3</sub>N, eluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentane = 50:50) to give the desired product **176** as a white solid (40 mg, 0.175 mmol, 44%)

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.85 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 8.12–8.03 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.84 (td<sub>app</sub>, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7.57–7.50 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>), 7.36 (ddd, *J* = 7.7, 4.8, 1.2 Hz, 1H, H<sub>11</sub>).

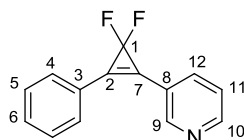


**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 151.2 (CH, C<sub>12</sub>), 145.2 (C, C<sub>8</sub>), 136.9 (CH, C<sub>10</sub>), 131.8 (CH, C<sub>6</sub>), 131.6 (2xCH, C<sub>4</sub>), 129.2 (2xCH, C<sub>5</sub>), 128.2 (C, t, *J* = 11 Hz, C<sub>2</sub>), 126.4 (CH, C<sub>9</sub>), 124.6 (CH, C<sub>11</sub>), 124.4 (C, C<sub>3</sub>), 123.3 (C, t, *J* = 11 Hz, C<sub>7</sub>), 101.7 (C, t, *J* = 273 Hz, C<sub>1</sub>).

**IR (neat):** 3063, 2926, 1784, 1583, 1451, 1371, 1296, 1267, 1153, 1004, 987, 834.

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>NH: 230.07758. Found: 230.07750.

### 3-(3,3-difluoro-2-phenylcycloprop-1-en-1-yl)pyridine (**177**)



**177**

To a suspension of Pd(dba)<sub>2</sub> (29 mg, 0.050 mmol, 10 mol %), AsPh<sub>3</sub> (30 mg, 0.10 mmol, 20 mol %) and AgOAc (91 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv) in dry DMF (1.5 mL) was added a 1.0 M solution of 1-iodo-2-phenyl-3,3-difluorocyclopropene **158** (0.5 mL, 0.5 mmol, 1.0 equiv) in DMF, immediately followed by neat 3-(tributylstannyl)pyridine **174** (0.19 mL, 0.61 mmol, 1.2 equiv). The resulting suspension was stirred at rt for 15 min, and the reaction mixture was purified directly by flash chromatography over silica gel without previous concentration or aqueous work up (inerted with Et<sub>3</sub>N, eluted with Et<sub>2</sub>O/Et<sub>3</sub>N/petroleum ether = 48:2:50) to give the desired product **177** as a pale yellow solid (51 mg, 0.22 mmol, 45%)

**Mp (°C):** 88–90.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 9.06 (broad, s, 1H, H<sub>9</sub>), 8.72 (broad, d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 8.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 7.81–7.76 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.58–7.51 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>), 7.47 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H, H<sub>11</sub>).

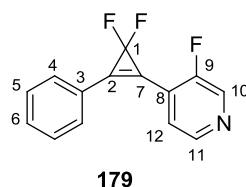
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 151.6 (CH, C<sub>10</sub>), 151.0 (CH, C<sub>9</sub>), 137.1 (CH, C<sub>12</sub>), 131.7 (CH, C<sub>6</sub>), 130.6 (2xCH, C<sub>4</sub>), 129.5 (2xCH, C<sub>5</sub>), 125.6 (C, t, *J* = 11 Hz, C<sub>2</sub>), 124.2 (CH, C<sub>11</sub>), 124.1 (broad, C, C<sub>3</sub>), 121.3 (broad, C, C<sub>8</sub>), 120.2 (C, t, *J* = 11 Hz, C<sub>7</sub>), 101.7 (C, t, *J* = 272 Hz, C<sub>1</sub>)

**IR (neat):** 3059, 2924, 1782, 1587, 1450, 1364, 1268, 993, 824.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (relative intensity) = 51 (15), 63 (27), 76 (31), 126 (25), 151 (25), 179 (95), 201 (13), 209 (10), 229 (M<sup>+</sup>, 100).

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>NH: 230.07758. Found: 230.07748.

### 4-(3,3-difluoro-2-phenylcycloprop-1-en-1-yl)-3-fluoropyridine (**179**)



Prepared according to procedure C from cyclopropene **158** (0.50 mmol) and 3-fluoro-4-tributylstannylpyridine (0.55 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (inerted with Et<sub>3</sub>N, eluted with Et<sub>2</sub>O/Et<sub>3</sub>N/petroleum ether = 38:2:60) led to the desired product **179** as a pale yellow solid (39 mg, 0.16 mmol, 32%)

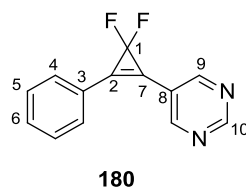
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.68 (broad, s, 1H, H<sub>10</sub>), 8.60 (dd, *J* = 4.8, 0.8 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 7.89–7.78 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.60 (broad, t, *J* = 5.3 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 7.57–7.51 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 156.5 (C, d, *J* = 264 Hz, C<sub>9</sub>), 146.6 (CH, d, *J* = 5 Hz, C<sub>11</sub>), 139.4 (CH, d, *J* = 23 Hz, C<sub>10</sub>), 132.4 (CH, C<sub>6</sub>), 131.2 (2xCH, C<sub>4</sub>), 129.4 (2xCH, C<sub>5</sub>), 124.5 (CH, C<sub>12</sub>), 123.6 (C, C<sub>3</sub>), 120.1 (C, d, *J* = 13 Hz, C<sub>8</sub>), 114.3 (C, t, *J* = 12 Hz, C<sub>7</sub>), 100.5 (C, t, *J* = 273 Hz, C<sub>1</sub>), carbon C<sub>2</sub> not visible.

**IR (neat):** 3054, 2924, 1778, 1594, 1479, 1416, 1363, 1274, 1015, 816.

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NH: 248.06816. Found: 248.06822.

### 5-(3,3-difluoro-2-phenylcycloprop-1-en-1-yl)pyrimidine (**180**)



Prepared according to procedure C from cyclopropene **158** (0.50 mmol) and 5-(tributylstannyl)pyrimidine (0.55 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (inerted with Et<sub>3</sub>N, eluted with Et<sub>2</sub>O/Et<sub>3</sub>N/petroleum ether = 48:2:50) led to the desired product **180** as a pale yellow solid (35 mg, 0.15 mmol, 31%)

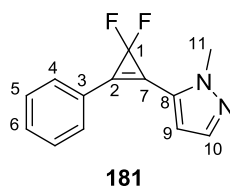
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 9.29 (s, 1H, H<sub>10</sub>), 9.11 (s, 2H, H<sub>9</sub>), 7.80–7.72 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.61–7.51 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 159.6 (CH, C<sub>10</sub>), 157.3 (2xCH, C<sub>9</sub>), 132.3 (CH, C<sub>6</sub>), 130.7 (2xCH, C<sub>4</sub>), 129.6 (2xCH, C<sub>5</sub>), 128.0 (C, t, *J* = 11 Hz, C<sub>2</sub>), 123.5 (C, C<sub>3</sub>), 120.2 (C, C<sub>8</sub>), 116.9 (C, t, *J* = 12 Hz, C<sub>7</sub>), 100.9 (C, t, *J* = 273 Hz, C<sub>1</sub>).

**IR (neat):** 3047, 1782, 1577, 1552, 1419, 1359, 1272, 1169, 1012, 912, 834.

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>H: 231.07283. Found: 231.07277.

### 5-(3,3-Difluoro-2-phenylcycloprop-1-en-1-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazole (181)



Prepared according to procedure **C** from cyclopropene **158** (0.50 mmol) and 1-methyl-5-(tributylstannyl)pyrazole **167** (0.55 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (inerted with Et<sub>3</sub>N, eluted with Et<sub>2</sub>O/Et<sub>3</sub>N/petroleum ether = 23:2:75) led to the desired product **181** as a pale yellow solid (26 mg, 0.11 mmol, 23%).

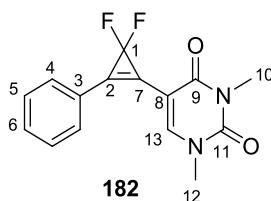
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.77–7.68 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.62 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7.56–7.46 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>), 6.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.12 (s, 3H, H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 139.8 (CH, C<sub>10</sub>), 131.5 (CH, C<sub>6</sub>), 130.4 (2xCH, C<sub>4</sub>), 129.4 (2xCH, C<sub>5</sub>), 128.0 (C, C<sub>8</sub>), 124.0 (C, C<sub>3</sub>), 121.2 (C, t, *J* = 11 Hz, C<sub>2</sub>), 111.3 (C, t, *J* = 11 Hz, C<sub>7</sub>), 110.7 (CH, C<sub>9</sub>), 100.0 (C, t, *J* = 273 Hz, C<sub>1</sub>), 37.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>)

**IR (neat):** 2949, 2925, 1791, 1599, 1485, 1402, 1361, 1307, 1252, 1158, 989, 926, 826.

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>H: 233.08848. Found: 233.08847.

### 5-(3,3-Difluoro-2-phenylcycloprop-1-en-1-yl)-1,3-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (182)



Prepared according to procedure **C** from cyclopropene **158** (0.40 mmol) and 5-Tributylstannyl-1,3-dimethyluracil **170** (0.45 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (inerted with Et<sub>3</sub>N, eluted with EtOAc/petroleum ether = 30:70) led to the desired product **182** as a white solid (26 mg, 0.11 mmol, 28%).

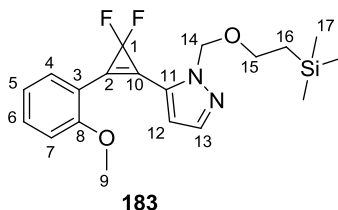
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 8.56 (s, 1H, H<sub>13</sub>), 8.08–8.03 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.61–7.50 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>), 3.46 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3.27 (s, 3H, H<sub>10</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 160.4 (C, C<sub>9</sub>), 150.7 (C, C<sub>11</sub>), 149.6 (CH, C<sub>13</sub>), 130.9 (CH, C<sub>6</sub>), 130.5 (2xCH, C<sub>4</sub>), 129.2 (2xCH, C<sub>5</sub>), 124.0 (C, C<sub>3</sub>), 117.6 (C, t, *J* = 11 Hz, C<sub>2</sub>), 115.3 (C, t, *J* = 9 Hz, C<sub>7</sub>), 101.3 (C, t, *J* = 269 Hz, C<sub>1</sub>), 97.9 (C, C<sub>8</sub>), 37.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 27.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>).

**IR (neat):** 3073, 2966, 1789, 1707, 1658, 1632, 1449, 1343, 1258, 1078, 975, 885.

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for  $C_{15}H_{12}F_2N_2O_2Na$ : 313.07591. Found: 313.07567.

**5-(3,3-Difluoro-2-(2-methoxyphenyl)cycloprop-1-en-1-yl)-1-((2-(trimethylsilyl) ethoxy) methyl)-1*H*-pyrazole (183)**



Prepared according to procedure C from cyclopropene **159** (0.37 mmol) and pyrazole **165** (0.42 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (inerted with  $Et_3N$ , eluted with  $Et_2O/Et_3N$ /petroleum ether = 23:2:75) led to the desired product **183** as a pale yellow oil (85 mg, 0.22 mmol, 62%).

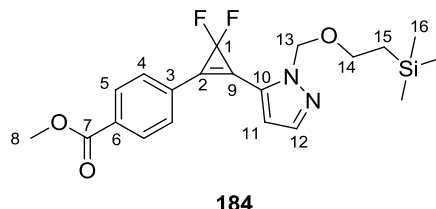
**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  7.68 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H,  $H_{13}$ ), 7.65 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H,  $H_4$ ), 7.47 (td<sub>app</sub>,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 1H,  $H_6$ ), 7.05 (t<sub>app</sub>,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $H_5$ ), 6.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $H_7$ ), 6.87 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H,  $H_{12}$ ), 5.66 (s, 2H,  $H_{14}$ ), 3.96 (s, 3H,  $H_9$ ), 3.68–3.59 (m, 2H,  $H_{15}$ ), 0.99–0.84 (m, 2H,  $H_{16}$ ), -0.04 (s, 9H,  $H_{17}$ ).

**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  158.8 (C,  $C_8$ ), 140.6 (CH,  $C_{13}$ ), 133.6 (CH,  $C_6$ ), 132.4 (CH,  $C_4$ ), 129.2 (C,  $C_{11}$ ), 121.0 (CH,  $C_5$ ), 118.9 (C, t,  $J = 11$  Hz,  $C_2$ ), 113.3 (C,  $C_3$ ), 111.8 (CH,  $C_{12}$ ), 111.3 (CH,  $C_7$ ), 110.3 (C, t,  $J = 11$  Hz,  $C_{10}$ ), 99.7 (C, t,  $J = 273$  Hz,  $C_1$ ), 78.7 (CH<sub>2</sub>,  $C_{14}$ ), 66.8 (CH<sub>2</sub>,  $C_{15}$ ), 55.6 (CH<sub>3</sub>,  $C_9$ ), 17.8 (CH<sub>2</sub>,  $C_{16}$ ), -1.5 (3xCH<sub>3</sub>,  $C_{17}$ ).

**IR (neat):** 2951, 1789, 1600, 1488, 1320, 1249, 1089, 1016, 835.

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for  $C_{19}H_{24}F_2N_2O_2SiNa$ : 401.14673. Found: 401.14703.

**Methyl 4-(3,3-difluoro-2-(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)cycloprop-1-en-1-yl)benzoate (184)**



Prepared according to procedure C from cyclopropene **160** (0.17 mmol) and pyrazole **165** (0.19 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (inerted with  $Et_3N$ , eluted with  $Et_2O/Et_3N$ /petroleum ether = 23:2:75) led to the desired product **184** as a white solid (61 mg, 0.15 mmol, 87%).

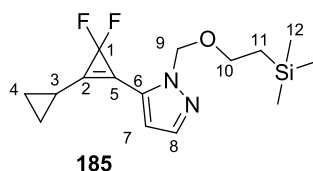
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.20–8.14 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 7.84–7.78 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 6.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 5.67 (s, 2H, H<sub>13</sub>), 3.95 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 3.73–3.51 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 0.97–0.84 (m, 2H, H<sub>15</sub>), -0.05 (s, 9H, H<sub>16</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 166.1 (C, C<sub>7</sub>), 140.7 (CH, C<sub>12</sub>), 132.5 (C, C<sub>6</sub>), 130.5 (2xCH, C<sub>5</sub>), 130.3 (2xCH, C<sub>4</sub>), 128.0 (C, C<sub>3</sub> ou C<sub>10</sub>), 127.7 (C, C<sub>3</sub> ou C<sub>10</sub>), 121.2 (C, t, *J* = 11 Hz, C<sub>2</sub>), 113.4 (C, t, *J* = 11 Hz, C<sub>9</sub>), 112.3 (CH, C<sub>11</sub>), 99.5 (C, t, *J* = 274 Hz, C<sub>1</sub>), 78.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 67.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>14</sub>), 52.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>15</sub>), -1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>16</sub>).

**IR (neat):** 2956, 2898, 1787, 1721, 1538, 1444, 1366, 1283, 1260, 1080, 1008, 925, 835.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SiNa: 429.14165. Found: 429.14142.

### 5-(3,3-Difluoro-[1,1'-bi(cyclopropan)]-1-en-2-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazole (**185**)



Prepared according to procedure **C** from cyclopropene **161** (0.46 mmol) and pyrazole **165** (0.50 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (inerted with Et<sub>3</sub>N, eluted with Et<sub>2</sub>O/Et<sub>3</sub>N/petroleum ether = 18:2:80) led to the desired product **185** as a clear, colorless oil (95 mg, 0.31 mmol, 66%).

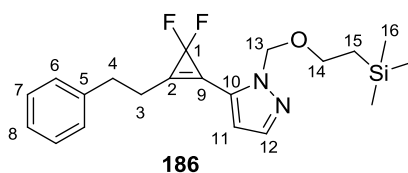
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.39 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 6.28 (broad, s, 1H, H<sub>7</sub>), 5.30 (s, 2H, H<sub>9</sub>), 3.60–3.50 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 1.51 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 0.84–0.73 (m, 4H, H<sub>4</sub>), 0.66–0.56 (m, 2H, H<sub>11</sub>), -0.13 (s, 9H, H<sub>12</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 140.0 (CH, C<sub>8</sub>), 129.7 (C, t, *J* = 10 Hz, C<sub>2</sub>), 127.7 (C, C<sub>6</sub>), 111.1 (C, t, *J* = 12 Hz, C<sub>5</sub>), 110.3 (CH, C<sub>7</sub>), 100.9 (C, t, *J* = 272 Hz, C<sub>1</sub>), 78.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 66.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 17.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 9.4 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 5.7 (CH, C<sub>3</sub>), -1.5 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>).

**IR (neat):** 2953, 1811, 1529, 1460, 1374, 1333, 1248, 1089, 1003, 914, 834.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OSiNa: 335.13617. Found: 335.13595.

### 5-(3,3-Difluoro-2-phenethylcycloprop-1-en-1-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazole (**186**)



Prepared according to procedure C from cyclopropene **162** (0.88 mmol) and pyrazole **165** (1.0 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (inerted with Et<sub>3</sub>N, eluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/petroleum ether = 2:98) led to the desired product **186** as a clear, colorless oil (101 mg, 0.45 mmol, 51%).

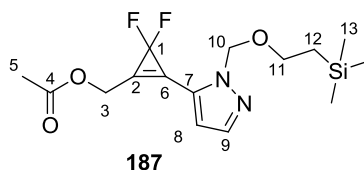
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.56 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 7.34–7.27 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 7.25–7.18 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>), 6.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 5.43 (s, 2H, H<sub>13</sub>), 3.70–3.41 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 3.18–2.65 (m, 4H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 0.91–0.83 (m, 2H, H<sub>15</sub>), -0.05 (s, 9H, H<sub>16</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 140.1 (CH, C<sub>12</sub>), 140.0 (C, C<sub>5</sub>), 128.8 (2xCH, C<sub>6</sub> ou C<sub>7</sub>), 128.4 (2xCH, C<sub>6</sub> ou C<sub>7</sub>), 127.4 (C, C<sub>10</sub>), 126.8 (CH, C<sub>8</sub>), 126.1 (C, t, *J* = 11 Hz, C<sub>2</sub>), 115.6 (C, t, *J* = 11 Hz, C<sub>9</sub>), 110.9 (CH, C<sub>11</sub>), 101.1 (C, t, *J* = 273 Hz, C<sub>1</sub>), 78.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 66.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>14</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>15</sub>), -1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>16</sub>).

**IR (neat):** 3029, 2952, 1804, 1497, 1455, 1320, 1247, 1084, 1014, 925, 833.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OSiNa: 399.16747. Found: 399.16784.

**(3,3-Difluoro-2-(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)cycloprop-1-en-1-yl)methyl acetate (187)**



Prepared according to procedure C from cyclopropene **163** (0.50 mmol) and pyrazole **165** (0.53 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (inerted with Et<sub>3</sub>N, eluted with Et<sub>2</sub>O/Et<sub>3</sub>N/petroleum ether = 23:2:75) led to the desired product **187** as a clear, colorless oil (102 mg, 0.293 mmol, 59%).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.61 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 6.71 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.59 (s, 2H, H<sub>10</sub>), 5.18 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3.59–3.49 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 2.18 (s, 3H, H<sub>5</sub>), 0.93–0.81 (m, 2H, H<sub>12</sub>), -0.06 (s, 9H, H<sub>13</sub>).

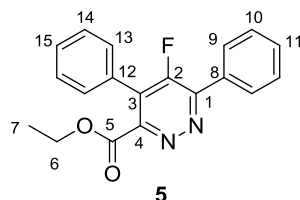
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 170.2 (C, C<sub>4</sub>), 140.2 (CH, C<sub>9</sub>), 126.6 (C, C<sub>7</sub>), 121.5 (C, t, *J* = 12 Hz, C<sub>2</sub>), 116.9 (C, t, *J* = 11 Hz, C<sub>6</sub>), 112.1 (CH, C<sub>8</sub>), 99.6 (C, t, *J* = 274 Hz, C<sub>1</sub>), 79.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 56.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), -1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>).

**IR (neat):** 2953, 2897, 1813, 1752, 1366, 1289, 1217, 1031, 925, 834.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SiNa: 367.12600. Found: 367.12592.

## Procedures for the [3+2] cycloaddition of disubstituted 3,3-difluorocyclopropenes

### Ethyl 5-fluoro-4,6-diphenylpyridazine-3-carboxylate



In a pressure vial, to a solution of cyclopropene **2** (100 mg, 0.44 mmol, 1.0 equiv) in dry DMF (0.8 mL) was added Et<sub>3</sub>N (95 μL, 0.69 mmol, 1.5 equiv), followed by a 87% w/w solution of ethyl diazoacetate in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (265 μL, 2.20 mmol, 5.0 equiv). The vial was sealed with a teflon-lined cap and stirred at 85 °C away from light for 100 h. The reaction mixture was allowed to cool down at rt, and then purified directly by flash chromatography over silica gel without previous concentration or aqueous work up (gradient of eluent, Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 15:85 to 30:70) to give the desired product **5** as a pale yellow solid (80 mg, 0.25 mmol, 57%).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.14–8.05 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 7.59–7.54 (m, 3H, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>), 7.54–7.49 (m, 3H, H<sub>13</sub>, H<sub>15</sub>), 7.47–7.40 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 164.2 (C, d, *J* = 3.0 Hz, C<sub>5</sub>), 157.41 (C, d, *J* = 277 Hz, C<sub>2</sub>), 153.64 (C, C<sub>4</sub>), 152.25 (C, d, *J* = 8 Hz, C<sub>1</sub>), 131.8 (C, d, *J* = 5 Hz, C<sub>8</sub>), 130.9 (CH, C<sub>11</sub>), 129.9 (CH, C<sub>15</sub>), 129.5 (2xCH, d, *J* = 5 Hz, C<sub>9</sub>), 129.1 (2xCH, d, *J* = 1 Hz, C<sub>10</sub>), 128.9 (2xCH, C<sub>13</sub> ou C<sub>14</sub>), 128.8 (2xCH, C<sub>13</sub> ou C<sub>14</sub>), 128.5 (C, C<sub>12</sub>), 127.6 (C, d, *J* = 12 Hz, C<sub>3</sub>), 62.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3059, 2981, 1737, 1580, 1407, 1291, 1254, 1176, 1015, 839.

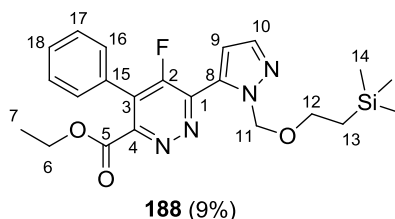
**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (relative intensity) = 51 (20), 77 (36), 104 (18), 120 (18), 127 (23), 147 (100), 209 (21), 220 (15), 250 (76), 278 (29), 293 (2), 322 (M<sup>+</sup>, 4).

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na: 345.10098. Found: 345.10090.

### Ethyl 5-fluoro-4-phenyl-6-(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyridazine-3-carboxylate (**188**) and

**Ethyl 5-fluoro-6-phenyl-4-(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyridazine-3-carboxylate (**188'**)**

In a pressure vial, to a solution of cyclopropene **175** (70 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) in dry DMF (0.4 mL) was added Et<sub>3</sub>N (45  $\mu$ L, 0.32 mmol, 1.6 equiv), followed by a 87% w/w solution of ethyl diazoacetate in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (125  $\mu$ L, 1.0 mmol, 5.0 equiv). The vial was sealed with a teflon-lined cap and stirred at 85 °C away from light for 156 h. The reaction mixture was allowed to cool down at rt, and then purified directly by flash chromatography over silica gel without previous concentration or aqueous work up (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 30:70) to give a mixture of **188** and **188'** in a 66:44 ratio in favor of **188** (12 mg, 0.026 mmol, 13% combined yield). As the two sets of signals in <sup>1</sup>H NMR are very well differentiated, we proposed here independent descriptions for **188** and **188'** even though these compounds were obtained as a mixture. However, the <sup>13</sup>C NMR of the mixture was significantly messier, and only the set of signals corresponding to the major regioisomere **188** could be unequivocally attributed. Therefore, the <sup>13</sup>C analysis for **188'** is not proposed here. The reported IR and HRMS spectrum are the ones of the mixture.



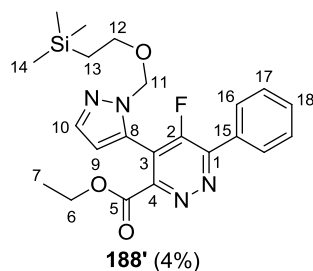
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.70 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7.54–7.48 (m, 3H, H<sub>17</sub> et H<sub>18</sub>), 7.44–7.35 (m, 2H, H<sub>16</sub>), 6.94 (dd,  $J$  = 4.3, 1.9 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 5.41 (s, 2H, H<sub>11</sub>), 4.28 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 3.58–3.51 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 1.15 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>), 0.83–0.78 (m, 2H, H<sub>13</sub>), -0.12 (s, 9H, H<sub>14</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  163.9 (C, d,  $J$  = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 156.2 (C, d,  $J$  = 279 Hz, C<sub>2</sub>), 152.3 (C, C<sub>4</sub>), 144.9 (C,  $J$  = 8 Hz, C<sub>1</sub>), 139.5 (CH, C<sub>10</sub>), 132.0 (C, d,  $J$  = 5 Hz, C<sub>8</sub>), 130.1 (CH, C<sub>18</sub>), 129.1 (1xC, 2xCH, C<sub>15</sub>, C<sub>16</sub> ou C<sub>17</sub>), 128.9 (2xCH, C<sub>16</sub> ou C<sub>17</sub>), 127.6 (C, d,  $J$  = 12 Hz, C<sub>3</sub>), 112.2 (CH, d,  $J$  = 9 Hz, C<sub>9</sub>), 80.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 66.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 62.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), -1.4 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>14</sub>).

**IR (neat):** 2953, 1735, 1633, 1445, 1245, 1085, 1020, 927, 834.

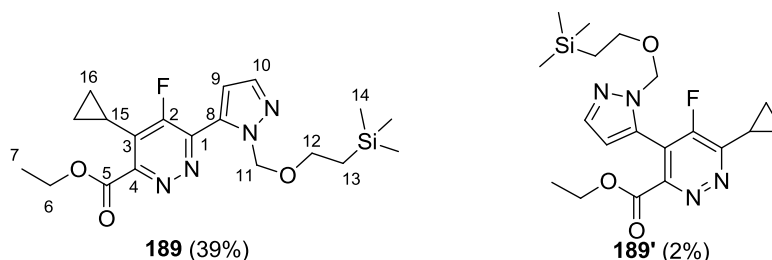
**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>SiNa: 465.17287. Found: 465.17250.





**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.14–8.06 (m, 2H, H<sub>16</sub>), 7.65 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7.59–7.54 (m, 3H, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>), 6.47 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 5.41 (s, 2H, H<sub>11</sub>), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 3.51–3.44 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H<sub>7</sub>), 0.79–0.74 (m, 2H, H<sub>13</sub>), -0.08 (s, 9H, H<sub>14</sub>).

**Ethyl 4-cyclopropyl-5-fluoro-6-(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyridazine-3-carboxylate (**189**) and Ethyl 6-cyclopropyl-5-fluoro-4-(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyridazine-3-carboxylate (**189'**)**



In a pressure vial, to a solution of cyclopropene **185** (75 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv) in dry DMF (0.5 mL) was added Et<sub>3</sub>N (50 μL, 0.36 mmol, 1.5 equiv), followed by a 87% w/w solution of ethyl diazoacetate in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (145 μL, 1.20 mmol, 5.0 equiv). The vial was sealed with a teflon-lined cap and stirred at 100 °C away from light for 66 h. The reaction mixture was allowed to cool down at rt, and then purified directly by flash chromatography over silica gel without previous concentration or aqueous work up (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 40:60) to give a mixture of **189** and **189'** in a 95:5 ratio in favor of **189** (40 mg, 0.098 mmol, 41% combined yield). As the two sets of signals in <sup>1</sup>H NMR are not well differentiated, only the major regioisomere **189** is described. The reported IR and HRMS spectrum are the ones of the mixture.

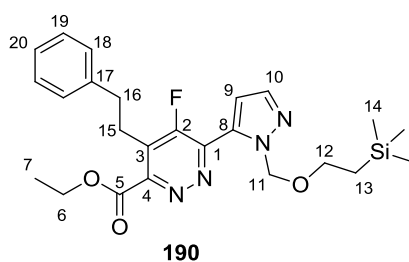
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.66 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 6.86 (dd, *J* = 4.2, 1.9 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 6.04 (s, 2H, H<sub>11</sub>), 4.53 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 3.56–3.36 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 2.16 (tt, *J* = 8.7, 5.6 Hz, 1H, H<sub>15</sub>), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>), 1.20–1.11 (m, 2H, H<sub>16</sub>), 1.08–1.01 (m, 2H, H<sub>16</sub>), 0.80–0.72 (m, 2H, H<sub>13</sub>), -0.14 (s, 9H, H<sub>14</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 164.3 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 158.2 (C, d, *J* = 278 Hz, C<sub>2</sub>), 155.6 (C, d, *J* = 2 Hz, C<sub>4</sub>), 144.2 (C, d, *J* = 8 Hz, C<sub>1</sub>), 139.4 (CH, C<sub>10</sub>), 132.0 (C, d, *J* = 4 Hz, C<sub>8</sub>), 130.1 (C, d, *J* = 8 Hz, C<sub>3</sub>), 111.9 (CH, d, *J* = 9 Hz, C<sub>9</sub>), 80.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 66.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 62.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 17.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 8.1 (CH, d, *J* = 2 Hz, C<sub>15</sub>), 7.8 (2xCH<sub>2</sub>, d, *J* = 4 Hz, C<sub>16</sub>), -1.5 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>14</sub>).

**IR (neat):** 2986, 2957, 2902, 1723, 1582, 459, 1391, 1302, 1242, 1196, 1072, 1028, 923, 833.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>SiNa: 429.17287. Found: 429.17270.

**Ethyl 5-fluoro-4-phenethyl-6-(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)pyridazine-3-carboxylate (190)**



In a pressure vial, to a solution of cyclopropene **186** (150 mg, 0.52 mmol, 1.0 equiv) in dry DMF (1 mL) was added Et<sub>3</sub>N (110 μL, 0.78 mmol, 1.5 equiv), followed by a 87% w/w solution of ethyl diazoacetate in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (320 μL, 2.6 mmol, 5.0 equiv). The vial was sealed with a teflon-lined cap and stirred at 100 °C away from light for 48 h. The reaction mixture was allowed to cool down at rt, and then purified directly by flash chromatography over silica gel without previous concentration or aqueous work up (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 40:60) to give the desired product **190** as a pale yellow oil (55 mg, 0.12 mmol, 22%).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7.33–7.26 (m, 2H, H<sub>19</sub>), 7.25–7.14 (m, 3H, H<sub>18</sub>, H<sub>20</sub>), 6.86 (dd, *J* = 4.3, 1.9 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 6.10 (s, 2H, H<sub>11</sub>), 4.51 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 3.54–3.44 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 3.34–3.27 (m, 2H, H<sub>15</sub>), 2.99–2.92 (m, 2H, H<sub>16</sub>), 1.47 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>), 0.84–0.63 (m, 2H, H<sub>13</sub>), -0.13 (s, 9H, H<sub>14</sub>).

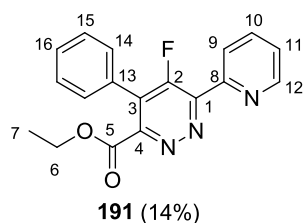
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 163.9 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 158.1 (C, d, *J* = 276 Hz, C<sub>2</sub>), 152.6 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>4</sub>), 144.1 (C, d, *J* = 8 Hz, C<sub>1</sub>), 139.9 (C, C<sub>17</sub>), 139.4 (CH, C<sub>10</sub>), 132.0 (C, d, *J* = 5 Hz, C<sub>8</sub>), 129.6 (C, d, *J* = 12 Hz, C<sub>3</sub>), 128.7 (2xCH, C<sub>18</sub> or C<sub>19</sub>), 128.6 (2xCH, C<sub>18</sub> or C<sub>19</sub>), 126.7 (CH, C<sub>20</sub>), 112.1 (CH, d, *J* = 9 Hz, C<sub>9</sub>), 80.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 66.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 62.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>16</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>, d, *J* = 3 Hz, C<sub>15</sub>), 17.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), -1.5 (3xCH<sub>3</sub>, C<sub>14</sub>).

**IR (neat):** 2929, 1720, 1616, 1455, 1366, 1246, 1093, 1020, 835.

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for  $C_{24}H_{31}FN_4O_3SiNa$ : 493.20417. Found: 493.20342.

**Ethyl 5-fluoro-4-phenyl-6-(pyridin-2-yl)pyridazine-3-carboxylate (191) and  
Ethyl 5-fluoro-6-phenyl-4-(pyridin-2-yl)pyridazine-3-carboxylate (191')**

In a pressure vial, to a solution of cyclopropene **187** (25 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv) in dry DMF (0.2 mL) was added  $Et_3N$  (23  $\mu$ L, 0.78 mmol, 1.5 equiv), followed by a 87% w/w solution of ethyl diazoacetate in  $CH_2Cl_2$  (66  $\mu$ L, 0.55 mmol, 5.0 equiv). The vial was sealed with a teflon-lined cap and stirred at 100 °C away from light for 48 h. The reaction mixture was allowed to cool down at rt, and then purified directly by flash chromatography over silica gel without previous concentration or aqueous work up (gradient of eluant:  $Et_2O/CH_2Cl_2 = 5:95$  to  $10:90$ ) to give the desired products **191** (5 mg, 0.015 mmol, 14%) and **191'** (22 mg, 0.068 mmol, 62%).

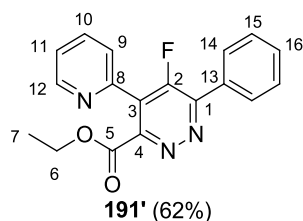


**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  8.81 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H,  $H_{12}$ ), 8.26 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $H_9$ ), 7.94 (td<sub>app</sub>,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H,  $H_{10}$ ), 7.53–7.42 (m, 6H,  $H_{11}, H_{14}, H_{15}, H_{16}$ ), 4.28 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $H_6$ ), 1.14 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $H_7$ ).

**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  164.2 (C, d,  $J = 3$  Hz,  $C_5$ ), 158.0 (C, d,  $J = 282$  Hz,  $C_2$ ), 154.8 (C,  $C_4$ ), 151.9 (C, d,  $J = 6$  Hz,  $C_1$ ), 151.5 (C, d,  $J = 6$  Hz,  $C_8$ ), 149.8 (CH,  $C_{12}$ ), 137.3 (CH,  $C_{10}$ ), 130.0 (CH,  $C_{16}$ ), 129.2 (2xCH, d,  $J = 1$  Hz,  $C_{14}$ ), 128.8 (2xCH,  $C_{15}$ ), 128.2 (2xC, d,  $J = 10$  Hz,  $C_3, C_{13}$ ), 125.0 (CH,  $C_9$  or  $C_{11}$ ), 124.9 (CH,  $C_9$  or  $C_{11}$ ), 62.7 ( $CH_2$ ,  $C_6$ ), 13.9 ( $CH_3$ ,  $C_7$ ).

**IR (neat):** 3058, 2981, 2927, 1736, 1570, 1472, 1403, 1294, 1261, 1181, 1094, 1017.

**HRMS (ESI+):**  $[M+Na]^+$  calculated for  $C_{18}H_{14}FN_3O_2SiNa$ : 346.09623. Found: 346.09583.



**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.73 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 8.12–8.03 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 7.87 (td<sub>app</sub>, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7.73 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 7.59–7.51 (m, 3H, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub>), 7.42 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.0 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

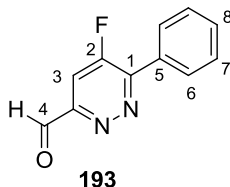
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 164.4 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 157.5 (C, d, *J* = 279 Hz, C<sub>2</sub>), 153.5 (C, C<sub>4</sub>), 152.6 (C, d, *J* = 8 Hz, C<sub>1</sub>), 150.0 (CH, C<sub>12</sub>), 148.1 (C, C<sub>8</sub>), 136.8 (CH, C<sub>10</sub>), 131.7 (C, d, *J* = 4 Hz, C<sub>13</sub>), 131.0 (CH, C<sub>16</sub>), 129.5 (2xCH, d, *J* = 5 Hz, C<sub>14</sub>), 128.9 (2xCH, C<sub>15</sub>), 125.9 (C, d, *J* = 11 Hz, C<sub>3</sub>), 125.7 (CH, d, *J* = 5 Hz, C<sub>9</sub>), 124.4 (CH, C<sub>11</sub>), 62.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 2983, 1743, 1584, 1516, 1467, 1398, 1304, 1260, 1182, 1113, 1092, 1019, 845.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SiNa: 346.09623. Found: 346.09564.

## Postfonctionnalization of 5-fluoropyridazines

### 5-Fluoro-6-phenylpyridazine-3-carbaldehyde (**193**)



At  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , to a solution of **8** (100 mg, 0.406 mmol, 1.0 equiv) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) was added a 1.0 M solution of DIBAL-H (0.80 mL, 0.80 mmol, 2.0 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The resulting solution was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 h. The reaction mixture was quenched at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  with an aqueous saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution, then allowed to warm up to rt and poured onto an aqueous saturated Rochelle salt solution. After stirring for 15 min, the aqueous phase was extracted three times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , the combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether = 40:60) led to the desired product **193** as a pale yellow solid (65 mg, 0.322 mmol, 79%).

**Mp** ( $^{\circ}\text{C}$ ): 89–90.

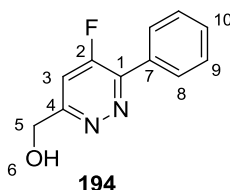
**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  10.42 (d,  $J = 3$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 8.16–8.09 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ), 7.80 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 7.61–7.54 (m, 3H,  $\text{H}_8$ ,  $\text{H}_9$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  191.0 (CH, d,  $J = 2$  Hz,  $\text{C}_5$ ), 161.0 (C, d,  $J = 281$  Hz,  $\text{C}_2$ ), 156.4 (C, d,  $J = 3$  Hz,  $\text{C}_4$ ), 153.7 (C, d,  $J = 6$  Hz,  $\text{C}_1$ ), 131.6 (CH,  $\text{C}_9$ ), 131.3 (C, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_6$ ), 129.7 (2xCH, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_7$ ), 129.1 (2xCH,  $\text{C}_8$ ), 111.3 (CH, d,  $J = 16$  Hz,  $\text{C}_3$ ).

**IR** (neat): 3064, 2925, 2872, 1707, 1582, 1451, 1407, 1383, 1352, 1205, 1131, 988, 908.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FN}_2\text{O}$ : 203.0615. Found: 203.0616.

### (5-Fluoro-6-phenylpyridazin-3-yl)methanol (**194**)



At  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , to a solution of **8** (100 mg, 0.406 mmol, 1.0 equiv) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) was added a 1.0 M solution of DIBAL-H (0.80 mL, 0.80 mmol, 2.0 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The resulting solution was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 h, allowed to warm up to rt over 1 h, and then

stirred at this temperature for 16 h. The reaction mixture was quenched with an aqueous saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution, then poured onto an aqueous saturated Rochelle salt solution. After stirring for 30 min, the aqueous phase was extracted three times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , the combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (diethyl ether/petroleum ether = 60:40 to 70:30) led to the desired product **194** as a pale orange oil (52 mg, 0.255 mmol, 63%).

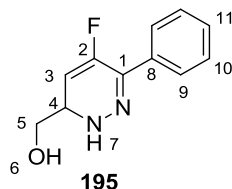
**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  8.01–7.91 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ), 7.56–7.47 (m, 3H,  $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_{10}$ ), 7.44 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 5.05 (s, 2H,  $\text{H}_5$ ), 3.67 (broad, s, 1H,  $\text{H}_6$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  164.1 (C, d,  $J$  = 4 Hz,  $\text{C}_4$ ), 161.1 (C, d,  $J$  = 279 Hz,  $\text{C}_2$ ), 151.1 (C, d,  $J$  = 7 Hz,  $\text{C}_1$ ), 131.9 (C, d,  $J$  = 4 Hz,  $\text{C}_7$ ), 130.5 (CH,  $\text{C}_{10}$ ), 129.1 (2xCH, d,  $J$  = 5 Hz,  $\text{C}_8$ ), 128.9 (2xCH,  $\text{C}_9$ ), 111.9 (CH, d,  $J$  = 15 Hz,  $\text{C}_3$ ), 63.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ).

**IR (neat):** 3421, 3198 (broad), 3021, 1601, 1541, 1421, 1381, 1355, 1320, 1229, 1127, 1080, 1034, 968.

**HRMS (ESI+):**  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FN}_2\text{O}$ : 205.0772. Found: 205.0773.

### (5-Fluoro-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-3-yl)methanol (**195**)



At  $-78$  °C, to a solution of **8** (100 mg, 0.406 mmol, 1.0 equiv) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) was added a 1.0 M solution of DIBAL-H (1.2 mL, 1.2 mmol, 3.0 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The resulting solution was stirred at  $-78$  °C for 1 h, then allowed to warm up to  $0$  °C, and stirred at this temperature for 2 h. The reaction mixture was quenched with an aqueous saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution, then poured onto an aqueous saturated Rochelle salt solution. After stirring for 0.5 h, the aqueous phase was extracted three times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , the combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether = 40:60) led to the desired product **195** as a pale yellow oil (44 mg, 0.21 mmol, 55%). Although partial degradation occurred before clean NMR spectra could be acquired, unequivocal attribution of the signals could be done by analysis of the correlation spectra. For the same reason, HRMS analysis of the compound could not be performed.

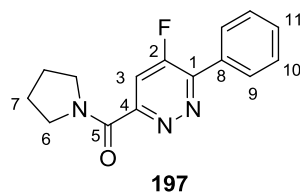
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.62–7.49 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 7.41–7.28 (m, 3H, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>), 5.32 (dd, *J* = 12.3, 5.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4.14 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.71 (dd, *J* = 11.2, 8.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.37 (dd, *J* = 11.2, 3.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 151.8 (C, d, *J* = 264 Hz, C<sub>2</sub>), 139.5 (C, d, *J* = 25 Hz, C<sub>1</sub>), 133.0 (C, d, *J* = 4 Hz, C<sub>8</sub>), 128.5 (CH, C<sub>11</sub>), 128.3 (2xCH, C<sub>10</sub>), 127.0 (2xCH, d, *J* = 4 Hz, C<sub>9</sub>), 101.2 (CH, d, *J* = 16 Hz, C<sub>3</sub>), 62.5 (CH<sub>2</sub>, d, *J* = 3 Hz, C<sub>5</sub>), 55.0 (CH, d, *J* = 6 Hz, C<sub>4</sub>).

**IR (neat):** 3313 (broad), 2925, 1664, 1497, 1446, 1372, 1263, 1202, 1145, 1039, 1018, 955, 915.

**HRMS (ESI+):** No peak found.

### (5-Fluoro-6-phenylpyridazin-3-yl)(pyrrolidin-1-yl)methanone (**197**)



At 0 °C, to a solution of pyrrolidine (20 μL, 0.24 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (0.5 mL) was added a 2.4 M solution of *n*-BuLi (93 μL, 0.22 mmol, 1.1 equiv) in hexanes. The reaction mixture was allowed to warm up to rt and stirred for 10 min, and then added to a –78 °C solution of **8** (50 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (0.5 mL). The solution instantly turned deep red. The solution was stirred at –78 °C for 10 min, and was then quenched at this temperature with an aqueous saturated NH<sub>4</sub>Cl solution. The mixture was then allowed to warm up to rt, and poured onto aqueous saturated NH<sub>4</sub>Cl. The aqueous phase was extracted three times with diethyl ether, the combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 50:50) led to the desired product **197** as a pale orange solid (29 mg, 0.107 mmol, 53%).

**Mp (°C):** 140–143.

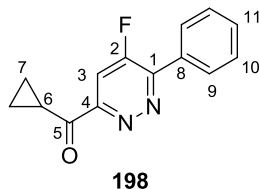
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 8.13–8.04 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 7.91 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.58–7.52 (m, 3H, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>), 4.09–4.02 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 3.80–3.71 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 2.06–1.93 (m, 4H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 162.5 (C, C<sub>5</sub>), 161.0 (C, d, *J* = 279 Hz, C<sub>2</sub>), 157.7 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>4</sub>), 152.0 (C, d, *J* = 3 Hz, C<sub>1</sub>), 131.8 (C, d, *J* = 5 Hz, C<sub>8</sub>), 131.0 (CH, C<sub>11</sub>), 129.4 (2xCH, d, *J* = 5 Hz, C<sub>9</sub>), 129.0 (2xCH, C<sub>10</sub>), 115.0 (CH, d, *J* = 16 Hz, C<sub>3</sub>), 49.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 47.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3054, 2978, 1615, 1589, 1537, 1444, 1401, 1338, 1265, 1186, 1134, 992.

**HRMS (ESI+):**  $[M+H]^+$  calculated for  $C_{15}H_{15}FN_3O$ : 272.1194. Found: 272.1197.

### Cyclopropyl(5-fluoro-6-phenylpyridazin-3-yl)methanone (**198**)



At  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , in an oven dried vial, to a solution of **8** (50 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1 mL) was added a 1.0 M solution of cyclopropylmagnesium bromide (0.275 mL, 0.275 mmol, 1.35 equiv) in 2-methyl-tetrahydrofuran. The solution instantly turned deep red. The solution was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 h, and was then quenched at this temperature with an aqueous saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution. The mixture was then allowed to warm up to rt, and poured onto aqueous saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The aqueous phase was extracted three times with diethyl ether, the combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether = 10:90) led to the desired product **198** as a pale yellow solid (35 mg, 0.144 mmol, 71%).

**Mp ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 126–128.

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  8.18–8.07 (m, 2H,  $\text{H}_9$ ), 7.89 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 7.62–7.53 (m, 3H,  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}_{11}$ ), 3.73 (tt,  $J = 7.9, 4.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 1.41–1.34 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ), 1.27–1.21 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ).

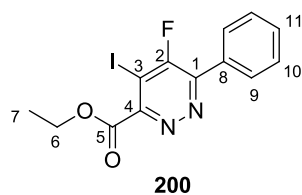
**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  199.0 (C, d,  $J = 1$  Hz,  $\text{C}_5$ ), 161.2 (C, d,  $J = 280$  Hz,  $\text{C}_2$ ), 157.0 (C, d,  $J = 3$  Hz,  $\text{C}_4$ ), 153.1 (C, d,  $J = 6$  Hz,  $\text{C}_1$ ), 131.6 (C, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_8$ ), 131.2 (CH,  $\text{C}_{11}$ ), 129.5 (2xCH, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_9$ ), 129.0 (2xCH,  $\text{C}_{10}$ ), 111.9 (CH, d,  $J = 16$  Hz,  $\text{C}_3$ ), 16.9 (CH,  $\text{C}_6$ ), 13.8 (2x $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ).

**IR (neat):** 3062, 2924, 1675, 1583, 1540, 1403, 1205, 1157, 1049, 1019, 927.

**HRMS (ESI+):**  $[M+H]^+$  calculated for  $C_{14}H_{12}FN_2O$ : 243.0928. Found: 243.0928.

### Ethyl 5-fluoro-4-iodo-6-phenylpyridazine-3-carboxylate (**200**)





At  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , to a solution of **8** (50 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1 mL) was added a 1.0 M solution of TMP-MgCl.LiCl (225  $\mu\text{L}$ , 0.225 mmol, 1.1 equiv) dropwise. The resulting solution was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 4 h, and a solution of  $\text{I}_2$  (61 mg, 0.245 mmol, 1.2 equiv) in THF (0.3 mL) was added dropwise. The resulting solution was allowed to slowly warm up to rt over 2 h, and then quenched with an aqueous saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution. An aqueous saturated  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  solution was added, and the aqueous phase was extracted four times with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}$ /petroleum ether = 15:85) led to the desired product **200** as a pale yellow solid (55 mg, 0.15 mmol, 73%).

**Mp** ( $^{\circ}\text{C}$ ): 92–93.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.14–7.83 (m, 2H,  $\text{H}_9$ ), 7.72–7.36 (m, 3H,  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}_{11}$ ), 4.56 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_6$ ), 1.48 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{H}_7$ ).

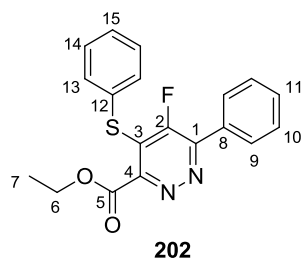
**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  163.7 (C, d,  $J = 2$  Hz,  $\text{C}_5$ ), 160.9 (d,  $J = 275$  Hz,  $\text{C}_2$ ), 157.0 (C,  $\text{C}_4$ ), 151.0 (d,  $J = 10$  Hz,  $\text{C}_1$ ), 131.3 (CH,  $\text{C}_{11}$ ), 130.8 (C, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_8$ ), 129.6 (2xCH, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_9$ ), 129.0 (2xCH,  $\text{C}_{10}$ ), 88.0 (d,  $J = 22$  Hz,  $\text{C}_3$ ), 63.3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_7$ ).

**IR** (neat): 3059, 2977, 2931, 1743, 1546, 1441, 1378, 1264, 1184, 1122, 1011, 863.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (relative intensity) = 77 (39), 104 (99), 144 (27), 173 (100), 300 (67), 328 (26), 372 ( $\text{M}^+$ , 4).

**HRMS** (ESI $^+$ ):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FIN}_2\text{O}_2\text{Na}$ : 394.9663. Found: 394.9665.

### Ethyl 5-fluoro-6-phenyl-4-(phenylthio)pyridazine-3-carboxylate (**202**)



At  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , to a solution of **8** (50 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1 mL) was added a 1.0 M solution of TMP-MgCl.LiCl (225  $\mu\text{L}$ , 0.225 mmol, 1.1 equiv) dropwise. The resulting solution was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 3.5 h, and a solution of [(benzenesulfonyl)sulfonyl]benzene

(66 mg, 0.26 mmol, 1.3 equiv) in THF (0.5 mL) was added dropwise. The resulting solution was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 min, then allowed to warm up to rt over 5 min, and immediately quenched with an aqueous saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution. The aqueous phase was extracted four times with  $\text{Et}_2\text{O}$ , the combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}$ /petroleum ether = 25:75) led to the desired product **202** as a pale yellow solid (68 mg, 0.19 mmol, 94%).

**Mp** ( $^{\circ}\text{C}$ ): 90–92.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.96–7.91 (m, 2H,  $\text{H}_9$ ), 7.55–7.45 (m, 5H,  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}_{11}$ ,  $\text{H}_{13}$ ), 7.41–7.28 (m, 3H,  $\text{H}_{14}$ ,  $\text{H}_{15}$ ), 4.44 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.43 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

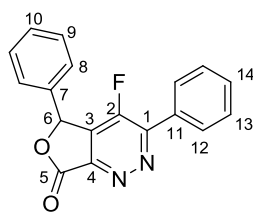
**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  163.7 (C, d,  $J = 3$  Hz,  $\text{C}_5$ ), 159.1 (C, d,  $J = 278$  Hz,  $\text{C}_2$ ), 153.4 (C,  $\text{C}_4$ ), 151.6 (C, d,  $J = 8$  Hz,  $\text{C}_1$ ), 132.5 (2xCH, d,  $J = 1$  Hz,  $\text{C}_{10}$ ), 131.4 (C, d,  $J = 4$  Hz,  $\text{C}_8$  ou  $\text{C}_{12}$ ), 131.3 (C, d,  $J = 3$  Hz,  $\text{C}_8$  ou  $\text{C}_{12}$ ), 131.0 (CH,  $\text{C}_{11}$ ), 129.7 (2xCH,  $\text{C}_{14}$ ), 129.5 (2xCH, d,  $J = 5$  Hz,  $\text{C}_9$ ), 129.1 (CH,  $\text{C}_{15}$ ), 128.9 (2xCH,  $\text{C}_{13}$ ), 127.7 (C, d,  $J = 12$  Hz,  $\text{C}_3$ ), 63.1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_7$ ).

**IR** (neat): 3054, 3000, 2911, 1718, 1539, 1475, 1388, 1320, 1254, 1222, 1145, 1022, 972.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (relative intensity) = 77 (34), 109 (15), 252 (9), 281 (100), 310 (40), 354 ( $\text{M}^+$ , 16).

**HRMS** (ESI+):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2\text{SNa}$ : 377.0730. Found: 377.0729.

#### 4-Fluoro-3,5-diphenylfuro[3,4-c]pyridazin-7(5H)-one (**203**)



**203**

At  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , to a solution of **8** (100 mg, 0.406 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (2 mL) was added a 1.0 M solution of TMP-MgCl.LiCl (0.49 mL, 0.49 mmol, 1.2 equiv) dropwise. The resulting solution was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 3 h, and neat benzaldehyde (54  $\mu\text{L}$ , 0.53 mmol, 1.3 equiv) was then added. The resulting solution was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 2 h, then slowly allowed to warm up to  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  over 1 h, and quenched at this temperature with an aqueous saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution. The aqueous phase was extracted four times with EtOAc, the combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo*. Purification by flash

column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 20:80) led to the desired product **203** as a white solid (25 mg, 0.082 mmol, 20%).

**Mp** (°C): 152–154.

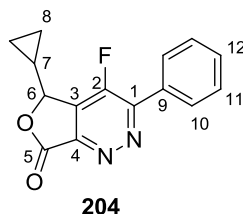
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.18–7.97 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 7.65–7.50 (m, 3H, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>), 7.47–7.41 (m, 3H, H<sub>8</sub>, H<sub>10</sub>), 7.39–7.32 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 6.71 (s, 1H, H<sub>6</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164.6 (C, C<sub>5</sub>), 155.3 (C, d, *J* = 288 Hz, C<sub>2</sub>), 152.9 (C, d, *J* = 4 Hz, C<sub>1</sub>), 149.7 (C, d, *J* = 1 Hz, C<sub>4</sub>), 132.7 (C, C<sub>7</sub>), 132.3 (C, d, *J* = 13 Hz, C<sub>3</sub>), 131.6 (CH, C<sub>14</sub>), 130.8 (C, d, *J* = 5 Hz, C<sub>11</sub>), 130.5 (CH, C<sub>10</sub>), 129.9 (2xCH, d, *J* = 5 Hz, C<sub>12</sub>), 129.6 (2xCH, C<sub>8</sub>), 129.1 (2xCH, C<sub>13</sub>), 126.9 (2xCH, C<sub>9</sub>), 78.4 (CH, d, *J* = 2 Hz, C<sub>6</sub>).

**IR** (neat): 2930, 2855, 1780, 1612, 1557, 1495, 1453, 1412, 1298, 1191, 1093, 1071, 1012, 973.

**HRMS** (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H: 307.08773. Found: 307.08755.

### 5-Cyclopropyl-4-fluoro-3-phenylfuro[3,4-c]pyridazin-7(5H)-one (**204**)



At –78 °C, to a solution of **8** (50 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1 mL) was added a 1.0 M solution of TMP-MgCl.LiCl (225 μL, 0.225 mmol, 1.0 equiv) dropwise. The resulting solution was stirred at –78 °C for 3.5 h, and neat cyclopropanecarboxaldehyde (20 μL, 0.26 mmol, 1.3 equiv) was then added. The resulting solution was stirred at –78 °C for 1 h, then slowly allowed to warm up to –50 °C over 2 h, then to rt over 5 min, and immediately quenched with an aqueous saturated NH<sub>4</sub>Cl solution. The aqueous phase was extracted four times with EtOAc, the combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel with a gradient of eluent (Et<sub>2</sub>O/petroleum ether = 30:70 to 60:40) led to the desired product **204** as a white solid (32 mg, 0.118 mmol, 58%).

**Mp** (°C): 172–174.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.16–8.03 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 7.67–7.48 (m, 3H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>), 5.11 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1.26 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 0.98–0.67 (m, 4H, H<sub>8</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 164.5 (C, d, *J* = 1 Hz, C<sub>5</sub>), 155.5 (C, d, *J* = 287 Hz, C<sub>2</sub>), 152.8 (C, d, *J* = 4 Hz, C<sub>1</sub>), 150.4 (C, d, *J* = 2 Hz, C<sub>4</sub>), 132.1 (C, d, *J* = 14 Hz, C<sub>3</sub>), 131.6 (CH,

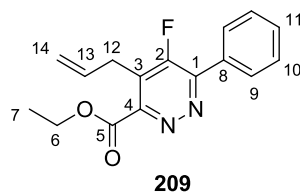
C<sub>12</sub>), 131.0 (C, d,  $J = 5$  Hz, C<sub>9</sub>), 129.9 (2xCH, d,  $J = 5$  Hz, C<sub>10</sub>), 129.2 (2xCH, C<sub>11</sub>), 81.4 (CH, d,  $J = 2$  Hz, C<sub>6</sub>), 13.7 (CH, C<sub>7</sub>), 4.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 2.9 (CH<sub>2</sub>, d,  $J = 2$  Hz, C<sub>8</sub>).

**IR (neat):** 3076, 2929, 1783, 1614, 1417, 1310, 1225, 1175, 1101, 951, 868.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (relative intensity) = 77 (60), 104 (19), 144 (24), 186 (11), 214 (7), 229 (11), 242 (14), 270 (M<sup>+</sup>, 100).

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 271.0877. Found: 271.0879.

### Ethyl 4-allyl-5-fluoro-6-phenylpyridazine-3-carboxylate (**209**)



At  $-78$  °C, to a solution of **8** (50 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1 mL) was added a 1.0 M solution of TMP-MgCl.LiCl (225  $\mu$ L, 0.225 mmol, 1.1 equiv) dropwise. The resulting solution was stirred at  $-78$  °C for 3.5 h, a 1.0 M solution of CuCN.2LiCl (0.26 mL, 0.26 mmol 1.3 equiv) in THF was then added dropwise at  $-78$  °C. The resulting solution was stirred at  $-78$  °C for 30 min, then allowed to warm up to  $-40$  °C over 1 h. Neat allyl bromide (23  $\mu$ L, 0.264 mmol, 1.3 equiv) was added, the resulting solution was allowed to warm up to rt over 2 h, and then quenched with an aqueous saturated NH<sub>4</sub>Cl solution. The aqueous phase was extracted four times with EtOAc, the combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O /petroleum ether = 25:75) led to the desired product **209** as a pale yellow solid (55 mg, 0.192 mmol, 95%).

**Mp** (°C): 48–52.

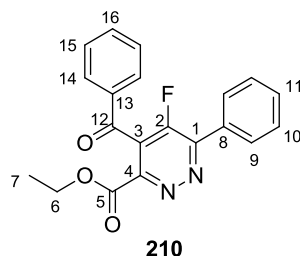
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  8.12–8.05 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 7.58–7.52 (m, 3H, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>), 5.96 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 5.19–5.08 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 4.53 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 3.80 (dq<sub>app</sub>,  $J = 6.3, 1.5$  Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 1.48 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  164.3 (C, d,  $J = 3$  Hz, C<sub>5</sub>), 159.4 (C, d,  $J = 276$  Hz, C<sub>2</sub>), 152.7 (C, C<sub>4</sub>), 151.6 (C, d,  $J = 8$  Hz, C<sub>1</sub>), 132.8 (CH, C<sub>13</sub>), 131.8 (C, d,  $J = 5$  Hz, C<sub>8</sub>), 130.9 (CH, C<sub>11</sub>), 129.5 (2xCH, d,  $J = 5$  Hz, C<sub>9</sub>), 128.9 (2xCH, C<sub>10</sub>), 127.7 (C, d,  $J = 13$  Hz, C<sub>3</sub>), 118.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>14</sub>), 62.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>, d,  $J = 4$  Hz, C<sub>12</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3064, 2982, 1724, 1639, 1581, 1407, 1258, 1102, 1020, 923.

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 287.1190. Found: 287.1192.

### Ethyl 4-benzoyl-5-fluoro-6-phenylpyridazine-3-carboxylate (**210**)



At  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , to a solution of **8** (400 mg, 1.62 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (8 mL) was added a 1.0 M solution of TMP-MgCl.LiCl (2.0 mL, 2.0 mmol, 1.2 equiv) dropwise. The resulting solution was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 3.5 h, a 1.0 M solution of CuCN.2LiCl (2.1 mL, 2.1 mmol, 1.3 equiv) in THF was then added dropwise at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , the resulting solution was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 0.5 h, then allowed to warm up to  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  over 1 h. Neat benzoyl chloride (0.245 mL, 2.11 mmol, 1.3 equiv) was added, the resulting solution was allowed to warm up to rt over 30 min, stirred at rt for 1 h, and then quenched with an aqueous saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution. The aqueous phase was extracted four times with  $\text{Et}_2\text{O}$ , the combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}$ /petroleum ether = 35:65) led to the desired product **210** as a pale yellow solid (480 mg, 1.37 mmol, 84%).

**Mp** ( $^{\circ}\text{C}$ ): 140–141.

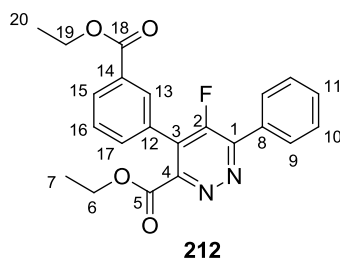
**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.18–8.10 (m, 2H,  $\text{H}_9$ ), 7.85–7.80 (m, 2H,  $\text{H}_{14}$ ), 7.67 (m, 1H,  $\text{H}_{16}$ ), 7.60–7.49 (m, 5H,  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}_{11}$ ,  $\text{H}_{15}$ ), 4.39 (q,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_6$ ), 1.30 (t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{H}_7$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  188.2 (C, d,  $J = 2\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_{12}$ ), 162.7 (C, d,  $J = 3\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_5$ ), 157.1 (C, d,  $J = 279\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_2$ ), 152.9 (C, d,  $J = 6\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_1$ ), 149.2 (C,  $\text{C}_4$ ), 135.8 (C,  $\text{C}_{13}$ ), 134.9 (CH,  $\text{C}_{16}$ ), 131.7 (CH,  $\text{C}_{11}$ ), 131.0 (C, d,  $J = 5\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_8$ ), 129.7 (2xCH, d,  $J = 6\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_9$ ), 129.3 (2xCH,  $\text{C}_{10}$ ), 129.2 (4xCH,  $\text{C}_{14}$ ,  $\text{C}_{15}$ ), 128.2 (C, d,  $J = 16\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_3$ ), 63.4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_7$ ).

**IR** (neat): 3069, 2976, 1715, 1682, 1597, 1453, 1393, 1316, 1284, 1260, 1220, 1026, 958.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_3$ : 351.1139. Found: 351.1139.

### Ethyl 4-(3-(ethoxycarbonyl)phenyl)-5-fluoro-6-phenylpyridazine-3-carboxylate (**212**)



At  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , to a solution of **8** (100 mg, 0.203 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (2 mL) was added a 1.0 M solution of TMP-MgCl.LiCl (0.5 mL, 0.5 mmol, 1.2 equiv) dropwise. The resulting solution was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 3.5 h, a 1.0 M solution of  $\text{ZnCl}_2$  (0.53 mL, 0.53 mmol, 1.3 equiv) in THF was then added dropwise at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , the resulting solution was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 min, then allowed to warm up to  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  over 2 h. A solution of  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (12 mg, 0.0209 mmol, 5 mol %) and tri(2-furyl)phosphine (9.5 mg, 0.0409 mmol, 10 mol %) in THF (1 mL) was then added dropwise at  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , followed by neat ethyl 3-iodobenzoate (100  $\mu\text{L}$ , 0.601 mmol, 1.5 equiv). The resulting solution was allowed to warm up to rt over 1 h, stirred for 17 h, and then quenched with an aqueous saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution. The aqueous phase was extracted four times with EtOAc, the combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel ( $\text{Et}_2\text{O}$ /petroleum ether = 30:70) led to the desired product **212** as a pale yellow oil (65 mg, 0.165 mmol, 41% yield).

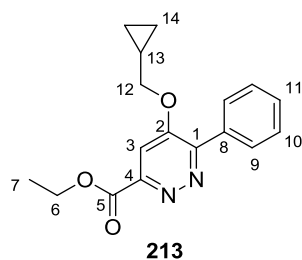
**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  8.20 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 8.13–8.08 (m, 3H,  $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_{15}$ ), 7.63–7.59 (m, 2H,  $\text{H}_{16}$ ,  $\text{H}_{17}$ ), 7.59–7.54 (m, 3H,  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}_{11}$ ), 4.41 (q,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_{19}$ ), 4.31 (q,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_6$ ), 1.40 (t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{H}_{20}$ ), 1.21 (t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{H}_7$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  165.8 (C,  $\text{C}_{18}$ ), 163.9 (C, d,  $J = 3\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_5$ ), 157.5 (C, d,  $J = 278\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_2$ ), 153.0 (C,  $\text{C}_4$ ), 152.4 (C, d,  $J = 8\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_1$ ), 133.4 (CH,  $\text{C}_{17}$ ), 131.6 (C, d,  $J = 5\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_8$ ), 131.3 (C,  $\text{C}_{12}$ ), 131.1 (CH,  $\text{C}_{15}$  or  $\text{C}_{16}$ ), 131.0 (CH,  $\text{C}_{15}$  or  $\text{C}_{16}$ ), 130.3 (CH, d,  $J = 1\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_{13}$ ), 129.6 (2xCH, d,  $J = 5\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_9$ ), 129.02 (2xCH,  $\text{C}_{10}$ ), 129.00 (CH,  $\text{C}_{11}$ ), 128.8 (C,  $\text{C}_{14}$ ), 127.0 (C, d,  $J = 12\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_3$ ), 62.8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ), 61.6 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{19}$ ), 14.4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{20}$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_7$ ).

**IR (neat):** 3063, 2981, 1718, 1579, 1401, 1299, 1249, 1176, 1112, 1023.

**HRMS (ESI $^+$ ):**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4\text{Na}$ : 417.1221. Found: 417.1219.

### Ethyl 5-(cyclopropylmethoxy)-6-phenylpyridazine-3-carboxylate (**213**)



To a solution of **8** (50 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) in dry MeCN (220  $\mu$ L) was added neat anhydrous TFA (15  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 equiv), followed by cyclopropyl carbinol (13  $\mu$ L, 0.23 mmol, 1.1 equiv). The resulting solution was stirred at rt for 80 h. An aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution was added, and the aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/petroleum ether = 20:80) led to the desired product **213** as a yellow solid (36 mg, 0.12 mmol, 59%).

**Mp** (°C): 106–108.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8.15–8.06 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 7.64 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.55–7.41 (m, 3H, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>), 4.54 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 4.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 1.49 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>), 1.33 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 0.82–0.66 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 0.46–0.38 (m, 2H, H<sub>14</sub>).

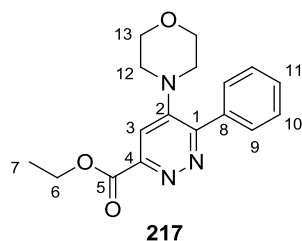
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  164.8 (C, C<sub>5</sub>), 156.3 (C, C<sub>2</sub>), 154.0 (C, C<sub>4</sub>), 151.1 (C, C<sub>1</sub>), 134.0 (C, C<sub>8</sub>), 130.0 (3xCH, C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>), 128.3 (2xCH, C<sub>10</sub>), 109.2 (CH, C<sub>3</sub>), 73.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 62.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 9.7 (CH, C<sub>13</sub>), 3.6 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>14</sub>).

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (relative intensity) = 55 (100), 68 (24), 104 (21), 199 (7), 226 (31), 254 (6), 269 (4), 298 (M<sup>+</sup>, 2).

**IR (neat):** 3070, 2989, 2922, 1737, 1559, 1378, 1240, 1107, 1022, 964.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na: 321.1210. Found: 321.1207.

### Ethyl 5-(morpholin-4-yl)-6-phenylpyridazine-3-carboxylate (**217**)



To a solution of **8** (50 mg, 0.203 mmol, 1.0 equiv) in dry MeCN (0.2 mL) was added neat morpholine (36  $\mu$ L, 0.41 mmol, 2.0 equiv). The resulting solution was stirred under argon for 4 h, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel

(EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 20:80) led to the desired product **217** as a pale yellow sticky solid (63 mg, 0.201 mmol, 99%).

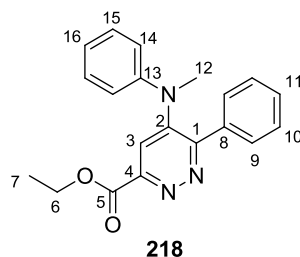
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.91 – 7.86 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 7.56 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.50–7.36 (m, 3H, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>), 4.49 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 3.65 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H, H<sub>13</sub>), 3.97 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H, H<sub>12</sub>), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 164.9 (C, C<sub>5</sub>), 155.3 (C, C<sub>1</sub>), 150.2 (C, C<sub>4</sub>), 148.9 (C, C<sub>2</sub>), 137.2 (C, C<sub>8</sub>), 129.8 (CH, C<sub>11</sub>), 128.8 (2xCH, C<sub>9</sub>), 128.1 (2xCH, C<sub>10</sub>), 113.9 (CH, C<sub>3</sub>), 66.0 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 62.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 49.3 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 2963, 2854, 1718, 1564, 1245, 1111, 1009, 982.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na: 336,1319. Found: 336,1316.

### Ethyl 5-(methyl(phenyl)amino)-6-phenylpyridazine-3-carboxylate (**218**)



In a pressure vial, to a solution of **8** (50 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) in dry MeCN (1.5 mL) was added *N*-methylaniline (44 μL, 0.40 mmol, 2.0 equiv). The vial was sealed with a teflon-lined cap and heated at 100 °C for 14 h in a pre-equilibrated oil bath. The reaction mixture was allowed to cool down to rt, an aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution was added, and the aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 15:85) led to the desired product **218** as a yellow solid (64 mg, 0.192 mmol, 95%).

**Mp (°C):** 130–131.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.87 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.65–7.55 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 7.28–7.23 (m, 3H, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>), 7.17–7.09 (m, 2H, H<sub>15</sub>), 6.94 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 6.90–6.81 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 4.53 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 3.18 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 1.47 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 164.9 (C, C<sub>5</sub>), 156.9 (C, C<sub>1</sub>), 150.2 (C, C<sub>4</sub>), 147.0 (C, C<sub>2</sub>), 146.5 (C, C<sub>13</sub>), 136.7 (C, C<sub>8</sub>), 129.5 (2xCH, C<sub>15</sub>), 129.1 (CH, C<sub>11</sub>), 128.5 (2xCH, C<sub>9</sub>), 128.2



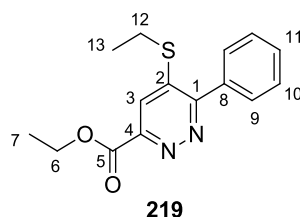
(2xCH, C<sub>10</sub>), 124.0 (CH, C<sub>16</sub>), 121.8 (2xCH, C<sub>14</sub>), 118.2 (CH, C<sub>3</sub>), 62.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 40.9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3063, 2956, 2933, 1746, 1714, 1558, 1492, 1396, 1381, 1263, 1225, 1107, 1006, 846.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (relative intensity) = 77 (88), 89 (51), 116 (47), 131 (46), 143 (52), 157 (81), 180 (25), 207 (10), 246 (13), 261 (100), 333 (M<sup>+</sup>, 350).

**HRMS (ESI+):** [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 334.1550. Found: 334.1551.

### Ethyl 5-(ethylthio)-6-phenylpyridazine-3-carboxylate (**219**)



In a pressure vial, to **8** (50 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) and sodium ethanethiolate (90% w/w, 24 mg, 0.26 mmol, 1.3 equiv) was added dry MeCN (0.2 mL). The vial was sealed with a teflon-lined cap, and the resulting suspension was stirred at 100 °C for 3 h. The reaction mixture was allowed to cool down to rt, an aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution was added, and the aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 15:85) led to the desired product **219** as a white solid (45 mg, 0.16 mmol, 77%).

**Mp** (°C): 84–86.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7.96 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.77–7.65 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 7.55–7.47 (m, 3H, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>), 4.56 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 3.01 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 1.49 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>), 1.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H<sub>13</sub>).

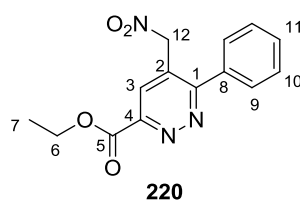
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 164.6 (C, C<sub>5</sub>), 160.6 (C, C<sub>1</sub>), 149.0 (C, C<sub>4</sub>), 143.4 (C, C<sub>2</sub>), 135.7 (C, C<sub>8</sub>), 130.1 (CH, C<sub>11</sub>), 129.2 (2xCH, C<sub>9</sub>), 128.5 (2xCH, C<sub>10</sub>), 122.0 (CH, C<sub>3</sub>), 62.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 12.7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>).

**IR (neat):** 3066, 2961, 2926, 1721, 1548, 1445, 1373, 1334, 1229, 1109, 1003, 897.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (relative intensity) = 84 (100), 104 (58), 134 (13), 187 (33), 216 (50), 244 (15), 259 (3), 288 (M<sup>+</sup>, 5).

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SNa: 311.0825. Found: 311.0822.

### Ethyl 5-(nitromethyl)-6-phenylpyridazine-3-carboxylate (**220**)



In a pressure vial, to a solution of **8** (50 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) in dry DMSO (0.6 mL) was added nitromethane (33  $\mu$ L, 0.61 mmol, 3.0 equiv), followed by DBU (91  $\mu$ L, 0.61 mmol, 3.0 equiv). The solution immediately turned bright yellow. The vial was sealed with a teflon-lined cap and heated at 80  $^{\circ}$ C for 2 h. The reaction mixture was allowed to cool down to rt, an aqueous saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added, and the aqueous phase was extracted three times with EtOAc, then four times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 20:80) led to the desired product **220** as a yellow solid (35 mg, 0.122 mmol, 60% yield).

**Mp ( $^{\circ}$ C):** 152–153.

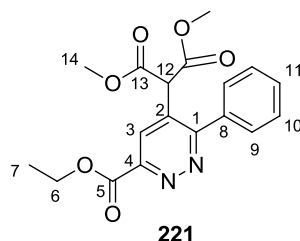
**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  8.32 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.64–7.45 (m, 5H, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>), 5.60 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 4.58 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.49 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  163.6 (C, C<sub>5</sub>), 163.1 (C, C<sub>1</sub>), 150.8 (C, C<sub>4</sub>), 134.6 (C, C<sub>2</sub>), 130.6 (CH, C<sub>11</sub>), 129.6 (CH, C<sub>3</sub>), 129.3 (4xCH, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>), 127.7 (C, C<sub>8</sub>), 75.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 63.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 3068, 2975, 1707, 1551, 1402, 1374, 1307, 1257, 1115, 1013.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ : 310.0798. Found: 310.0796.

### Dimethyl 2-(6-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpyridazin-4-yl)malonate (**221**)



In a pressure vial, to a solution of **8** (110 mg, 0.447 mmol, 1.0 equiv) in dry DMSO (1.1 mL) was added dimethyl malonate (0.15 mL, 1.31 mmol, 3.0 equiv), followed by DBU (200  $\mu$ L, 1.34 mmol, 3.0 equiv). The solution immediately turned bright orange. The vial was sealed with a teflon-lined cap and heated at 80  $^{\circ}$ C for 3 h. The reaction mixture was allowed to cool down to rt, an aqueous saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added, acidified to pH~4 with 1N HCl,

and the aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5:95) led to the desired product **221** as a bright yellow oil (141 mg, 0.394 mmol, 88% yield).

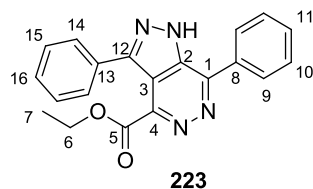
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 8.47 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.57–7.55 (m, 5H), H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>, 4.97 (s, 1H, H<sub>12</sub>), 4.58 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 3.78 (s, 6H, H<sub>14</sub>), 1.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 166.9 (2xC, C<sub>13</sub>), 164.1 (C, C<sub>5</sub>), 163.2 (C, C<sub>1</sub>), 150.5 (C, C<sub>4</sub>), 135.3 (C, C<sub>8</sub>), 131.7 (C, C<sub>2</sub>), 130.1 (CH, C<sub>11</sub>), 129.6 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub> or C<sub>10</sub>), 129.0 (2xCH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub> or C<sub>10</sub>), 128.9 (CH, C<sub>3</sub>), 62.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 53.8 (2xCH<sub>3</sub>, C<sub>14</sub>), 52.9 (CH, C<sub>12</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 2956, 1734, 1435, 1396, 1250, 1215, 1122, 1096, 1012.

**HRMS (ESI+):** [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na: 381,1057. Found: 381,1057.

### Ethyl 3,7-diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine-4-carboxylate (**223**)



In a pressure vial, to a solution of **210** (50 mg, 0.143 mmol, 1.0 equiv) in absolut ethanol (1 mL) was added neat hydrazine monohydrate (5 μL, 0.16 mmol, 1.1 equiv). The vial was sealed with a teflon-lined cap and heated at 80 °C for 4 h. The reaction mixture was allowed to cool down to rt, an aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution was added, and the aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 10:90) led to the desired product **223** as a pale yellow oil (36 mg, 0.105 mmol, 73% yield).

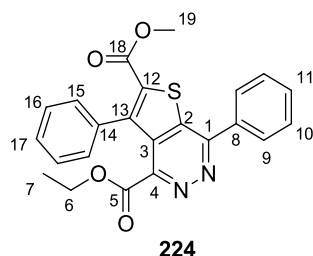
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 13.96 (broad, s, 1H, NH), 8.05 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 7.54–7.48 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 7.46–7.35 (m, 3H, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub>), 7.34–7.16 (m, 3H, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>), 3.98 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 164.5 (C, C<sub>5</sub>), 149.7 (C, C<sub>1</sub>), 147.3 (C, C<sub>4</sub>), 146.1 (C, C<sub>12</sub>), 137.7 (C, C<sub>2</sub>), 133.8 (C, C<sub>8</sub>), 131.8 (C, C<sub>13</sub>), 130.8 (CH, C<sub>11</sub>), 129.2 (CH, C<sub>16</sub>), 129.0 (2xCH, C<sub>10</sub>), 128.97 (2xCH, C<sub>9</sub> ou C<sub>14</sub>), 128.9 (2xCH, C<sub>9</sub> ou C<sub>14</sub>), 128.5 (2xCH, C<sub>15</sub>), 115.1 (C, C<sub>3</sub>), 62.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 13.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>).

**IR (neat):** 2984 (broad), 2852, 1435, 1586, 1543, 1460, 1364, 1264, 1224, 1158, 1115, 1073, 1035, 1005, 908.

**HRMS (ESI+):**  $[M+H]^+$  calculated for  $C_{20}H_{16}N_4O_2H$ : 345.13460. Found: 345.13438.

#### 4-Ethyl 2-methyl 3,7-diphenylthieno[2,3-d]pyridazine-2,4-dicarboxylate (**224**)



In a pressure vial, to a solution of **210** (100 mg, 0.285 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (2 mL) was added  $Et_3N$  (0.10 mL, 0.72 mmol, 2.5 equiv), followed by methyl thioglycolate (35  $\mu$ L, 0.39 mmol, 1.4 equiv). The vial was sealed with a teflon-lined cap and heated at 80 °C for 6 h. The reaction mixture was allowed to cool down to rt, an aqueous saturated  $NaHCO_3$  solution was added, and the aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic phases were dried over  $Na_2SO_4$ , and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel ( $Et_2O$ /petroleum ether = 40:60) led to the desired product **224** as a pale yellow solid (118 mg, 0.282 mmol, 99% yield).

**Mp (°C):** 155–158.

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  8.16–8.08 (m, 2H,  $H_9$ ), 7.69–7.57 (m, 3H,  $H_{10}$ ,  $H_{11}$ ), 7.52–7.47 (m, 3H,  $H_{15}$ ,  $H_{17}$ ), 7.39–7.32 (m, 2H,  $H_{16}$ ), 3.80 (s, 3H,  $H_{19}$ ), 3.72 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $H_6$ ), 1.15 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $H_7$ ).

**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  164.4 (C,  $C_5$ ), 161.4 (C,  $C_{18}$ ), 156.8 (C,  $C_1$ ), 149.8 (C,  $C_{13}$ ), 142.6 (C,  $C_{12}$ ), 138.7 (C,  $C_4$ ), 135.9 (C,  $C_2$ ), 135.7 (C,  $C_8$ ), 133.7 (C,  $C_3$ ), 132.5 (C,  $C_{14}$ ), 131.1 (CH,  $C_{11}$ ), 129.6 (2xCH,  $C_{15}$ ), 129.4 (2xCH,  $C_{10}$ ), 129.1 (CH,  $C_{17}$ ), 128.8 (2xCH,  $C_9$ ), 128.1 (2xCH,  $C_{16}$ ), 62.6 ( $CH_2$ ,  $C_6$ ), 53.1 ( $CH_3$ ,  $C_{19}$ ), 13.8 ( $CH_3$ ,  $C_7$ ).

**IR (neat):** 3058, 2958, 1730, 1542, 1483, 1445, 1431, 384, 1268, 1204, 1144, 1079, 955.

**HRMS (ESI+):**  $[M+H]^+$  calculated for  $C_{23}H_{18}N_2O_4SH$ : 419.10600. Found: 419.10538.

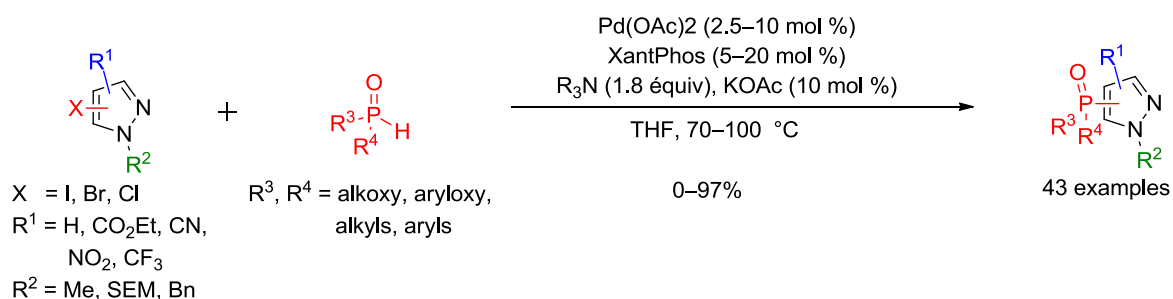


# **Conclusion Générale**



Dans le cadre de nos travaux, nous avons développés des voies de synthèses permettant d'accéder à deux familles d'hétérocycles aromatiques: les pyrazoles phosphonylés, et les 5-fluoropyridazines.

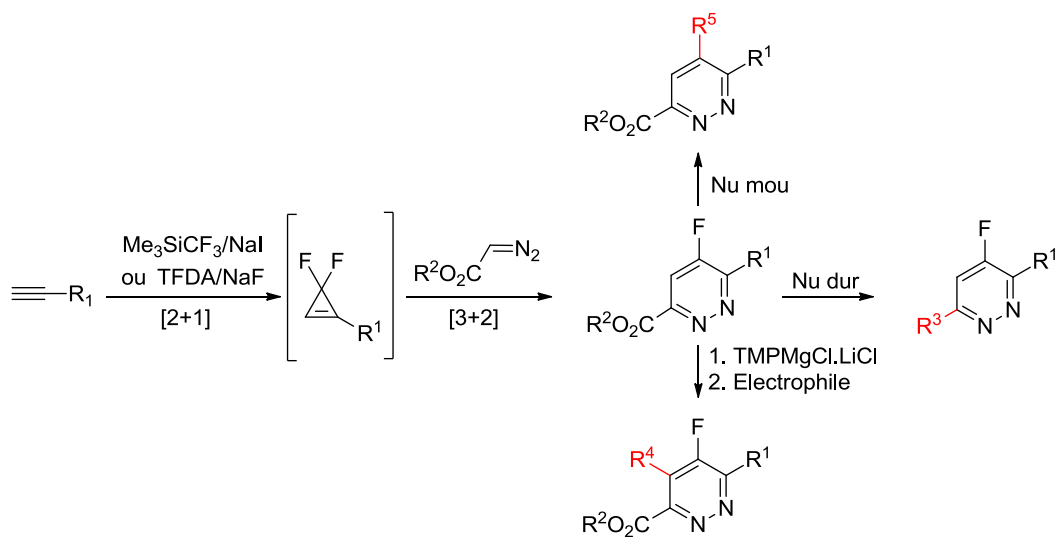
La synthèse des pyrazoles phosphonylés a été réalisée en utilisant un couplage croisé pallado-catalysé de type Hirao, et nous avons démontré qu'un système catalytique unique à base de Pd(OAc)<sub>2</sub>/XantPhos pouvait catalyser le couplage entre une large gamme d'halogéno-pyrazoles et de *H*-phosphonyles (Schéma I). De façon remarquable, l'utilisation de partenaire organophosphorés très diversifiés, appartenant à la famille des *H*-phosphonates, de *H*-phosphonites et d'oxydes de phosphines secondaires, est tolérée dans ce couplage. Des limites beaucoup plus sévères ont néanmoins été constatées au niveau du noyau pyrazoles, les substituants en position relative 1,2 par rapport à l'halogène n'étant que très mal tolérés lors du couplage. Malgré ces limites, cette méthode consiste probablement à l'heure actuelle la voie d'accès la plus modulable pour accéder aux pyrazoles phosphonylés.



**Schéma I**

Les 5-fluoropyridazines ont été synthétisées par réactions de cycloadditions séquentielles [2+1]/[3+2] entre des alcynes, le difluorocarbène :CF<sub>2</sub>, et des diazoacétates d'alkyles (Schéma II). Nous avons démontré que cette séquence réactionnelle était compatible avec un grand nombre d'alcynes diversement substitués, et que les 5-fluoropyridazines ainsi obtenues pouvaient être aisément fonctionnalisées.





**Schéma II**

**Référence**  
**Bibliographiques**



1. *Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Pharmaceuticals and Agrochemicals*; Lamberth, C.; Dinges, J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2012**.
2. Kumer, V.; Kaur, K.; Gupta, G. K.; Sharma, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 735.
3. Trofimenko, S. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 497.
4. Soria, L.; Ovejero, P.; Cano, M.; Campo, J. A.; Torres, M. R.; Núñez, C.; Lodeiro, C. *Dyes Pigm.* **2014**, *110*, 159.
5. a) Elguero, J. Pyrazole and their benzo derivatives. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1984**, Vol. 5, pp 169-303. b) Elguero, J.; Silva, A. M. S.; Tomé, A. C. Five-Membered Heterocycles: 1,2-Azoles. Part 1. Pyrazoles. In *Modern Heterocyclic Chemistry*; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2011**, Vol. 2, pp 635-725. c) Fustero, S.; Sanchez-Rosello, M.; Barrio, P.; Simon-Fuentes, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984.
6. Katritzky, A. R.; Jug, K.; Oniciu, D. C. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1421.
7. a) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565. b) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 633.
8. Bianchi, G.; De Michelli, C.; Gandolfi, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 721.
9. a) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727. b) Cristau, H.-J.; Cellier, P. P.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 695. c) Anderson, K. W.; Tundel, R. E.; Ikawa, T.; Altman, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6523
10. a) Taillefer, M.; Ouali, A. Renard, B. Spindler, J.-F. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5301. b) Deagostino, A.; Prandi, C.; Zavattaro, C. Venturello, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1318.
11. Burley, G. A.; Davies, D. L.; Griffith, G. A.; Lee, M.; Singh, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 980.
12. Janin, Y. L. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3924.
13. <sup>1</sup> a) Sloop, J. C.; Jackson, J. L.; Schmidt, R. D. *Heteroat. Chem.* **2009**, *20*, 341. b) Katoch-Rouse, R.; Pavloa, O. A.; Caulder, T.; Hoffman, A. F.; Mukhin, A. G.; Horti, A. G. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 642.
14. a) Grimmet, M. R.; Iddon, B. *Heterocycles* **1994**, *37*, 2087. b) Roy, S.; Roy, S.; Gribble, G. W. Metalation of Pyrazoles and Indazoles. In *Topics in Heterocyclic Chemistry*; Gribble, G. W. Ed.; Springer: Berlin, **2012**; Vol. 29, pp 155-260.
15. Despotopoulou, C.; Klier, L.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3326.
16. Pour des revues récentes, voir: a) Tappe, F. M. J.; Trepohl, V. T.; Oestreich, M. *Synthesis* **2010**, 3037. b) Schwan, A. L. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 218. b) Prim, D.; Campagne, J.-M.; Joseph, D.; Andrioletti, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2041.
17. Pour une revue sur ce sujet particulier, voir: a) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079.
18. Tavs, P. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2428.
19. Tavs, P.; Korte, F. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5529.
20. Balthazor, T. M.; Grabiak, R. C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5425.
21. Cristau, H.-J.; Chêne, A.; Christol, H. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *185*, 283.
22. Cai, D.; Payack, J. F.; Bender, D. R.; Hughes, D. L.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7180.
23. a) Enev, V.; Ewers, Ch. L. J.; Harre, M.; Nickisch, K.; Mohr, J. T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7092. b) McCarthy, M.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3061. c) Knöpfle, T. F.; Aschwanden, P.; Ichikawa, T.; Watanabe, T.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5971. d) Nakamura, Y.; Takeuchi, S.; Zhang, S.; Okumura, K.; Ohgo, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3053.
24. a) Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3595. b) Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Synthesis* **1981**, 56. c) Hirao, T.; Masunaga, T.; Yamadan, N.; Ohshiro, Y.; Agawa, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 909.
25. Kohler, M. C.; Sokol, J. G.; Stockland Jr., R. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 457.
26. Bessmertnykh, A.; Douaihy, C. M.; Muniappan, S.; Guillard, R. *Synthesis* **2008**, 1575.
27. Wang, P.; Lu, J.; Zhang, Z.-H. *Journal of Chemical Research* **2013**, *37*, 359.
28. Kalek, M.; Stawinski, J. *Organometallics* **2007**, *26*, 5840.
29. a) Xu, Y.; Zhang, J. *J. Chem. Soc. Commun.* **1986**, 1606. b) Zhang, J.; Xu, Y.; Huang, G.; Guo, H.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1955. c) Johansson, T.; Stawinski, J. *Chem. Commun.* **2001**, 2564.
30. Kalek, M.; Jezowska, M.; Stawinski, J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3207.
31. a) Kalek, M.; Stawinski, J. *Organometallics* **2007**, *26*, 5840. b) Kalek, M.; Stawinski, J. *Organometallics* **2008**, *27*, 5876. c)

32. a) Flemming, J. P.; Pilon, M. C.; Borbulevitch, O. Y.; Antipin, M. Y.; Grushin, V. V. *Inorg. Chem. Acta* **1998**, *280*, 87. b) Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A.; Meyer, G. *Organometallics*, **1995**, *14*, 5605.
33. a) Kohler, M. C.; Grimes, T. V.; Wang, X.; Cundari, T. R.; Stockland, R. A. *Organometallics* **2009**, *28*, 1193. b) Kohler, M. C.; Stockland, R. A.; Rath, N. P. *Organometallics* **2006**, *25*, 5746. c) Stockland, R. A.; Levine, A. M.; Giovine, M. T.; Guzei, I. A.; Cannistra, J. C. *Organometallics* **2004**, *23*, 647. d) Levine, A. M.; Stockland, R. A.; Clark, R.; Guzei, I. *Organometallics* **2002**, *21*, 3278.
34. Xu, Y.; Li, Z.; Xia, J.; Guo, H.; Huang, Y. *Synthesis* **1983**, 37.
35. a) Xu, Y.; Li, Z.; Xia, J.; Guo, H.; Huang, Y. *Synthesis* **1984**, 781. b) Xu, Y.; Xia, J.; Guo H. *Synthesis* **1986**, 691.
36. Feng, C.-G.; Ye, M.; Xiao, K.-J.; Li, S.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9322.
37. Li, C.; Yano, T.; Ishida, N.; Murakami, M. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9801.
38. Pour un aperçu historique complet sur les couplages croisés catalysé au cuivre pour la synthèse de liaisons C-P, voir: Zhang, H.; Zhang, X.-Y.; Dong, D.-Q.; Wang, Z.-L. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 52824.
39. Gelman, D.; Jiang, L.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2315.
40. Allen, D. W.; Venkataraman, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4590.
41. Huang, C.; Tang, X.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5020.
42. Zhuang, R. R.; Xu, J.; Cai, Z. S.; Tang, G.; Fang M. J.; Zhao, Y. F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2110.
43. Xu, J.; Zhang, P. B.; Gao, Y. Z.; Chen, Y. Y.; Tang G.; Zhao, Y. F. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8176.
44. a) Boyne, M.; Stratton, C.; Johnson, F.; Tonge, P.; *ACS Chem. Biol.* **2006**, *1*, 43. b) Magedov, I. V.; Manpadi, M.; Van Slambrouk, S.; Steelant, W. F. A.; Rozhkova, E.; Przhevalskii, N. M.; Rogelj, S.; Kornienko, M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5183. c) Rovnyak, G. C.; Millonig, R. C.; Schwartz, J.; Shu, V. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1492. d) Ozdemir, Z.; Kandilici, B.; Gumusel, B.; Calis, U.; Bilgin, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 373. e) Palaska, E.; Aytemir, M.; Uzbay, I. T.; Erol, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 539. f) Sener, A.; Kasimogullari, R.; Sener, M. K.; Mattes, J. F.; Mihan, B.; Tosi, T.; Mondoro, D.; McCaleb, M. L. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3920.
45. *Phosphorus(III) ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*; Kamer, P. C. J.; Van Leeuwen, P. W. N. M., Eds.; John Wiley and Sons, Ltd.: Pondicherry, 2012.
46. Macarie, L.; Petrean, A.; Ilia, G.; Iliescu, S.; Popa, A.; Abadie, M. J. M. *J. Polym. Res.* **2005**, *12*, 331.
47. Van der Veen, I.; De Boer, J. *Chemosphere* 2012, *88*, 1119.
48. *A FOA briefing book on chemical weapons: threat, effects, and protection*. Ivarsson, U.; Nilsson, H.; Santesson, J.; Eds.; National Defense Research Establishment: Umeå, 1992.
49. Fukuto, T. R. *Environ. Health Persp.* **1990**, *87*, 245.
50. Fung, H. B.; Stone, E. A.; Piacenti, F. *J. Clin. Ther.* **2002**, *24*, 1515.
51. Sheng, X. C.; Casarez, A.; Cai, R.; Clarke, M.O.; Chen, X.; Cho, A.; Delaney, W.E., IV.; Doerffler, E.; Ji, M.; Mertzman, M.; Pakdaman, R.; Pyun, H.-J.; Rowe, T.; Wu, Q.; Xu, J.; Kim, C.U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1394.
52. Murakami, H.; Takahashi, N.; Tanaka, S.; Nakamura, I.; Udagawa, N.; Nakajo, S.; Nakaya, K.; Abe, M.; Yuda, Y.; Konno, F.; Barbier A.; Suda T. *Bone* **1997**, *20*, 399.
53. Selvam, C.; Goudet, C.; Oueslati, N.; Pin, J.-P.; Acher, F. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4656.
54. Virieux, D.; Volle, J.-N.; Bakalara, N.; Pirat, J.-L. *Synthesis and Biological Applications of Phosphinates and Derivatives*. In *Top. Curr. Chem.*; Montchamp, J.-L. Ed.; Springer International Publishing: Switzerland, 2015; Vol. 360, pp 39-114.
55. a) Schallner, O.; Gehring, R.; Klauke, E.; Stetter, J.; Wroblowsky, H.-J.; Schmidt, R. R.; Stande, H.-J. *Herbizide Mittel auf Basis von Pyrazolderivaten*, DE Pat. 3402308, January 24, 1984. b) Döller, U.; Maier, M.; Kuhlmann, A.; Jans, D.; Michailovich, P. A.; Pavlovich, M. A.; Nikolaevich, K. G. *4-Phosphonylpyrazoles for Pesticidal Uses*, PCT Int. Appl. WO 082917, September 9, 2005. c) Gebauer, O.; Gayer, H.; Heinemann, S.; Hillebrand, S.; Elbe, H.-L.; Ebbert, R.; Wachendorff-Neumann, Dahmen, P.; Kuck, K.-H. *Pyrazolopyrimidines* U.S. Pat. 0187224, August 25, 2005. d) Miller, P.; Curtis, J. M.; Molyneaux, J. M.; Owen, T. J. *Production of Phosphonopyrazoles* PCT. Int. Appl. WO 046229, August 10, 2000.
56. Pour une revue récente, voir: E. Ali, T.; M. Abdel-Kariem, S. *Heterocycles* **2012**, *85*, 2073.
57. Saunders, B. C.; Simpson, P. *J. Chem. Soc.* **1963**, 3351.
58. a) Slobodyanyuk, E. Y.; Artamonov, O. S.; Shishkin, O. V.; Mykhailiuk, P. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2487. b) Mykhailiuk, P. K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 16.
59. Seyferth, D.; Paetsch, J. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1483.
60. Shen, Y.; Zheng, J.; Xin, Y.; Lin, Y.; Qi, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 997.
61. Midura, W. H.; Krysiak, J. A.; Mikolajczyk, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14791.

62. Minami, T.; Tokumasu, S.; Mimasu, R.; Hirao, I. *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 1099.
63. Goulioukina, N. S.; Makukhin, N. N.; Beletskaya, I. P. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9535.
64. Gonzalez-Nogal, A. M.; Cuadrado, P.; Sarmentero, M. A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9610.
65. Seyferth, D.; Marmor, R. D.; Hilbert, P. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379.
66. Theis, W.; Regitz, M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2625.
67. Muruganatham, R.; Mobin, S. M.; Namboothiri, I. N. N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1125. b) Muruganatham, R.; Namboothiri, I. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2197.
68. Kumar, R.; Verma, D.; Mobin, S. M.; Namboothiri, I. N. N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4070.
69. Mohanan, K.; Martin, A. R.; Toupet, L.; Smietana, M.; Vasseur, J.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3196.
70. a) Ahamad, S.; Gupta, A. K.; Kant, R.; Mohanan, K. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1492. b) Martin, A. R.; Mohanan, K.; Toupet, L.; Vasseur, J.-J.; Smietana, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3184. c) Pramanik, M. M. D.; Kant, R.; Rastogi, N. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5214.
71. a) Neidlein, R.; Eichinger, T. *Helv. Chem. Act.* **1992**, *75*, 124–136. b) Lu, R.; Yang, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5201. c) Krug, H. G.; Neidlein, R.; Boese, R.; Kramer, W. *Heterocycles* **1995**, *41*, 721. d) Issleib, K.; Schmidt, H. *Z. anorg. allg. Chem.* **1979**, *459*, 131.
72. a) Akacha, A.; Ayed, N.; Baccar, B.; Charrier, C. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1988**, *40*, 63. b) Hassen, Z.; Akacha, A. B.; Hajjen, B. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2003**, *178*, 2349. c) Chen, H.; Qian, D.-Q.; Xu, G.-X.; Liu, Y.-X.; Chen, X.-D.; Shi, X.-D.; Cao, R.-Z.; Liu, L.-Z. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 4025.
73. a) Michaelis, A.; Pasternak, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 2398. b) Grandberg, I. I.; Kost, A. N. *Zh. Obshch. Khim.*, **1961**, *31*, 129.
74. a) Döllner, U.; Maier, M.; Kuhlmann, A.; Jans, D.; Michailovich, P. A.; Pavlovich, M. A.; Nikolaevich, K. G. *4-Phosphonylpyrazoles for Pesticidal Uses*, PCT Int. Appl. WO 082917, September 9, 2005. b) Marchenko, P.; Koidan, N.; Kostyuk, A. N.; Tolmachev, A. A.; Kapustin, E. G.; Pinchuk, A. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8633.
75. Shekhar, S.; Franczyk, T. S.; Barnes, D. M.; Dunn, T.B.; Haight, A. R.; Chan, V. S. *Preparations and use of phosphine ligands for catalytic reactions*, U.S. Pat. 0217876, August 22, 2013.
76. Iddon, B.; Tonder, J. E.; Hosseini, M.; Begtrup, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 56.
77. Felding, J.; Kristensen, J.; Bjerregaard, T.; Sander, L.; Vedsø, P.; Begtrup, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4196.
78. D.E.C. Corbridge *Phosphorous – An outline of its Chemistry, Biochemistry and Technology* 4th Ed., Elsevier: Amsterdam, **1990**.
79. Van der Jeught, S.; Stevens, C. V. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2672.
80. Huang, Z.; Bravo-Altamirano, K.; Montchamp, J.-L. *C.R.Chimie* **2004**, *7*, 763.
81. Despotopoulou, C.; Klier, L.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3326.
82. a) Malamas, M. S.; Erdei, J.; Gunawan, I.; Barnes, K.; Hui, Y.; Johnson, M.; Robichaud, A.; Zhou, P.; Yan, Y.; Solvibile, W.; Turner, J.; Fan, K. Y.; Chopra, R.; Bard, J.; Pangalos, M. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5164. b) Kahraman, M.; Borchardt, A. J.; Davis, R. L.; Noble, S. A.; Malecha, J. W. *Preparation of carbazole compounds as inhibitors of histamine receptors*. U.S. Pat. 808056, June 11, 2009.
83. Janin, Y. L. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3924.
84. Goikhman, R.; Jacques, T. L.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3042.
85. Pirat, J.-L.; Virieux, D.; Clarion, L.; Volle, J.-N.; Bakalra, N.; Mersel, M.; Montbrun, J.; Cristau, H.-J. *Phosphorous containing heterocyclic compounds, sugar analogues, and compositions having anti-cancer activity containing the same*. U.S. Pat. 0298272, November 25, 2010.
86. Berger, O.; Petit, C.; Deal, E. L.; Montchamp, J.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1361.
87. Xu, Q.; Zhao, C.-Q.; Han, L.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12648.
88. (a) Deal, E. L.; Petit, C.; Montchamp, J.-L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3270. (b) Berger, O.; Petit, C.; Deal, E. L.; Montchamp, J.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1361.
89. van der Veen, L. A.; Keeven, P. K.; Schoemaker, G. C.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Lutz, M.; Spek, A. L. *Organometallics* **2000**, *19*, 872.
90. Kraszewski, A.; Stawinski, J. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 2217.
91. Despotopoulou, C.; Klier, L.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3326.
92. Publication originale: Hirao, T.; Kohno, S.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 1881.
93. Revue: Hirao, T.; Moriuchi, T.; Amaya, T.; Ogawa, A.; Nomoto, A. *Synthetic Methods for Redox Reactions Using Phosphorus, Vanadium and Samarium Compounds*. In *Functionalized Redox Systems: Synthetic Reactions and Design of  $\pi$ - and bioconjugates*; Hirao, T. Eds.; Springer: Tokyo, 2015, pp 5-51.

94. a) Stankevic, M.; Bazan, J. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, pp 824. b) Suto, Y.; Tsuji, R.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3757. c) Wang, H.-L.; Hu, R.-B.; Zhang, H.; Zhou, A.-X.; Yang, S.-D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5302.
95. Sélection de revues: a) Bergman, R. G. *Nature* **2007**, *446*, 391. b) Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67. c) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417*, 517. d) Jia, C. Kitamura, T. Fujiwara, Y. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 633. e) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879.
96. Goikhman, R.; Jacques, T. L.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3042.
97. a) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 658. b) Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496.
98. Mateos, C.; Mendiola, J.; Carpintero, M.; Mínguez, J. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4924.
99. Smari, I.; Youssef, C.; Yuan, K.; Beladhria, A.; Ben Ammar, H.; Ben Hassine, B.; Doucet, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1778.
100. Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5621.
101. Kumpulainen, E. T. T.; Pohjakallio, A. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1555.
102. Iaroshenko, V. O.; Gevorgyan, A.; Davydova, O.; Villinger, A.; Langer, P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2906.
103. Bae, S.; Jang, H.-L.; Jung, H.; Joo, J. M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 690.
104. a) Yan, T.; Chen, L.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; Doucet, H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7659. b) Fall, Y.; Doucet, H.; Santelli, M. *Synthesis* **2009**, 127.
105. Ye, M.; Edmunds, A. J. F.; Morris, J. A.; Sale, D.; Zhang, Y.; Yu, J.-Q. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2374.
106. Pour une revue sur l'utilisation de groupements directeurs alternatifs dans les réactions de C-H activation pallado-catalysées, voir: Engle, K. M.; Mei, T.-S.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788.
107. a) Giri, R.; Mangel, N.; Li, J.-J.; Wang, D.-H.; Breazzano, S. P.; Saunders, L. B.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510. b) Chiong, H. A.; Pham, Q.-N.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9879.
108. Wang, D.-H.; Engle, K. M.; Shi, B.-F.; Yu, J.-Q. *Science* **2010**, *327*, 315.
109. Zhang, Y.-H.; Shi, B.-F.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6097.
110. Mei, T.-S.; Giri, R.; Mangel, N.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5215.
111. Zhang, Y.-H.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14654.
112. Quelques exemples: a) Kametani, Y.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2655. b) Yeung, C. S.; Zhao, X.; Borduas, N.; Dong, V. M. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 331. c) Laha, J. K.; Shah, P. U.; Jethava, K. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7623.
113. Wang, X.-C.; Hu, Y.; Bonacorsi, S.; Hong, Y.; Burrell, R. Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10326.
114. Quelques exemples: a) Yoo, E. J.; Ma, S.; Mei, T.-S.; Chan, K. S. L.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7652. b) Chan, K. S. L.; Wasa M.; Wang X.; Yu J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9081. c) Dai, H.-X.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 134.
115. a) Tran, G.; Gomez Pardo, D.; Tsuchiya, T.; Hillebrand, S.; Vors, J.-P.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5550. b) Huang, Q.; Tran, G.; Gomez Pardo, D.; Tsuchiya, T.; Hillebrand, S. Vors, J.-P.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7250.
116. Despotopoulou, C.; Klier, L.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3326.
117. Mullens, P. R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6783
118. For characterization of this compound, see: Eskildsen, J.; Vedso, P.; Begtrup, M. *Synthesis* **2001**, 1053.
119. Kahraman, M.; Borchardt, A. J.; Davis, R.L.; Noble, S. A.; Malecha, J. W. *Preparation of carbazole compounds as inhibitors of histamine receptors* U.S. Pat. 8080566, December 2011.
120. Pirat, J.-L.; Virieux, D.; Clarion, L.; Volle, J.-L.; Bakalara, N.; Mersel, M.; Montbrun, J.; Cristau, H.-J. *Phosphorus containing heterocycles compounds, sugar analogs, and compositions having anti-cancer activity containing the same*. U.S. Pat. 0298272, 2010.
121. Berger, O.; Petit, C.; Deal, E.L.; Montchamp, J.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1361.
122. Xu, Q.; Zhao, C.-Q.; Han, L.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12648.
123. Fugina, N.; Holzer, W.; Wasicky, M. *Heterocycles* **1992**, *34*, 303

124. Bailly, J.; Hertel, C.; Hunziker, D.; Lerner, C.; Obst Sander, U.; Peters, J.-U.; Pflieger, P.; Schulz-Gasch, T. *Preparation of pyridine derivatives as glucocorticoid receptor antagonists* PCT. Int. Appl. WO 040228, 2009.
125. Duntzen, P. W.; Foley, L. H.; Huby, N. J. S.; Pietranico-Cole, S. L.; Yun, W. *Preparation of amide-substituted xanthine derivatives as phosphoenolpyruvate carboxykinase inhibitors with gluconeogenesis modulating activity for treating type 2 diabetes* PCT. Int. Appl. WO 106459, 2003.
126. Hanan, E. J.; van Abbema, A.; Barrett, K.; Blair, W. S.; Blaney, J.; Chang, C.; Eigenbrot, C.; Flynn, S.; Gibbons, P.; Hurley, C. A.; Kenny, J. R.; Kulagowski, J.; Lee, L.; Magnuson, S. R.; Morris, C.; Murray, J.; Pastor, R. M.; Rawson, T.; Siu, M.; Ultsch, M.; Zhou, A.; Sampath, D.; Lyssikatos, J. P. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 10090.
127. Basarab, G.; Eyermann, C.; Geng, B.; Gowravaram, M.; Kiely, A.; Loch, J.; Macpherson, L.; Morningstar, M.; Mullen, G.; Satz, A. *Preparation of fused bicyclic benzodiazepines for the treatment of prophylaxis of H. Pylori infections* PCT Int. Appl. WO 111001, 2005, Nov. 24.
128. Giri, R.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14082–14083
129. Wang, X.-C.; Hu, Y.; Bonacorsi, S. Hong, Y. Burrell, R. Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10326.
130. Cabal, M.-P. Six-Membered Heterocycles: 1,2-, 1,3- and 1,4-Diazines and Related Systems. In *Modern Heterocyclic Chemistry, Vol. 2*; Alvarez- Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2011**, pp 1683-1776.
131. Maes, B. U. W.; Lemièrre, G. L. F. Pyridazines and their Benzo Derivatives. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 8*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K. Eds.; Elsevier Ltd.: Antwerp, **2008**, pp 1-116.
132. Pour une revue récente sur ce sujet, voir: Blair, L. M.; Sperry, J. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 794.
133. Hassall, C. H.; Magnus, K. E. *Nature*, **1959**, *184*, 1223.
134. Hassall, C. H.; Bevan, K.; Davies, J. S.; Morton R. B.; Phillips, D. A. S. *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 514. b) Hassall, C. H.; Ogihara Y.; Thomas, W. A. *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 522. c) Hassall, C. H.; Morton, R. B.; Ogihara Y.; Phillips, D. A. S. *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 526.
135. Pour une revue spécialisée, voir: Oelke, A. J.; France, D. J.; Hofmann, T.; Wuitschik, G.; Ley, S. V. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1445.
136. Grote, R.; Chen, Y.; Zeeck, A. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 595.
137. Hosoe, T.; Nozawa, K.; Kawahara, N.; Fukushima, K.; Nishimura, K.; Miyaji, M.; Kawai, K. *Mycopathologia* **1999**, *146*, 9.
138. Suortti, T.; von Wright, A.; Koskinen, A. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 2873.
139. Wermuth, C. G. *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 935.
140. Ritchie, T. J.; Macdonald, S. J. F.; Peace, S.; Pickett, S. D.; Luscombe, C. N. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 1062.
141. Leach, A. G.; Kidley, N. J. *J. Chem. Inf. Model.*, **2011**, *51*, 1048.
142. Han, C.; Wang, B. Factors that Impact the Developability of Drug Candidates-An Overview. In *Drug Delivery: Principles and Applications*. Whang, B.; Siahaan, T. J.; Soltero, R. A., Eds.; Wiley-VCH: Noboken, **2005**, pp 1-14.
143. Pour une revue récente sur la synthèse et la réactivité des cyclopropènes, voir: Rubin, M.; Rubina, M.; Gervorgyan, V. *Synthesis* **2006**, 1221.
144. Pour les seules revues sur les réactions de cycloaddition dipolaire des cyclopropènes ainsi que le réarrangement des adduits correspondants, voir: a) Deem, M. L. *Synthesis* **1972**, 675. b) Deem, M. L. *Synthesis* **1982**, 701.
145. a) Aue, D. H.; Helwig, G. S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 721. b) Aue, D. H.; Lorens, R. B.; Helwig, G. S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1202.
146. Pour ces exemples particuliers, voir: a) Pyron, R. S.; Jones, W. M. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 4048. b) Franck-Neumann, M.; Buchecker, C. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *31*, 2659. c) Dehmlow, E. W.; Ud-Din, N. *J. Chem. Res. (S)* **1978**, 40. d) Regitz, M.; Welter, W.; Hartmann, A. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2509. e) Heydt, H.; Busch, K.-H.; Regitz, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 590. f) Guiborel, C.; Danion-Bougot, R.; Danion, D.; Carrié, R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 441. g) Padwa, A.; Kumagai, T.; Tohidi, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1834. h) Maier, G.; Wolf, B. *Synthesis* **1985**, 871. i) Heydt, H.; Breiner, H. W.; Hell, V.; Regitz, M. *Z. Naturforsch. B* **1987**, *42*, 210. j) Tomilov, Y. V.; Shulishov, E. V. Nefedox, O. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1991**, 1057. k) Kuznetsov, M. A.; Kuchuk, I. D.; Gindin, V. A. *Zh. Obshch. Khim.* **1993**, *63*, 1627. l) Kuznetsov, M. A.; Kuchuk, I. D. *Russ. J. Org. Chem.* **1997**, *33*, 1543.
147. Breslow, R.; Eicher, T.; Krebs, A.; Peterson, R. A.; Posner, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1320.
148. Pour le rapport initial, voir: Cohen, H. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, *4*, 130.



149. Pour une réaction très similaire, rapportée 11 ans plus tard, voir: Dehmlow, E. W.; Ud-Din, N. *J. Chem. Res. (S)* **1978**, 40.
150. Franck-Neumann, M.; Buchecker, C. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 31, 2659.
151. a) Aue, D. H.; Helwig, G. S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 721. b) Aue, D. H.; Lorens, R. B.; Helwig, G. S. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1202.
152. a) Regitz, M.; Welter, W.; Hartmann, A. *Chem. Ber.* **1979**, 112, 2509. b) Heydt, H.; Busch, K.-H.; Regitz, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 590 c) Heydt, H.; Breiner, H. W.; Hell, V.; Regitz, M. *Z. Naturforsch. B* **1987**, 42, 210.
153. Norden, W.; Sander, V.; Weyerstahl, P. *Chem. Ber.* **1983**, 116, 3097.
154. Baird, M. S.; Hussain, H. H. *Tetrahedron* **1987**, 43, 215.
155. Al Dulayymi, A. R.; Baird, M. S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 12897.
156. Razin, V. V.; Yakovlev, M. E.; Shataev, K. V.; Selivanov, S. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, 40, 1027.
157. Pour deux revues très complètes sur la métallation des pyridazines, voir: a) Horkel, E. Metalation of Pyridazines, Cinnoline, and Phthalazine. In *Topics in Heterocyclic Chemistry*; Schnürch, M.; Mihovilovic, M. D. Eds.; Springer: Berlin, **2013**, Vol. 31, pp 223-268. b) Turck, A.; Plé, N.; Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4489.
158. Plé, N.; Turck, A.; Coutune, K. Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3781.
159. Imahori, T.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8082.
160. Seggio, A.; Chevallier, F.; Vaultier, M.; Mongin, F. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6602.
161. Pour quelques publications de référence par ce groupe, voir: a) Turck, A.; Plé, A.; Mojovic, L.; Quéguiner, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 1377. b) Mojovic, L. Turck, A. Plé, A.; Dorsy, M. Ndzi, B. Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10717. c) Pollet, P.; Turck, A. Plé, N. Quéguiner, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 429. d) Toudic, F.; Turck, A.; Plé, N.; Quéguiner, G. Darabantu, M. Lequeux, T. Pommelet, J.-C. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, 40, 855. e) Leprêtre, A.; Turck, A.; Plé, N. Knochel, P.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2000**, 6, 265.
162. Pour une sélection d'articles de référence par d'autres groupes, voir: a) Mattson, R. J., Sloan, C. P. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3410. b) Wunderlich, S.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2008**, 47, 6387. c) Help, M. D.; Moore, J. E.; Plant, A.; Harrity, J. P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3889.
163. Pour une revue critique de la chimie des cyclopropènes fluorés, voir: Dolbier, W. R.; Battiste, M. A. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1071.
164. Ramaprasad, K. R.; Laurie, V. W.; Craig, N. C. *J. Chem. Phys.* **1976**, 64, 4832.
165. Stigliani, W. M.; Laurie, V. W.; Li, J. C. *J. Chem. Phys.* **1975**, 62, 1890.
166. Greenberg, A.; Liebman, J. F.; Dolbier, W. R.; Medinger, K. S. *Tetrahedron* **1983**, 19, 1533.
167. Pour quelques revues sur la chimie générale du difluorocarbène, voir: a) Brahms, D. L. S.; Daily, W. P. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1585. b) Ni, C.; Hu, J. *Synthesis* **2014**, 842.
168. Mahler, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 4600.
169. a) Cullen, W. R.; Leeder, W. R. *Inorg. Chem.* **1966**, 5, 1004. b) Cullen, W. R.; Waldman, M. C. *Inorg. Nucl. Chem. Letters* **1968**, 4, 205.
170. Cullen, W. R.; Waldman, M. C. *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 3093.
171. a) Anderson, P.; Crabbé, P.; Cross, A. D.; Fried, J. H.; Knox, L. H.; Murphy, J.; Velarde, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3888. b) Crabbé, P.; Carpio, H.; Velarde, E.; Fried, J. H. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1478.
172. Babin, D.; Pilorge, F.; Delbarre, L. M.; Demoute, J. P. *Tetrahedron* **1995**, 51, 9603.
173. Oshiro, K.; Morimoto, Y.; Amii, H. *Synthesis* **2010**, 2080.
174. Perretta, A. T.; Laurie, V. W. *J. Chem. Phys.* **1975**, 62, 2469.
175. Bessard, Y.; Schlosser, M. *Tetrahedron* **1991**, 47, 7323.
176. Eujen, R.; Hoge, B. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 503, 51.
177. Pour le rapport initial sur l'utilisation de ce réactif dans des réactions de difluorocyclopropanation, voir: Tian, F.; Kruger, V.; Bautista, O.; Duan, J.-X.; Li, A.-R.; Dolbier, W. R.; Chen, Q.-Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 563.
178. Xu, W.; Chen, Q.-Y. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9421.
179. Cheng, Z.-L.; Chen, Q.-Y. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 93.
180. a) Cheng, Z.-L.; Chen, Q.-Y. *Synlett* **2006**, 478. b) Cheng, Z.-L.; Che, Q.-Y. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 894.
181. Zheng, Z.; Dolbier, W. R. *J. Fluorine Chem.* **2013**, 149, 119.
182. Cheng, Z.-L.; Chen, Q.-Y. *Chin. J. Chem.* **2006**, 24, 1219.
183. Hang, X.-C.; Gu, W.-P.; Chen, Q.-Y.; Xiao, J.-C. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6320.
184. Wang, F.; Zhang, W.; Zhu, J.; Li, H.; Huang, K.-W.; Hu, J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2411.
185. Li, L.; Wang, F.; Ni, C.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12390.

186. Wang, F.; Luo, T.; Hu, J.; Wang, Y.; Krishnan, H. S.; Jog, P. V.; Ganesh, S. K.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7153.
187. Pour des exemples d'applications de cette méthode, voir: a) Sang, R.; Yang, H.-B.; Shi, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3591. b) Yang, J.-M.; Tang, X.-Y.; Wei, Y.; Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 3545. c) Nihei, T.; Hoshino, T. Konno, T. *Org. Lett.* **2014**, *6*, 4170. d) Yang, Y.L.; Zhang, Z.; Zhang, X.-N.; Wang, D.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 115.
188. Deng, X.-Y.; Lin, J.-H.; Zheng, J.; Xiao, J.-X. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8805.
189. Sargeant, P. B.; Krespan, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 415.
190. Pour d'autres exemples d'utilisation, voir: a) Sargeant, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3061. b) Soelch, R. R.; Mauer, G. W.; Lemal, D. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5845. c) Hemond, R. C.; Russel, H. P.; Robinson, D. J.; Rheingold, A., L. *Organometallics* **1988**, *7*, 2239.
191. a) Craig, N. C.; MacPhall, R. A.; Spiegel, D. A. *J. Phys. Chem.* **1978**, *82*, 1056. b) Ni, F.; Lee, C. C.; Hwang, C. S.; Hu, Y.; Ribbe, M. W.; McKenna, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10346.
192. a) Lee, C.-C.; Lin, S.-T. *Synthesis* **2000**, 496. b) Lin, S.-T.; Chen, L.-C.; Lee, C.-J. *J. Chem. Res.* **2004**, 353. c) Lin, S.-T.; Lee, C.-C.; Wu, E.-C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5103.
193. Tobey, S. W.; West, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1481.
194. Sepiol, J.; Soulen, R. L. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3791.
195. Pour les applications référencées de cette méthode, voir: a) Law, D. C. F.; Tobey, S. W.; West, R. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 768. b) Battiste, M. A.; Posey, R. G. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3333. c) Müller, P.; Nguyen-Thi, H.-C. *Tetrahedron Letters* **1980**, *21*, 2145–2148. d) Müller, P.; Rey, M. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1157. e) Müller, P.; Rodriguez, D. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2540. f) Glück, C.; Poignée, V.; Schwager, H. *Synthesis* **1987**, 260. g) Müller, P.; Rodriguez, D. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1546. h) Neidlein, R.; Poignée, V. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1199. i) Müller, P.; Bernardinelli, G.; Pfyffer, J.; Rodriguez, D.; Schaller, J.-P. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 544. j) Müller, P.; Miao, Z. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1826. k) Maier, G.; Press, T.; Reisenauer, H. P. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 779. l) Jeong, Y.-T.; Jung, J.-H.; Choi, S.-K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 823. m) Battiste, M. A.; Posey, R. G. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *102*, 285.
196. Smart, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 927.
197. Jefford, C. W.; Acar, M.; Delay, A.; Mareda, J.; Burger, U. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *21*, 1913.
198. a) Bargamova, M. D.; German, L. S. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1989**, 1455. b) Bargamova, M. D.; Bargamov, G. G.; German, L. S. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *65*, 213.
199. a) Brisdon, A. K.; Crossley, I. R.; Flower, K. R.; Pritchard, R. G.; Warren, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2399. b) Brisdon, A. K.; Crossley, I. R.; Pritchard, R. G.; Ghazala, S.; Warren, J. E. *Organometallics* **2003**, *22*, 554.
200. Banger, K. K.; Brisdon, A. K.; Herbert, C. J.; Ghaba, H. A.; Tidmarsh, I. S. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 1117.
201. Sargeant, P. B.; Krespan, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 415.
202. Law, D. C. F.; Tobey, S. W.; West, R. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 768.
203. Smart, B. E. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2377.
204. a) Yang, J.-M.; Tang, X.-Y.; Wei, Y.; Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 3545. b) Nihei, T.; Hoshino, T. Konno, T. *Org. Lett.* **2014**, *6*, 4170. d) Yang, Y.L.; Zhang, Z.; Zhang, X.-N.; Wang, D.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 115
205. Camaggi, G.; Gozzo, F. *J. Chem. Soc. C* **1970**, 178.
206. Dehmlow, E. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 209.
207. Soulen, S. R.; Paul, D. W. *J. Fluorine Chem.* **1977**, *10*, 261.
208. Une discussion centrée sur ce réarrangement des 3,3-difluorocyclopropanes dit de "cyclopropyl-allyl" est proposée à la page 1084 de la revue de Dolbier *et al.* Dolbier, W. R.; Battiste, M. A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1071.
209. West, R.; Zecher, D. C.; Tobey, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 168.
210. Gompper, R.; Schönafinger, K. *Chem. Berr.* 1979, *112*, 1529.
211. Sepiol, J.; Soulen, R. L.; Sepiol, J. *J. Fluorine Chem.* **1983**, *23*, 163.
212. Cheng, Z.-L.; Chen, Q.-Y. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 894.
213. Craig, N. C.; MacPhall, R. A.; Spiegel, D. A. *J. Phys. Chem.* **1978**, *82*, 1056.
214. Ni, F.; Lee, C. C.; Hwang, C. S.; Hu, Y.; Ribbe, M. W.; McKenna, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10346.
215. Anderson, P.; Crabbé, P.; Cross, A. D.; Fried, J. H.; Knox, L. H.; Murphy, J.; Velarde, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3888
216. West, R.; Sadó, A.; Tobey, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2481.
217. Zhou, D.-Y.; Dou, H.-Y.; Zhao, C.-X.; Chen, Q.-Y. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 740.
218. Nihei, T.; Hoshino, T. Konno, T. *Org. Lett.* **2014**, *6*, 4170.

219. Natarajan, S.; Soulen, S. R. *J. Fluorine Chem.* **1981**, *17*, 447.
220. Jeong, Y.-T.; Jung, J.-H.; Choi, S.-K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 823.
221. Lin, S.-T.; Lee, C.-C.; Wu, E.-C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5103.
222. Soelch, R. R.; Mauer, G. W.; Lemal, D. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5845.
223. Ohsawa, A.; Wada, I.; Igeta, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 1023.
224. Law, D. C. F.; Tobey, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2376.
225. Battiste, M. A.; Posey, R. G. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *102*, 285.
226. Chambers, R. D.; MacBride, J. A. H.; Musgrave, W. K. R. *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 2116.
227. South, M. S.; Jakuboski, T. L. *Hydrazine Carboxylic Acids*, U.S. Pat. 5616789, April 1, 1997.
228. Bürli, R. W.; Esmieu, W. R. K.; Lock, C. J.; Malagu, K. F.; Owens, A. P.; Harte, W. E. *Pyrazolopyridazines and methods for treating retinal-degenerative diseases and hearing loss associated with Usher syndrome*, U. S. Pat. 0121197, May 1, 2014.
229. Sun, L.; Pei, W. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 1005.
230. Colvin, E. W.; Hamill, B. J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1973**, 151.
231. Dolbier, W. R.; Seabury, M. J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2437.
232. Pour une revue sur la difluorométhylation d'hétéroatomes par l'action du difluorocarbène, voir: Ni, C.; Hu, J. *Synthesis* **2014**, *46*, 842.
233. Pour des exemples de réactions impliquant la formation d'ylures d'azométhine par ce type de protocole, voir: a) Oderaotoshi, Y.; Cheng, W. C.; Fujitomi, S.; Kasano, Y.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5043. b) Galley, G.; Lienscher, J.; Patzel, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5005. c) Wang, C.-H.; Liang, G.; Xue, Z.-Y.; Gao, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17250.
234. Pour la formation de ce type de sous-produits dans des réactions de cycloaddition impliquant des ylures d'azométhine, voir: a) Mancebo-Aracil, J.; Muñoz-Guillena, M. J.; Such-Basáñez, I.; Sansano-Gil, J. M. *ChemPlusChem* **2012**, *77*, 770. b) He, Z.-L.; Sheong, F. K.; Li, Q.-H.; Lin, Z.; Wang, W.-J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1365.
235. Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Ohe, M.; Takenaka, S. *Chem. Lett.* **1986**, 973.
236. Zhang, C.-Y.; Liu, X.-H.; Wang, B.-L.; Wang, S.-H.; Li, Z.-M. *Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, *75*, 489.
237. Pour un exemple de formation du sous-produit **145** lors de la génération du nitrilimine **143** par une méthode similaire à celle décrite dans ce manuscrit, voir: Shawali, A. S.; Elanadouli, B. E.; Albar, H. A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1877.
238. Liu, K. C.; Shelton, B. R.; Howe, R. K. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3916.
239. Pour un exemple de formation du sous-produit **150** lors de la génération de l'oxyde de nitrile **148** par une méthode similaire à celle décrite dans ce manuscrit, voir: Corsaro, A.; Chiochio, U.; Caramella, P.; Purello, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 949.
240. Pour des revues sur les couplages croisés de type Stille, voir: a) Mitchell, T. N. *Synthesis* **1992**, 803. b) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reaction, 2<sup>nd</sup> Ed., Vol. 1-2*, de Meijere, A.; Diederich, F. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
241. Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748.
242. Fürstner, A.; Funal, J.-A.; Tremblay, M.; Bouchez, L. C.; Nevado, C.; Water, M.; Ackerstaff, J.; Stimson, C. C.; *Chem. Comm.* **2008**, 2873.
243. a) Wittig, G. *Naturwissenschaftler* **1942**, *30*, 696. b) Huisgen, R.; Knorr, R. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1017.
244. Tran, G.; Gomez Pardo, D.; Tsuchiya, T.; Hillebrand, S.; Vors, J.-P.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3414.
245. Yajima, E.; Maeda, K. *Phosphonoarylacetylene polymers or their salts, and chiral sensors and agents for discrimination of optical isomers using them* JP Pat. 294626, 2001, Oct. 23.
246. S. Hapuarachchige, G. Montano, C. Ramesh, D. Rodriguez, L. H. Henson, C. C. Williams, S. Kadavakkollu, D. L. Johnson, C. B. Shuster, J. B. Arterburn, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6780.
247. For characterization of this product, see: Naud, S. *et al. J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 10045
248. Li, T.; Guo, L.; Zhang, Y.; Wang, J.; Lin, L.; Zhang, Z.; Li, L.; Lin, J.; Zhao, W. Li, J.; Wang, P. G. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1083.
249. Trost, B.M.; Dyker, G.; Kulawiec, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7809.
250. Jorand-Lebrun, C.; Crosignani, S.; Dorbais, J.; Grippi-Vallotton, T.; Pretre, A. *Preparation of indazolyl triazole derivatives as IRAK inhibitors* PCT Int. Appl. WO 084704, 2012, Jun 28.
251. Xu, H.-D.; Zhang, R.-W.; Li, X.; Huang, S.; Tang, W.; Hu, W.-H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 840.
252. Nakao, Y.; Kanyiva, K. S.; Oda, S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8146.
253. Barluenga, J.; Fananas-Mastral, M.; Palomero, M. A.; Aznar, F.; Valdes, C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7682.
254. Gonzalez-Bobes, F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5360.

255. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org Lett.* **2006**, *8*, 3093.
256. S. Iyer, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2759.
257. For characterization of this product, see: Li, M.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3784.
258. Wang, F.; Luo, T.; Hu, J.; Wang, Y.; Krishnan, H. S.; Jog, P. V.; Ganesh, S. K.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7153.
259. Gu, X.; Xu, Z.-J.; Lo, V. K.-Y.; Che, C.-M. *Synthesis* **2012**, *44*, 3307.
260. Zhang, C.-Y.; Liu, X.-H.; Wang, B.-L.; Wang, S.-H; Li, Z.-M. *Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, *75*, 489.
261. Liu, K. C.; Shelton, B. R.; Howe, R. K. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3916.
262. Hein, Jason E.; Tripp, Jonathan C.; Krasnova, Larissa B.; Sharpless, K. Barry; Fokin, Valery V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8018.
263. Starkov, Pavel; Rota, Filippo; D'Oyley, Jarryl M.; Sheppard, Tom D. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3217.
264. Crossley, J. A.; Browne, D. L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5414.
265. Sun, J.; Kizmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13512.
266. Chen, S.-N.; Hung, T.-T.; Lin, T.-C.; Tsai, F.-Y. *J. Chin. Chem. Soc.* **2009**, *56*, 1078.
267. Xu, W.; Chen, Q.-Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9421.
268. Teegarden, B.; Drouet, K.; Jayakumar, H.a; Thomsen, W.; Maffuid, P.; Elwell, K.; Foster, R.; Lawless, M.; Liu, Q.; Smith, J.; Feichtinger, K. *Preparation of phenylpyrazoles as 5-HT<sub>2A</sub> serotonin receptor modulators* PCT Int. Appl. WO 062206, 2003, Jul. 31
269. Seley, K. L.; Salim, S.; Zhang, L. O'Daniel, P. I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1612.
270. Wang, F.; Luo, T.; Hu, J.; Wang, Y.; Krishnan, H. S.; Jog, P. V.; Ganesh, S. K.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7153.