



**HAL**  
open science

# Etude de la réactivité des pyrimidines dans des réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse

Vincent Le Fouler

► **To cite this version:**

Vincent Le Fouler. Etude de la réactivité des pyrimidines dans des réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse. Chimie organique. Université de Strasbourg, 2019. Français. NNT : 2019STRAF022 . tel-02967158

**HAL Id: tel-02967158**

**<https://theses.hal.science/tel-02967158>**

Submitted on 14 Oct 2020

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

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

*ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES*

UMR 7042 - Laboratoire d'Innovation Moléculaire & Applications

**THÈSE** présentée par :

**Vincent LE FOULER**

soutenue le : **27 SEPTEMBRE 2019**

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

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

**Etude de la réactivité des pyrimidines  
dans des réactions de Diels-Alder à  
demande électronique inverse**

**THÈSE dirigée par :**

**DR. BLANCHARD NICOLAS**

Directeur de thèse, Université de Strasbourg

**DR. BISSERET PHILIPPE**

Co-directeur de thèse, Université de Strasbourg

**RAPPORTEURS :**

**DR. GRIMAUD LAURENCE**

Présidente du jury, Ecole Normale Supérieure

**PR. DR. ZHU JIEPING**

Rapporteur, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne

---

**AUTRES MEMBRES DU JURY :**

**PR. DR. SUZENET FRANCK**

Examinateur, Université d'Orléans

**DR. WENCEL-DELORD JOANNA**

Examinatrice, Université de Strasbourg

*Out, out, brief candle!*

*Macbeth (Act 5, Scene 5, line 7)*

*21 avril 2012*

## REMERCIEMENT

Tout d'abord je tiens à remercier les membres du jury, la Dr. Laurence Grimaud, le Pr. Dr. Jieping Zhu, le Pr. Dr. Franck Suzenet et la Dr. Johanna Wencel-Delord pour avoir accepté de prendre sur leur temps pour juger ces travaux de thèse.

Je souhaiterais ensuite remercier chaleureusement l'ensemble de l'équipe BSM au sein de laquelle j'ai effectué cette thèse.

Mes pensées vont en premier lieu à Nicolas B. sans qui j'aurais sûrement eu un traumatisme crânien profond à force de me taper la tête contre un mur, buté que je suis. Merci à toi pour l'exemple que tu m'as montré quotidiennement tant au niveau scientifique qu'humain.

Merci Phillipe B. pour ta gentillesse, ton calme et ta zénitude qui ont été un archipel de réconfort cerné par les profondeurs insondables de la recherche.

Merci Vincent B. qui a toujours tenu le laboratoire entre rigueur, sympathie et humour. Tu m'as démontré plus d'une fois qu'une force de travail brute alliée à un réseau synaptique de qualité est une méthodologie digne d'être publiée dans l'excellent journal : « *Success, what else ?* ».

Merci Jack - Guillaume D., ce sujet de thèse existe grâce à tes faits d'arme passés. Merci pour tous les conseils que tu as pu me donner tout long de ces trois années à quelques milliers de kilomètres de distance. N'oublions pas évidemment la fameuse gougoutte, ultime traîtresse de la sainte précision qui peuvent valoir des erreurs de 400%. Oh diable, diantre, que n'ai-je une muse de feu qui put gravir les cieux et toucher l'imagination !

Merci Sarah S.A., tu as été mon aînée de thèse au laboratoire pendant toute ma première année. Et même si ce n'était pas tous les jours notre meilleure journée, on a pu bien rigoler. J'espère qu'en tout cas qu'il n'y plus de problème olfactif entre nous !

Merci Henry - Vincent D., quatorze variantes de remerciements me viennent en tête, dont treize sont de s'arrêter là. Mais bon comme je l'ai découvert récemment n'est pas second degré pour chacun. Wink. Wink. Plus sérieusement, ça a été un plaisir de travail à tes côtés (mais pas trop proche non plus, d'où le plaisir j'imagine. Arf je ne peux m'en empêcher, terriblement maladie de l'esprit). On a bien rigolé je trouve et c'est l'essentiel ! Je te souhaite bon courage pour la suite et fin de ta thèse ! Tu sauras fluorer le monde entier, je n'en ai nul doute !

A ce jour j'ignore qui reprendra ce sujet de thèse, mais techniquement parlant il ou elle devrait ouvrir ce manuscrit et peut-être ses yeux s'arrêteront sur ces maigres lignes. Je te souhaite bon courage, tu as atterri au bon endroit, tu es entre de bonnes mains. Tu verras finalement, comme disent les Québécois, c'est pas si pire.

Merci aux différents stagiaires qui ont animés cette thèse pendant trois ans, un remerciement tout particulier à Carla, Pauline et Alexia. On n'aurait pu voir plus sincère motivation et engagement.

Je voudrais remercier l'ensemble du personnel du LIMA avec qui j'ai vécu quotidiennement cette thèse et en particulier notre gestionnaire locale à Mulhouse, Aline qui sait résoudre chaque problème administratif insoluble à nous, phobiques des formulaires aux acronymes hiéroglyphiques.

Un remerciement tout particulier à l'entreprise SpiroChem qui a accepté de collaborer sur le sujet des 7-azaindazoles en nous permettant d'utiliser certains de leur building-blocks.

Une pensée pour les collègues doctorants des autres équipes. Je pressens que Oualid se demande depuis le début pourquoi il n'est pas encore mentionné. Je répondrais tout simplement, patience. Patience. Petit epsilon.

Merci Oualid B. qui a véritablement insufflé la vie même au laboratoire. Je crois que je ne retrouverai jamais ton pareil dans ce monde. Merci Yvette L., troisième représentante de la portée des thésards 2016, on aura autant rigolé que pleuré. Merci Clément L., pas pour ton prosélytisme intempestif « faite de la biologie, la chimie c'est nul », mais plutôt pour ton esprit très cartésien (hormis sur le point mentionné précédemment, cela va sans dire... Personne n'est parfait) qui, dans certaines traversées du désert de l'irrationnel, est une oasis des plus rafraîchissantes.

Merci à Didier L. N., qui n'ont content d'être un crack de la RMN, est toujours disponible pour résoudre un point flou sur quelques triplets de doublets avec effet de toit. Promis, j'essayerai de shimer mieux que ça dans mon prochain boulot ! Merci pour ton aide, ta disponibilité et ta gentillesse.

Un dernier remerciement à l'évaporateur rotatif de 20L du laboratoire. Vraiment cette diablerie de machine mérite sa mention, car sans elle ma thèse se serait révélée toute différente. L'affronter au quotidien a été une excellente formation à la patience et à la

détermination, plus que le sujet de la thèse lui-même. Je ne te souhaite qu'une chose machine de l'enfer, que l'on te démonte écrou par écrou, que l'on noie ta carte mère dans une solution saline saturée et que l'on fasse fondre le reste pour en faire des cubes recyclés. Adieu avec toute la joie qui l'accompagne.

Je ne sais pas si c'est commun dans des remerciements de thèse, je n'en ai presque jamais lu, mais j'aimerais mentionner certains de mes anciens professeurs.

Merci à Sandrine Piguel qui m'a enseigné la substitution nucléophile en 2011 à l'Université Paris-Sud de telle façon qu'après le premier cours j'avais trouvé ma voie.

Merci à Nicolas Rabasso qui a conforté de manière, plus que raisonnable, mon choix dans mes études supérieures et qui m'a révélé que toute la chimie ionique se dissimule dans le mécanisme d'une protection de cétone en acétal.

Merci à Guillaume Bélanger, Claude-Yves Legault et Claude Spino, mes professeurs de chimie organique à l'Université de Sherbrooke, au Québec, qui, si je ne devais mentionner qu'une chose, m'ont démontré élégamment qu'une orbitale moléculaire, ce n'est pas si terrible que ça. Une forte pensée pour le cours de CORIV. Le traumatisme est toujours présent.

Ne vous inquiétez pas c'est bientôt fini. Ou pas. On arrive à la partie vie personnelle, vous pouvez la sauter. Cela n'intéresse vraiment que les personnes concernées après tout.

Merci à Laurent J., mon professeur, non point de chimie, mais d'alto. Incarnation de la gentillesse, tu m'as dit un jour où tu avais constaté mon peu d'engouement pour « Pavane d'une enfant défunte » de ce cher Maurice R., « le plus difficile Vincent, c'est sortir l'alto de sa boîte ». Et force est de constater que cela est vrai aussi en chimie. Le plus dur est d'enfiler la blouse et de mettre les pieds au laboratoire. Le reste n'est que plaisir entre couleur, senteur et bouillonnement. Je voudrais rajouter aussi, si jamais l'excellente secrétaire de l'EAMT te fait lire ceci (j'imagine déjà la scène, j'ai l'impression de prédire l'avenir c'est terrible), que j'en suis venu à grandement apprécier ce morceau de Ravel et que je serai sans doute plus appliqué aujourd'hui et surtout en plus rythme avec l'accompagnement piano de Sylvie.

Merci à Sébastien B., musicien du tonnerre, nos chemins ne se sont que brièvement croisés, mais je n'ai jamais rencontré quelqu'un d'aussi doué et gentil à la fois. 1 – 0 pour l'humanité.

Et je ne les oublie pas, bien sûr.

Merci à ma famille pour m'avoir supporté dans cette thèse !

Merci à mes parents Françoise et Dominique qui, non sans une certaine appréhension j'imagine, m'ont laissé totalement libre de mon destin après le Bac. Sans cela je n'en serai pas là (platitudo PMU).

Merci à ma sœur Julie et à mon frère Adrien qui ont ouvert la voie et m'ont montré avec quelle paire de ciseaux il faut couper ce poil de main. Finalement je n'ai fait que suivre un chemin déjà tracé ! Leur travail a été bien plus rude que le mien et sans celui-ci je ne serai pas confortablement assis sur ma chaise à rédiger ces lignes de mon manuscrit.

Merci à mes grands-parents qui ont été les grands-parents les plus cool du monde en apportant tant de lumière au fil des années.

Merci à mes beaux-parents, Véronique et Serge, qui doivent sans doute être aussi les beaux-parents les plus cool du monde, notamment pour nous avoir offert l'opportunité de vivre dans une douce maison en toute quiétude.

Merci et salutation aux membres du Cercle de Feu, joyeux compagnons de l'ENSCMu, PC+ et amis de longue date, Dams (binôme de choc), Mika (qui ira en enfer pour poster compulsivement des images de chimère d'une enfant et d'un chien), Bistou, Tintin, Agnès, Camille, Seb, Marine, Alex, Alex, Charles (qui ira en enfer pour poster compulsivement des images de chimère d'une enfant et d'un chien), Jason, Juju, Estelle, Lucile, Alexandra, Aziz (ton bateau accoste aux rivages de la défense fort bientôt, courage !), Arnaud Xaphania, Marla, vieille époque révolue, puisque maintenant il y a des parents parmi nous. On a bien rigolé pendant les années passées et on continue de le faire, heureusement, dans des occasions plus civilisées appelées apéro dinatoire où l'on prend un air d'aristocrate guindé à perruque, non plus en riant, mais en nous gaussant (gaussienne, outil mathématique sans lequel le système scolaire français devrait rendre la justice juste et sa valeur au travail étudiant).

Un remerciement pour des gens que je ne connais pas vraiment et qui ne me connaissent pas du tout, mais qui ont apporté beaucoup de rire certains soirs lors du chemin retour le long des quais de l'III. Merci à l'équipe de Deux de Perdues du studio Fréquence Moderne, qui produit la meilleure émission de cinéphile de France ! Et Merci à Flobert et Adrien pour continuer à réaliser Floodcast, une émission incroyable où se mêlent le rire et les larmes.

Un remerciement lointain à l'auteur Patrick Rothfuss pour son œuvre, « Chroniques d'un tueur de Roi ». De sages mots plein d'enseignement s'y cachent. « *La bière émousse les souvenirs, l'eau-de-vie les enflamme. Seul le vin adoucit les peines d'un cœur languissant.* »

Et enfin un ultime et tout particulier remerciement à Alix, qui a choisi de partager ma vie pendant ces années de thèse, un peu avant aussi, et certainement après... Du moins je l'espère... Il faudrait que l'on en discute d'ailleurs pour que le projet soit bien carré bien rangé. Parce que c'est NOTRE PROJET.

Nul besoin de s'étendre davantage, « le reste n'appartient qu'à nous » comme le dit si bien Oldelaf.

## TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENT</b>	<b>3</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>8</b>
<b>LISTE DES ABBREVIATIONS</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE</b>	<b>14</b>
<b>CHAPITRE 1 : BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>16</b>
<b>I. Introduction</b>	<b>16</b>
<b>II. Généralités sur la réaction de Diels-Alder</b>	<b>20</b>
II.1. Demande électronique normale	20
II.2. Demande électronique inverse	22
II.3 Rétro Diels-Alder	23
<b>III. Séquence domino hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder (<i>ihDA/rDA</i>)</b>	<b>23</b>
III.1. Généralités	23
III.2. Applications	24
III.3. Les partenaires de la séquence domino <i>ihDA/rDA</i>	29
III.3.1. Aza-diène	29
III.3.2. Aparté orbitales sur les azines	32
III.3.2. Diénophile	33
III.4. Réactivité des pyrimidines en séquence domino <i>ihDA/rDA</i>	34
<b>IV. Objectif</b>	<b>46</b>
<b>CHAPITRE 2 : VERS LA SYNTHÈSE DE 4-AZAINDOLINES</b>	<b>49</b>
<b>I. Introduction</b>	<b>49</b>
<b>II. Synthèses des 4-azaindolines</b>	<b>50</b>

II.1. Précédents de la littérature	50
II.2. Chemin rétrosynthétique	56
<b>III. Résultats et discussion</b>	<b>57</b>
III.1. Synthèse d'un précurseur d'ynamide	57
III.2. Application de méthodes d'ynamidation connues	58
III.3. Développement d'une méthode de <i>N</i> -vinylynamidation	61
III.3.1. Optimisation	61
III.3.2. Champ d'application	63
III.3.3. Proposition mécanistique	65
<b>IV. Conclusion et perspectives</b>	<b>67</b>
<b>V. Partie expérimentale</b>	<b>69</b>
V.1. Method	69
V.2. Experimental details and analytical data	69
<b>CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE DE 7-AZAINDAZOLES PAR REACTION DOMINO <i>IHDA/RDA</i></b>	<b>78</b>
<b>I. Introduction</b>	<b>78</b>
<b>II. Synthèse des 7-azaindazoles</b>	<b>80</b>
II.1. Précédents de la littérature	80
II.1.1. Construction du cycle pyrazole	81
II.1.2. Construction du cycle pyridine	82
II.2. 7-azaindazoles <i>per</i> -substitués	84
II.3. Chemin rétrosynthétique	86
<b>III. Résultats et discussion</b>	<b>87</b>
III.1. Synthèse des 2-pyrimidinyl hydrazines	87
III.3. Synthèse des ynones	89
III.4. Synthèse des hydrazones	94
III.5. Synthèse des 7-azaindazoles par séquence domino <i>ihDA/rDA</i>	100
III.5.1. Application des conditions précédemment développées	101
III.5.2. Introduction d'un groupement protecteur/activateur	103

III.5.3. Optimisation de la séquence domino	107
III.5.4. Champ d'application	109
III.6. Extension du champ d'application	114
III.6.1. Synthèse des amides de Weinreb	115
III.6.2. Synthèse des ynones	116
III.6.3. Synthèse des hydrazones	117
III.6.4. Synthèse des 7-azaindazoles	118
III.7. Etude computationnelle	119
III.7.1. Orbitales moléculaires frontières	119
III.7.2. Modèle de la pré organisation	120
III.8. Suivi réactionnel	125
III.9. Synthèse multi grammes	127
III.9.1 Substitution nucléophile aromatique	128
III.9.2. Optimisation des conditions « one-pot two steps »	129
III.10. Synthèse d'un principe actif : « Vericiguat »	131
<b>IV. Conclusion et perspectives</b>	<b>136</b>
<b>V. Partie expérimentale</b>	<b>140</b>
V.1. Method	140
V.2. Experimental details and analytical date	140
V.2.1. Synthesis of 2-pyrimidinylhydrazines	140
V.2.2. Synthesis of Weinreb amide	143
V.2.3. Synthesis of ynones	145
V.2.4. Synthesis of 2-pyrimidinylhydrazones	154
V.2.5. Synthesis of 7-azaindazoles	168
V.2.6. One-pot procedure for hydrazone formation and Diels-Alder sequence	182
V.2.7. Synthesis of Vericiguat intermediate	198
<b>CONCLUSION GENERALE</b>	<b>185</b>

## LISTE DES ABBREVIATIONS

Ac : acétyle  
ACN : acétonitrile  
Ar : aryle  
Boc : tert-Butyloxycarbonyl  
Bu : butyle  
Cy : cyclohexyle  
DACH : 1,2-diaminocyclohexane  
dba : dibenzylideneacetone  
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene  
DCM : dichloromethane  
Dec : décène  
DMAD : diméthyl acétylénédicarboxylate  
DMAP : diméthylaminopyridine  
DMEDA : 1,2-diméthylethylenediamine  
DMF : diméthylformamide  
DMSO : diméthylsulfoxyde  
eq. : équivalent  
Et : éthyle  
LiHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de lithium  
EWG : electron withdrawing group  
h. : heure  
HOMO : highest occupied molecular orbital  
HRMS : high resolution mass spectrometry  
*ih*DA : inverse electronic demand hetero Diels-Alder  
Pr : propyle  
KHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de potassium  
LUMO : lowest unoccupied molecular orbital  
M : molar

Me : méthyle  
min. : minute  
MMAE : monométhylauristatin E  
MS : molecular sieves  
Ms : méthanesulfonyle  
Mw : micro waves  
NBS : *N*-bromosuccinimide  
NMP : *N*-méthylpyrrolidone  
o.n. : over night  
PBS : phosphate buffer solution  
PG : protecting group  
Ph : phényle  
pH : potentiel hydrogène  
phen. : phénanthroline  
ppm : partie par million  
PTSA : *p*-toluene sulfonic acid  
r.t. : room temperature  
*r*DA : rétro Diels-Alder  
RMN : résonance magnétique nucléaire  
sat. : saturée  
TBAF : tetrabutylammonium fluoride  
TBME : tert-butyl methyl ether  
TBS : tert-butyldimethylsilyle  
<sup>t</sup>Bu : tert-butyle  
TC : thiophene carboxylate  
TEMPO : 2,2,6,6-tetraméthyl-1-piperidinyloxy  
Tf : triflic  
TFA : acide triflique  
TFAA : anhydride triflique

THF : tétrahydrofurane

TIPB : 1,3,5-triisopropylbenzene

TIPS : triisopropylsilyle

TLC : thin layer chromatography

TMEDA : tétraméthyléthylènediamine

TMS : triméthylsilyle

$t_R$  : temps de rétention

Ts : toluènesulfonyle

TS : transition state

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

La réaction de cycloaddition de type [4+2], dite réaction de Diels-Alder en l'honneur des chimistes allemands Otto Diels et Kurt Alder qui rapportèrent cette transformation pour la première fois en 1928, est une méthode de synthèse incontournable pour aboutir à des squelettes moléculaires polycycliques complexes. Cette méthode est tout autant prisée dans le cadre de la synthèse totale que dans la synthèse de molécules type building-block visant à l'élaboration de chimiothèques riches et diverses.

La réaction de Diels-Alder existe sous différentes variations, « à demande électronique normale », « à demande électronique inverse » « hétéro Diels-Alder » ou encore « rétro Diels-Alder ». Une autre variation d'intérêt est la séquence domino dite « hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder », connue sous l'abréviation *ihDA/rDA*, impliquant une demande électronique inverse lors de la première étape de hétéro Diels-Alder. Cette séquence domino a déjà donné lieu à un certain nombre d'études permettant d'aboutir de manière simple et efficace à des molécules hétéropolycycliques d'intérêt. Toutefois de nombreuses lacunes demeurent dans cette thématique de recherche, tant sur le fond théorique que sur le plan expérimental.

Au cours de ces travaux de thèse nous nous sommes intéressés à l'utilisation des pyrimidines comme aza-diène appauvri électroniquement dans ce type de séquences hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder. Pour cela nous avons étudié l'application de cette séquence à la synthèse des 4-azaindoles et des 7-azaindazoles, des squelettes hétérocycliques à fort potentiel pharmaceutique (Schéma 1).

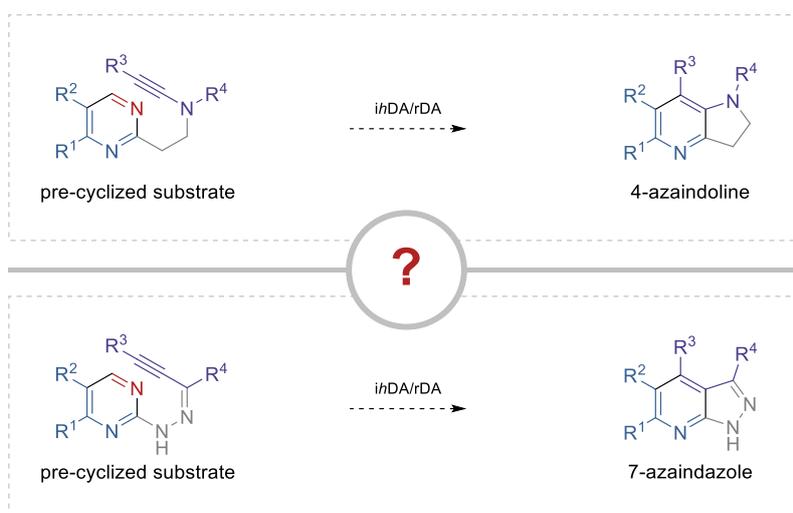


Schéma 1

Le présent manuscrit rapporte dans son chapitre premier l'état de l'art sur la séquence domino hétéro Diels-Alder/ rétro Diels-Alder (*ihDA/rDA*) en rappelant dans un premier temps les principes théoriques de la réaction de Diels-Alder pour se focaliser par la suite sur les méthodologies employant les pyrimidines comme partenaire électroniquement pauvre.

Le deuxième chapitre se consacre aux efforts déployés pour parvenir à synthétiser le substrat de pré cyclisation menant aux 4-azaindolines, exposant tout d'abord un court état de l'art sur les synthèses actuelles des 4-azaindolines mis en comparaison avec une nouvelle route synthétique utilisant la séquence domino *ihDA/rDA*. Ce chapitre se concentre ensuite sur le développement d'une méthode de synthèse de *N*-vinylnamide, un intermédiaire clé pour notre synthèse des 4-azaindolines.

Enfin le troisième chapitre rapporte la synthèse de 4-azaindazoles *via* la séquence domino hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder. De la même manière celui-ci s'ouvre sur une exposition des méthodes de synthèse existantes et une mise en comparaison avec notre proposition synthétique *via* la séquence *ihDA/rDA*. La discussion se poursuit sur la synthèse des précurseurs de cyclisation et l'élaboration d'une méthodologie pour la séquence *ihDA/rDA* décrivant un mode d'activation originale de ces derniers.

## CHAPITRE 1 : BIBLIOGRAPHIE

### I. Introduction

Au début du XX<sup>ème</sup> siècle dans un laboratoire de l'Université de Kiel en Allemagne, Otto Diels et J. Black s'efforçaient d'approfondir l'étude d'une réaction impliquant des azadicarboxylates **1** et des amines primaires **2**. Curtius avait notamment démontré qu'il résultait de cette réaction la formation de fonctions amides **3**.<sup>1</sup> Toutefois il est apparu dans leur champ d'application une exception. En effet lorsqu'ils utilisaient le 2-naphthalenamine **4** en présence d'un azadicarboxylate **1**, un autre produit était obtenu où les deux partenaires ne formaient plus qu'une seule et unique molécule **5** (Schéma 2).<sup>2</sup>

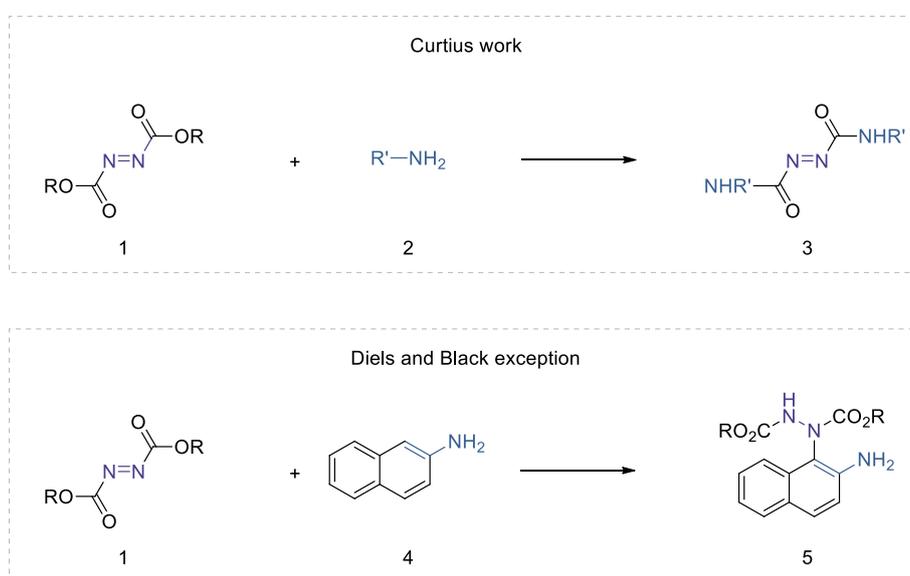


Schéma 2

Avec notre regard de chimiste moderne, il est aisé de constater que cette réactivité indésirée est fortement apparentée à une réaction d'Alder-ène où s'en est suivie une réaromatisation par tautomérisation de l'imine en aniline **5**. Après la publication de ces résultats en 1921, Otto Diels a brillamment mis en relation ce résultat incongru avec des travaux publiés en 1906 par W. Albrecht qui rapportait que la réaction entre la quinone **6** et le cyclopentadiène **7** offrait deux produits, un adduit 1:1 **8** et un adduit 1:2 **9** (Schéma 3).<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Berson, J. A. *Chemical Creativity: Ideas from the Work of Woodward, Hückel, Merwein, and Others*, Wiley-VCH, 1999, p. 9.

<sup>2</sup> Diels, O. ; Black, J. *Chem. Ber.* **1921**, 54, 213.

<sup>3</sup> Albrecht, W. *Ann.* **1906**, 348, 31.

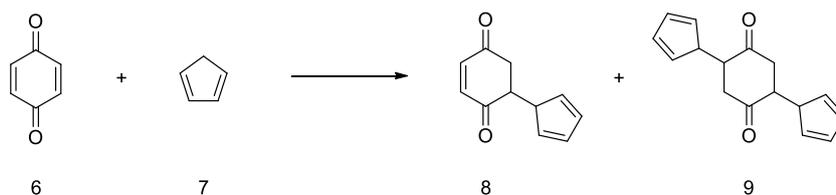


Schéma 3

Otto Diels a alors expérimenté la réaction entre le cyclopentadiène **7** et l'azadicarboxylate **1** dans l'idée d'obtenir l'insertion d'un groupement cyclopentadiène sur la double liaison azote. En 1925 les résultats de cette étude furent publiés et rapportèrent de toutes autres conclusions que celles imaginées initialement par les auteurs (Schéma 4).<sup>4</sup>

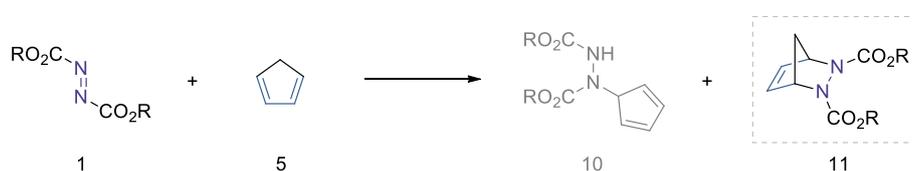


Schéma 4

En effet le produit observé fut le bicyclic ponté **11** qui résultait d'une cycloaddition [4+2] entre les deux partenaires et non un produit **10** décrit selon W. Albrecht. Cette constatation poussa O. Diels à reprendre les travaux de W. Albrecht. Avec un certain Kurt Alder ils ont démontré une erreur de W. Albrecht dans l'élucidation structurale des produits de sa réaction (Schéma 5).

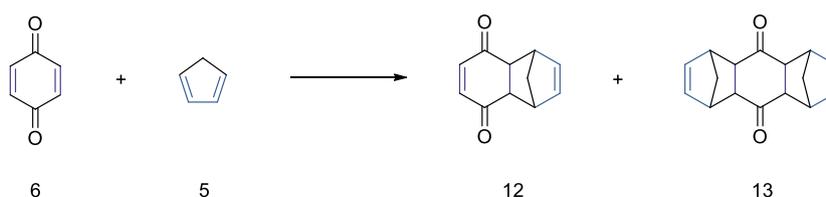


Schéma 5

Ils démontrèrent par caractérisation chimique que les produits obtenus par W. Albrecht étaient les molécules **12** et **13** et qu'elles étaient formées par une réactivité identique à celle rapportée dans leurs travaux de 1925. En réalité une cycloaddition [4+2] entre les deux partenaires offrait le premier adduit 1:1 **12**, tandis que deux cycloadditions successives utilisant deux équivalents de cyclopentadiène fournissaient le second adduit 1:2 **13**. En 1928 Otto Diels et Kurt Alder publièrent ces résultats, rapportant pour la première fois de façon explicite la

<sup>4</sup> Diels, O.; Blom, J. H.; Koll, W. *Ann.* **1925**, 443, 242.

réaction chimique à laquelle fut attribués leurs noms.<sup>5</sup> Ils ont été, par ailleurs, récompensés par le prix Nobel de Chimie en 1950 « *for their discovery and development of the diene synthesis* »<sup>6</sup>.

Cette réaction de cycloaddition s'est rapidement imposée comme une méthode incontournable dans la construction de molécules polycycliques et a ainsi été largement employée en synthèse totale<sup>7</sup>. Elle demeure à ce jour l'une des méthodes les plus efficaces pour la construction de cycles.

À titre d'exemple historique le groupe de R. B. Woodward a notamment très tôt mis à profit la réaction de Diels-Alder pour leurs synthèses totales du cholestérol en 1952<sup>8</sup> et de la réserpine en 1956 (Schéma 5).<sup>9</sup> Dans ces deux exemples les quinones **13** et **16** sont mises à l'honneur pour réagir avec les diènes **14** et **17** et fournir les bicycles **15** et **18** de type décaline.

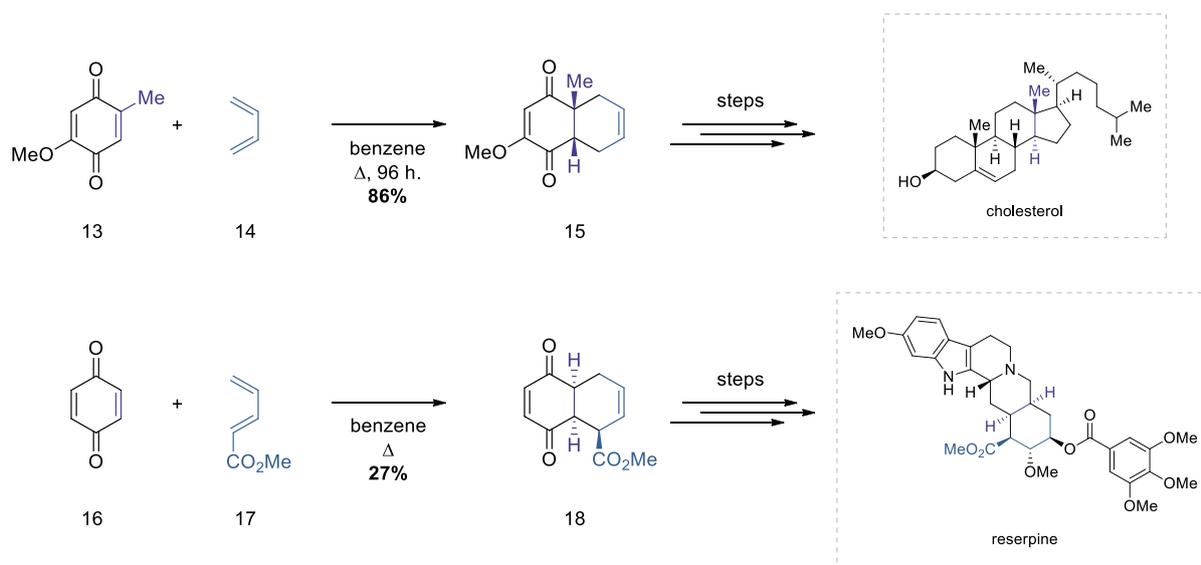


Schéma 6

Plus récemment, en 2011 le groupe de C. D. Vanderwal a utilisé la réaction de Diels-Alder de manière intramoléculaire dans leur synthèse totale de la strychnine, réalisant ainsi la formation de deux cycles en une seule étape (Schéma 7).<sup>10</sup> Cette stratégie de synthèse est intéressante à constater dans la mesure où la réaction de Diels-Alder n'avait pas été utilisée

<sup>5</sup> Diels, O.; Alder, K. *Ann.* **1928**, 468, 98.

<sup>6</sup> <http://nobelprize.org>, consulté le 16 janvier 2019.

<sup>7</sup> Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668.

<sup>8</sup> Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; McLamore, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4223.

<sup>9</sup> Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W. *Tetrahedron* **1958**, 2, 1; b) Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2023; c) Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2657.

<sup>10</sup> Martin, D. B. C.; Vanderwal, C. D. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 649.

lors de la synthèse totale de la strychnine par le groupe de R. B. Woodward en 1954 quand bien même celle-ci s'était déjà révélée de grande utilité à l'époque.<sup>11</sup>

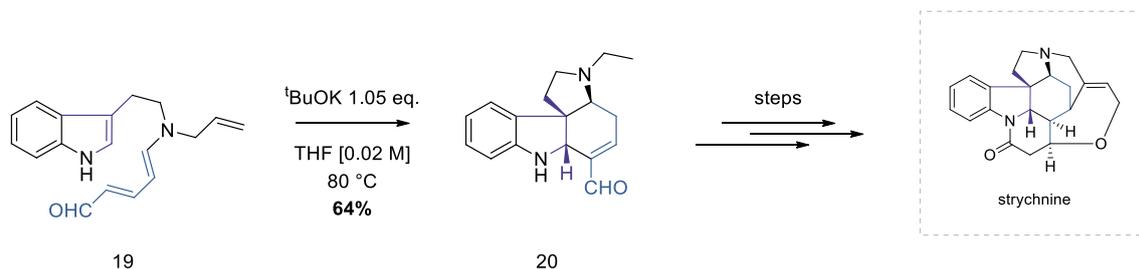


Schéma 7

Très récemment en 2019 le groupe de E. M. Carreira a tiré avantage de la réaction de Diels-Alder dans leur synthèse totale de la (-)-merochlorin (Schéma 8).<sup>12</sup> En utilisant le diène de Brassard, ils sont parvenus à réaliser la transformation sur l'énone cyclique pontée à sept chaînons **21**, offrant après 3 étapes subséquentes le composé final comportant un cycle aromatique fusionné au cycle à sept chaînons.

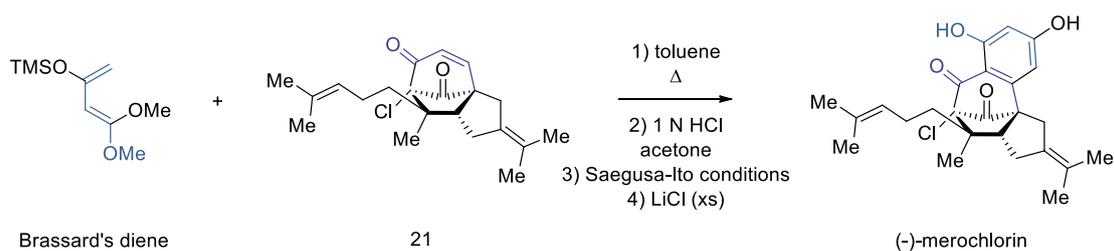


Schéma 8

De par l'immensité de son champ d'application la réaction de Diels-Alder s'étend au-delà des frontières du laboratoire académique puisqu'elle est tout autant prisée par l'industrie chimique. En effet il est tout à fait possible de réaliser cette réaction en réacteur et d'atteindre des échelles de tonnage intéressantes d'un point de vue économique pour les industriels.

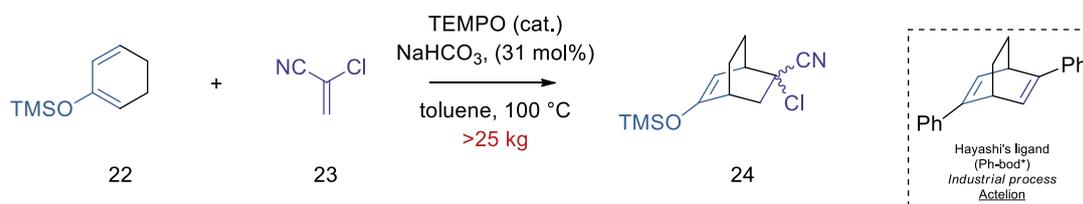


Schéma 9

<sup>11</sup> Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 4749.

<sup>12</sup> Brandstätter, M.; Freis, M.; Huwlyer, N.; Carreira, E. M. *Angew. Chem.* **2019**, 131, 2512.

Par exemple à Actéliion<sup>®</sup>, la synthèse du ligand de Hayashi, un composé notamment utilisé dans des additions 1, 4 asymétriques catalysées par un complexe de rhodium, est réalisée *via* un procédé commençant par une réaction de Diels-Alder sur une échelle supérieure à 25 kilogrammes (Schéma 9).<sup>13</sup>

Par ces quelques exemples nous avons pu constater le fort intérêt synthétique de la réaction de Diels-Alder, la diversité moléculaire à laquelle celle-ci permet de mener ainsi que la diversité des substrats de départ et la tolérance structurelle dont elle fait preuve.

## II. Généralités sur la réaction de Diels-Alder

Décrite succinctement la réaction de Diels-Alder correspond à l'addition d'un diène conjugué de conformation *s-cis* et d'une molécule dite diénophile pour former le cycloadduit correspondant (Schéma 10).<sup>14</sup> Dans la majorité des cas la réaction se produit en condition thermique et passe par un état de transition cyclique où les bris de liaisons et les formations de liaisons se font simultanément de façon synchrone ou asynchrone.

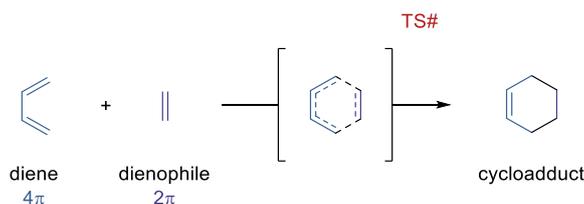


Schéma 10

La réaction de Diels-Alder appartient à la catégorie des réactions dites péricycliques car elle comporte un état de transition cyclique. Plus spécifiquement il s'agit d'une réaction de cycloaddition [4+2] où le diène est le partenaire à 4 électrons  $\pi$  et le diénophile est le partenaire à 2 électrons  $\pi$ .

### II.1. Demande électronique normale

Une réaction de Diels-Alder est dite « à demande électronique normale » lorsque le diène est le partenaire électroniquement riche et que le diénophile est le partenaire électroniquement pauvre. Il en découle que le diène interagit avec son orbitale moléculaire frontière HOMO et le diénophile avec son orbitale moléculaire frontière LUMO (Figure 1).

<sup>13</sup> Funel, J. A.; Schmidt, G.; Abele, S. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1420.

<sup>14</sup> Kloetzek, M. C. *Org. Reactions*, **1948**, *4*, 1.

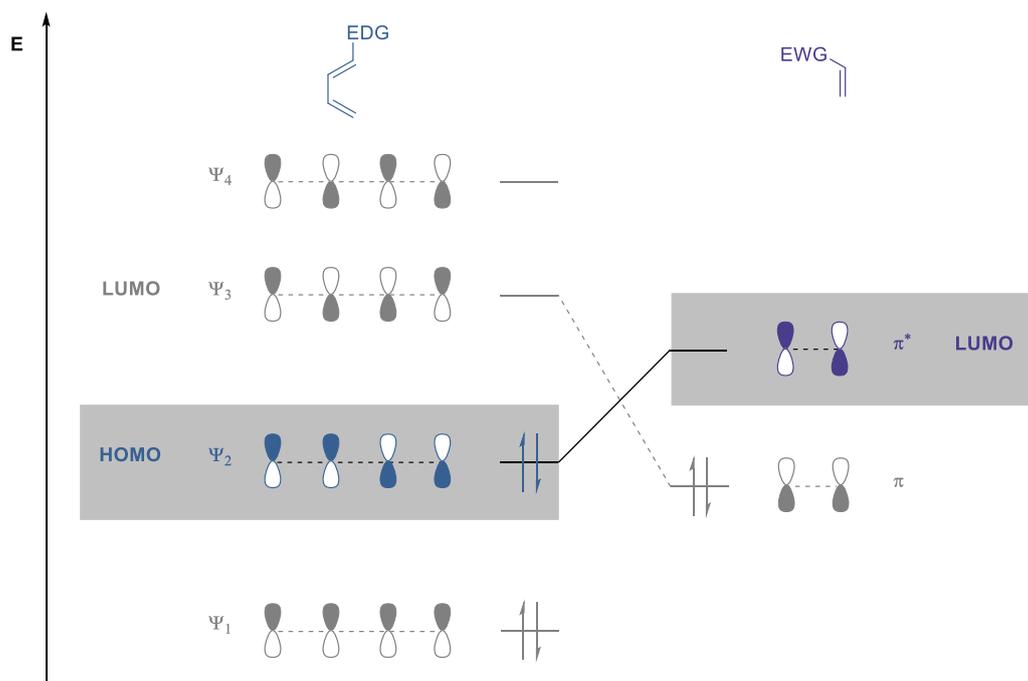


Figure 1

La « demande électronique normale » est la variation la plus courante de la réaction de Diels-Alder et les exemplifications en sont extrêmement nombreuses dans la littérature.

En 1992 le groupe de S. J. Danishefsky a réalisé la synthèse totale de la myrocin C en utilisant notamment le diène de Danishefsky **25** et la quinone **26** dans une réaction de Diels-Alder à demande électronique normale (Schéma 11).<sup>15</sup> Les groupements méthyle et éther d'énol enrichissent la structure du diène tandis que les deux fonctions carbonyles appauvrissent celle du diénophile.

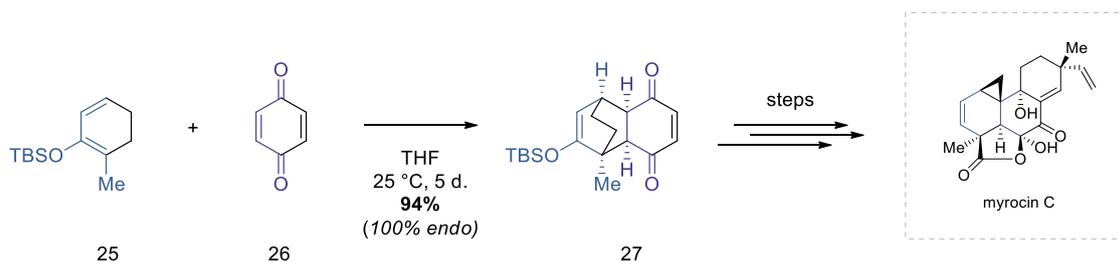


Schéma 11

La réaction a été réalisée dans le THF à 25 °C pendant une durée totale de 5 jours et a offert un excellent rendement de 94% avec une sélectivité totale pour l'approche *endo* qui se

<sup>15</sup> Chu-Moyer, M. Y.; Danishefsky, S. J.; Schulte, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11213.

rationalise par la présence des deux carbonyles et donc de l'existence d'interactions orbitales secondaires stabilisantes.

## II.2. Demande électronique inverse

Une réaction de Diels-Alder « à demande électronique inverse » présuppose l'inversion des rôles entre le diène et le diénophile. Cette fois-ci le diène se retrouve être le partenaire électroniquement pauvre de la réaction et le diénophile devient le partenaire électroniquement riche. Il en découle que le diène interagit avec son orbitale moléculaire frontière LUMO et le diénophile interagit avec son orbitale moléculaire frontière HOMO (Figure 2).

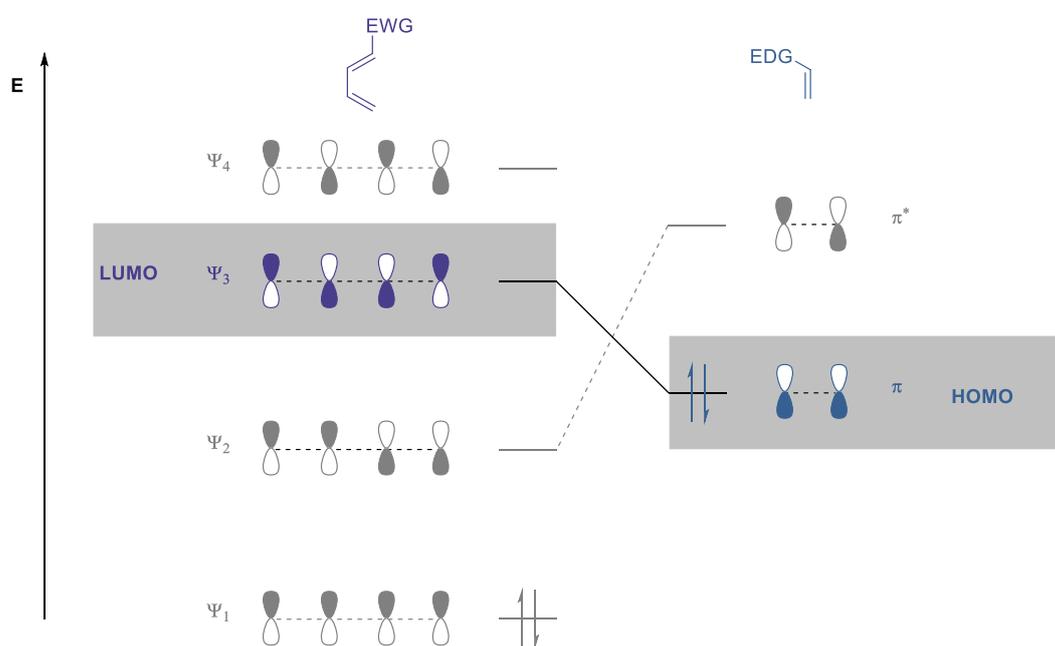


Figure 2

En 1999 le groupe de Pottie a rapporté une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse entre un diène comportant deux groupements électroattracteurs et une énamine, un diénophile enrichi par le doublet libre de l'atome d'azote, pour fournir un cycloadduit qui a été aromatisé dans les étapes subséquentes (Schéma 12).

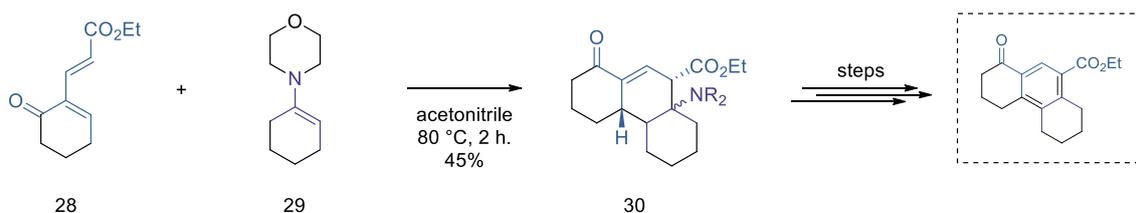


Schéma 12

## II.3 Rétro Diels-Alder

La réaction de rétro Diels-Alder est la réaction inverse de la cycloaddition où le cycloadduit s'ouvre et se fragmente en un diène conjugué et un diénophile (Schéma 13).

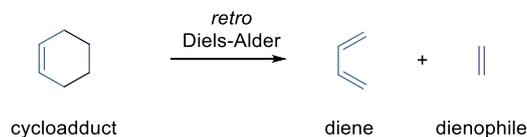


Schéma 13

À la fin des années 90 le groupe de Shi a utilisé la réaction de rétro Diels-Alder dans leur synthèse de tétrahydrofuranes asymétriques **34**.<sup>16</sup> Sous l'effet de la chaleur le cycloadduit de départ **31** a réalisé la réaction de rétro Diels-Alder pour donner le furane **32** comme diène conjugué et le dihydrofurane **33** correspondant comme diénophile (Schéma 14). Ce dernier a ensuite été hydrogéné pour fournir un tétrahydrofurane chiral **34**.

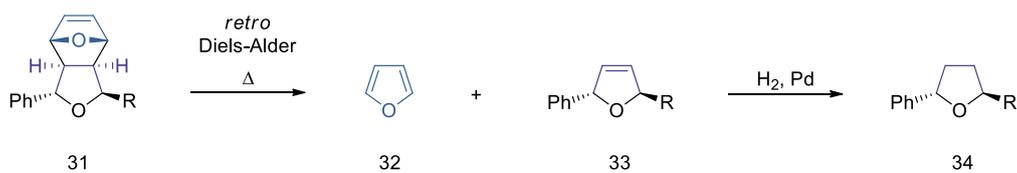


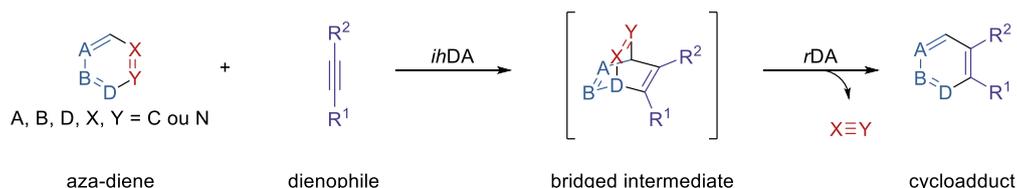
Schéma 14

## III. Séquence domino hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder (*ihDA/rDA*)

### III.1. Généralités

Une séquence domino hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder se définit comme la succession d'une réaction d'hétéro Diels-Alder à demande électronique inverse et d'une réaction de rétro Diels-Alder se réalisant à la suite sur l'intermédiaire précédemment formé. La première réaction d'hétéro Diels-Alder à demande électronique inverse a lieu entre un aza-diène conjugué et un diénophile contenant une triple liaison ou un équivalent de triple liaison. L'intermédiaire ponté ainsi formé réagit à son tour dans la réaction de rétro Diels-Alder, libérant un groupement partant et le cycloadduit correspondant (Schéma 15).

<sup>16</sup> Shi, H.; Liu, H.; Bloch, R.; Mandville, G. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9335.



**Schéma 15**

Selon les conditions opératoires utilisées et la nature de l'aza-diène et du diénophile, il est possible que plusieurs réactions de cycloaddition à demande électronique inverse rentrent en compétition *via* les différentes approches possibles du diénophile. Une sélectivité pourra notamment être obtenue en jouant sur la nature électronique des substituants des deux partenaires.

Le groupement partant généré lors de la réaction de rétro Diels-Alder est généralement un gaz à température et pression ambiantes, tel que le diazote, l'acide cyanhydrique ou encore le chlorure de cyanogène. Cependant il est possible de rencontrer des groupements partants liquides en conditions ambiantes comme l'acétonitrile ou encore le benzonitrile.

### III.2. Applications

La séquence domino hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder possède un champ d'application large à la frontière de plusieurs domaines de la chimie tel que la chimie de synthèse, la chimie médicinale ou encore la chimie minérale.

Cette séquence a été en premier lieu utilisée à des fins de synthèse moléculaire. En effet elle constitue un moyen simple et efficace d'aboutir à des squelettes moléculaires hétérocycliques complexes. Cela a été notamment démontré par le groupe de D. L. Boger dans leur synthèse totale du (+)-CC-1065, un antibiotique anti tumoral potentiel, rapportée en 1988 (Schéma 15).<sup>17</sup>

<sup>17</sup> Boger, D. L.; Coleman, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4796.

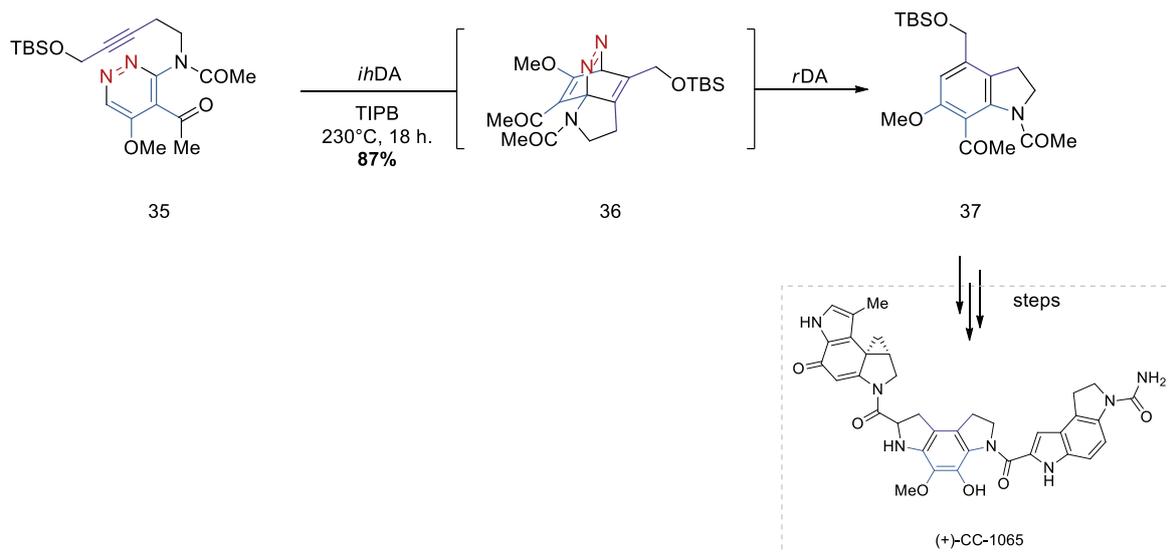


Schéma 16

Dans cet exemple la première étape de la séquence domino, la réaction d'hétéro Diels-Alder à demande électronique inverse, s'est produite de manière intramoléculaire entre une pyridazine, un aza-diène, et un alcyne interne dans le 1,3,5-triisopropylbenzène (TIPB) à 230 °C pendant 18 heures. Bien que les conditions réactionnelles fussent fortement vigoureuses, la réaction a offert un excellent rendement de 87%. La séquence a permis de cette façon de former un squelette de type indoline fonctionnalisée de manière simple et efficace.

La synthèse de plateformes moléculaires destinées à la recherche de nouveaux principes actifs en chimie médicinale est une application majeure des séquences domino *ihDA/rDA*. Récemment le groupe de F. Suzenet a mis à profit la réactivité des 3-vinyl-1,2,4-triazines **38** dans ce type de séquence pour former rapidement des squelettes moléculaires de type tétrahydro-1,6-naphtyridine **40** polysubstituée (Schéma 17).<sup>18</sup>

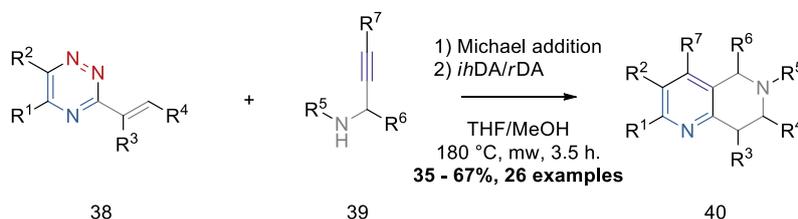


Schéma 17

Tout d'abord une addition de Michael s'est produite entre la 3-vinyl-1,2,4-triazine **38** et une amine propargylique **39** pour former l'intermédiaire qui a ensuite réalisé la séquence

<sup>18</sup> Jouha, J.; Buttard, F.; Lorion, M.; Berthonneau, C.; Khouili, M.; Hiebel, M.-A.; Guillaumet, G.; Brière, J.-F.; Suzenet, F. *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 4770.

*ihDA/rDA* entre la triazine et l'alcyne. La réaction a été faite dans un mélange THF/ MeOH à 180 °C sous irradiation micro-onde pendant 3,5 heures. Le champ d'application a été étendu à 26 exemples pour des rendements allant de 35 à 67%.

Les séquences domino *ihDA/rDA* sont également très utilisées dans le cadre de la chimie dite bioorthogonale où il est possible de réaliser de telles transformations chimiques en milieu biotique sans affecter le reste de l'environnement cellulaire.<sup>19</sup> Cela est fort utile pour le greffage de sonde fluorescente par exemple ; ceci faisant office d'alternative à la chimie « *click* » traditionnelle des azotures généralement catalysée par des métaux de transition. En utilisant cette technologie chimique le groupe de Chin est parvenu en 2018 à greffer un principe actif de type polypeptide sur un anticorps (Schéma 18).<sup>20</sup>

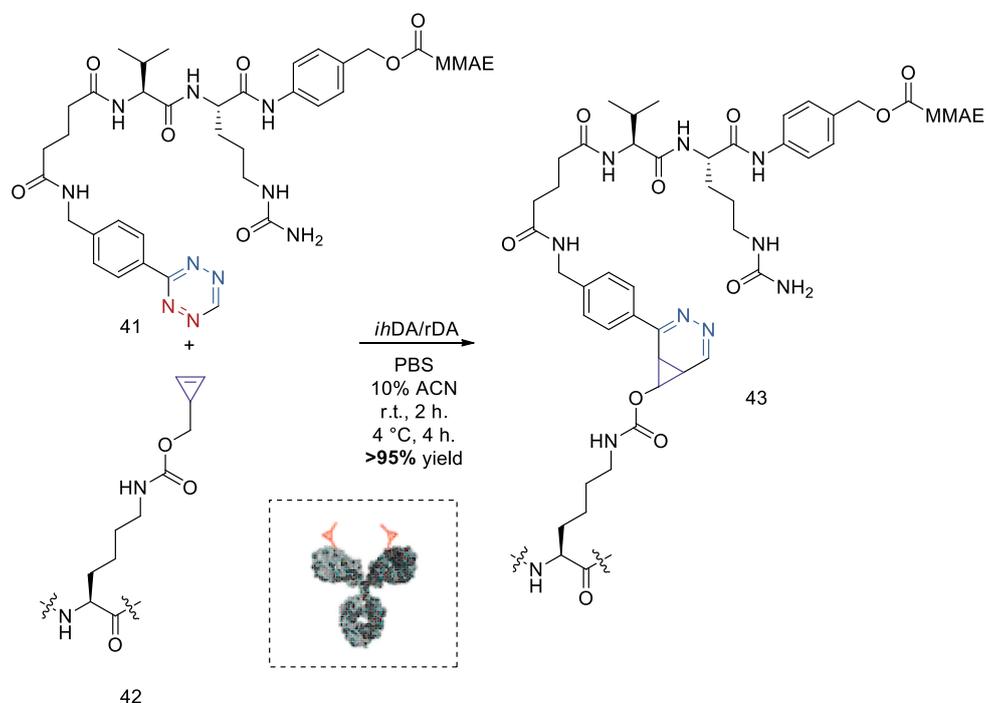


Schéma 18

Dans ce très bel exemple de séquence *ihDA/rDA*, la tétrazine **41** a réagi avec le cyclopropène **42** dans une réaction d'hétéro Diels-Alder à demande électronique inverse pour donner un intermédiaire ponté qui a fragmenté, libérant ainsi du diazote et offrant le principe actif greffé à l'anticorps avec un impressionnant rendement supérieur à 95%. La réaction a été réalisée dans un tampon phosphate à pH physiologique. À température ambiante la réaction fut

<sup>19</sup> Blackman, M. L.; Royzen, M.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13518; Oliveira, B. L.; Guoa, Z.; Bernardes, G. J. L. *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*, 4895.

<sup>20</sup> Oller-Silvia, B.; Kym, G.; Chin, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2831.

complète en 2 heures. À 4 °C la réaction fut terminée au bout de 4 heures, démontrant sa robustesse.

Les microréseaux de carbohydrates sont une technologie émergente dans le cadre du screening d'interaction entre carbohydrates et protéines. De ce fait la construction de tels réseaux sera un enjeu majeur dans les années à venir. En 2012 le groupe de Wittmann a tiré avantage de la séquence domino hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder pour réaliser l'étape cruciale d'une synthèse de microréseaux de carbohydrates, le greffage des sondes de carbohydrates sur la surface de verre (Schéma 19).<sup>21</sup>

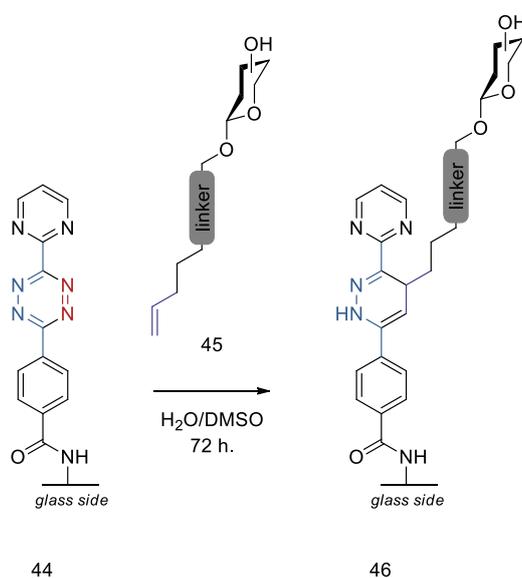


Schéma 19

Ici la séquence domino a fait intervenir la tétrazine **44** comme aza-diène et l'alcène **45** en bout de chaîne carbonée comme diénophile. La réaction a été réalisée dans un mélange H<sub>2</sub>O/DMSO pendant 72 heures pour fournir le cycloadduit **46** de type 1,4-dihydropyridazine où la sonde à carbohydrates a été greffée à la surface de verre.

Dans la chimie des matériaux la séquence domino *ihDA/rDA* est utilisée pour fonctionnaliser les matériaux et ainsi moduler leurs propriétés physico-chimiques. En 2011 le groupe de S. M. Cohen est parvenu à fonctionnaliser des matériaux cadres organométalliques par le biais de cette transformation (Schéma 20).<sup>22</sup> Il en a résulté que le succès de la réaction était dépendant de la topologie du matériau.

<sup>21</sup> Beckmann, H. S. G.; Niederwieser, A.; Wiessler, M.; Wittmann, V. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6548.

<sup>22</sup> Chen, C.; Allen, C. A.; Cohen, S. M. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 10534.

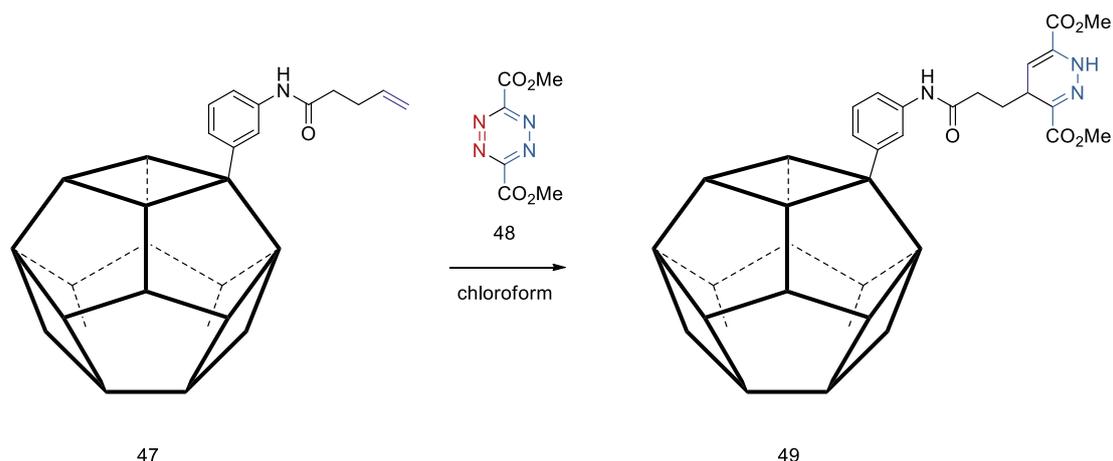


Schéma 20

Une nouvelle fois une tétrazine **48** et un alcène terminal **47** ont été utilisés pour donner le cycloadduit **49** comportant une 1,4-dihydropyridazine fonctionnalisée sur le matériau-cadre organométallique.

Un autre champ d'application en chimie des matériaux est la fonctionnalisation tardive de nanotubes de carbone. En 2006 le groupe de T. S. Perova est parvenu à fonctionnaliser des nanotubes de carbone *via* la réaction *ihDA* et à former des jonctions entre les tubes (Schéma 21).<sup>23</sup>

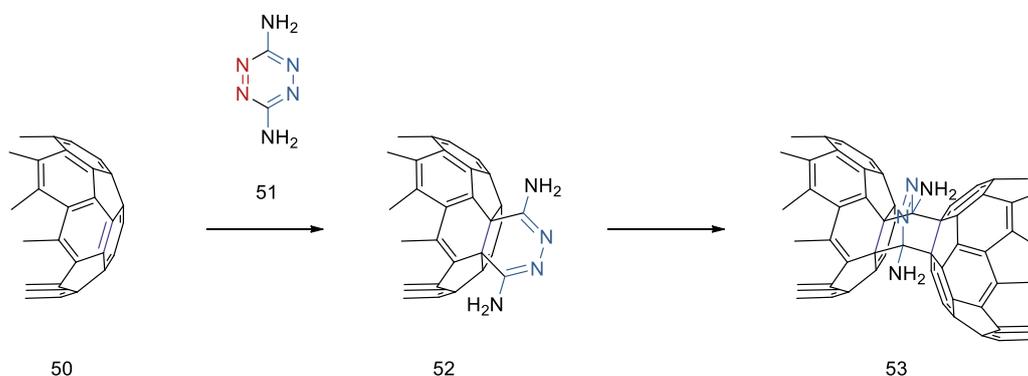


Schéma 21

Dans cet exemple la particularité vient du fait qu'une seconde réaction *ihDA* a lieu permettant ainsi la jonction entre les tubes. Cependant la seconde réaction de rétro Diels-Alder n'intervient pas du fait de son impossibilité. Dans un premier temps c'est la tétrazine **51** qui a réagi avec un noyau phényle du nanotube **50**, puis la seconde réaction d'hétéro Diels-Alder a

<sup>23</sup> Hayden, H.; Gun'ko, Y. K.; Perova, T. S. *Chem. Phys. Lett.* **2007**, 435, 84.

fait intervenir la 4,5-dihydropyridazine **52** formée précédemment avec un noyau phényle d'un autre nanotube de carbone **51**.

L'ensemble de ces applications variées montre le riche intérêt que suscitent les séquences domino hétéro Diels-Alder rétro Diels-Alder et appuie le fait qu'une recherche approfondie permettant une étendue des champs d'applications au travers de nouvelles méthodologies et d'une compréhension théorique et mécanistique plus poussée est cruciale à l'évolution de ces mêmes domaines d'application.

### III.3. Les partenaires de la séquence domino *ihDA/rDA*

#### III.3.1. Aza-diène

De nombreux hétérocycles aromatiques contiennent au sein de leur structure un ou des aza-diènes conjugués contraints en conformation *s-cis*. Du fait de la présence d'un ou de plusieurs hétéroatomes au caractère électronégatif, ces diènes s'en retrouvent électroniquement appauvris. Les hétérocycles aromatiques constituent donc une classe de molécules de choix pour réaliser des réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse et plus particulièrement des séquences domino hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder.

De nombreux hétérocycles peuvent participer à ce type de séquence. C'est le cas de plusieurs classes d'hétérocycles à cinq chaînons tels que les oxazoles, les thiazoles, les pyrroles, les pyrazoles ou encore les imidazoles (Figure 3).<sup>24</sup>

---

<sup>24</sup> Boger, D. L. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 781.

5 member rings



6 member rings - azines

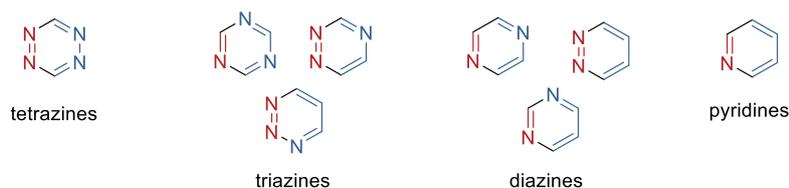


Figure 3

Les hétérocycles azotés à six chaînons, les azines, font d'excellents aza-diènes pour ce type de séquence et sont de manière générale plus fréquents dans la littérature que les cycles à cinq chaînons.<sup>25</sup>

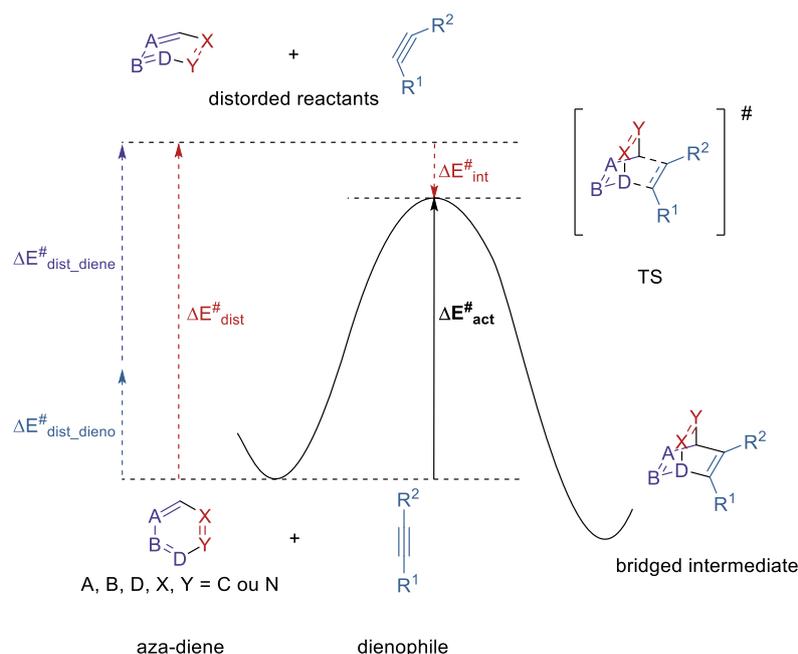
Dans une étude reposant sur la chimie computationnelle, le groupe de K. N. Houk a classifié les azines par ordre de réactivité dans une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse. Pour ce faire un modèle théorique dit « *distortion interaction model* » a été développé pour décrire d'un point de vue énergétique spécifiquement ce type de transformation (Figure 4).<sup>26</sup>

Tout d'abord le modèle postule que l'énergie d'activation  $\Delta E_{act}^{\#}$  de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse se divise en deux termes distincts, l'énergie de distorsion  $\Delta E_{dist}^{\#}$  et l'énergie d'interaction  $\Delta E_{int}^{\#}$ .

$$\Delta E_{act}^{\#} = \Delta E_{dist}^{\#} + \Delta E_{int}^{\#}$$

<sup>25</sup> Boger, D. L. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2869.

<sup>26</sup> Yang, Y.-F.; Liang, Y.; Liu, F.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 1660.



**Figure 4**

L'énergie de distorsion se décrit comme l'énergie nécessaire à insuffler au système pour distordre les deux molécules pour les amener à la géométrie qu'elles adoptent à l'état de transition. L'énergie d'interaction quant à elle regroupe les termes d'interaction électrostatique, de répulsion de Pauli ou encore d'énergie de transfert de charge. De manière générale, ces différents termes s'annulent les uns avec les autres et il en résulte une énergie d'interaction de faible valeur absolue. Par conséquent cela fait de l'énergie de distorsion le terme prédominant de l'énergie d'activation de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse.

Afin de rationaliser la nature d'un aza-diène et son énergie de distorsion plusieurs paramètres sont à considérer tel que son aromaticité. En se basant sur le *nucleus independent chemical shift (NICS)*, l'indicateur d'aromaticité le plus populaire dans la communauté scientifique, le groupe arrive à la conclusion que la substitution d'un atome de carbone par un atome d'azote contribue à une diminution du caractère aromatique de la molécule en brisant sa planéité. Ainsi la 1,2,4,5-tétrazine se révèle être l'aza-diène le moins aromatique de la série tandis que la pyridine est le plus aromatique. Ainsi un aza-diène déformé « naturellement » par plusieurs atomes d'azote requerra moins d'énergie pour atteindre sa géométrie distordue à l'état de transition. Par conséquent la 1,2,4,5-tétrazine possède une énergie de distorsion plus faible que les triazines et elles-mêmes que les diazines.



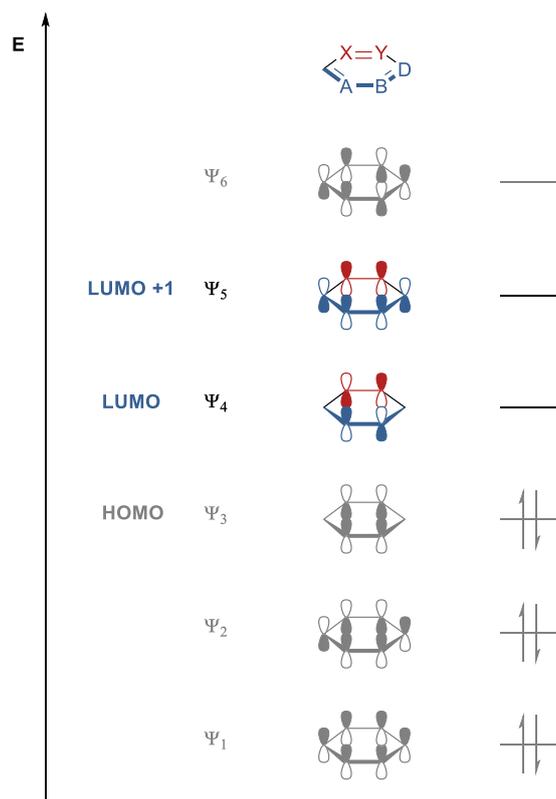


Figure 6

L'orbitale moléculaire frontière LUMO contient deux nœuds en position 2 et 5 du cycle. Nul recouvrement orbitalaire avec le diénophile n'est possible sur ces atomes et donc aucune liaison ne peut s'y former. Pour cette raison une concurrence entre plusieurs réactions hétéro Diels-Alder est possible dépendamment de la nature de l'aza-diène, des considérations thermodynamiques qui en découlent ainsi que de la nature électronique des éventuels substituants. Une des réactions possibles procède entre la LUMO de l'aza-diène et la HOMO du diénophile tandis que l'autre se réalise entre LUMO +1 de l'aza-diène et la HOMO du diénophile.

### III.3.2. Diénophile

Deux familles de diénophile sont rencontrées dans les réactions utilisant les aza-diènes dans des réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse. La première est la famille des alcynes, ainsi que leurs dérivés hétéro-substitués tels que les ynamines, les ynamides et les éthers d'ynol. La seconde est composée de molécules comportant un équivalent de triple liaison dans leur structure. Une fois la séquence domino réalisée, un groupe partant va pouvoir être libéré dans une étape de ré-aromatation, mimant ainsi l'emploi d'une triple

liaison au cours de la séquence. Les amidines, les énamines, les ène-diamines ou encore les ène-acétals sont des équivalents de triple liaison.

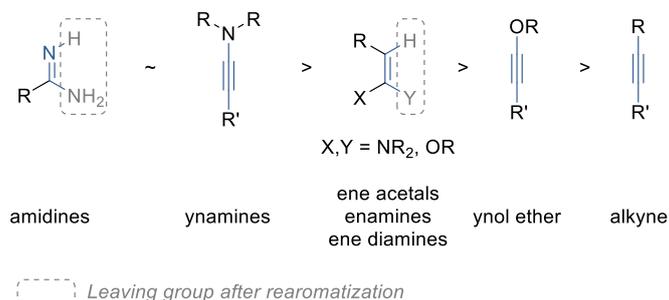


Figure 7

Dans une étude parue en 2011 le groupe de D. L. Boger a comparé la réactivité de plusieurs 1,2,3-triazines et de plusieurs diénophiles dans des séquences domino *ihDA/rDA* (Figure 7).<sup>28</sup> Il en résulte que les amidines et les ynamines possèdent une réactivité équivalente et sont les diénophiles les plus réactifs devant les énamines et les éthers d'ynol. Enfin les alcynes du fait de la très faible polarisation de leur triple liaison se révèlent être les diénophiles les moins réactifs.

#### III.4. Réactivité des pyrimidines en séquence domino *ihDA/rDA*

Bien que les pyrimidines constituent l'un des hétérocycles les moins réactifs dans une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse, une certaine attention leur a été prêtée depuis près d'un demi-siècle.

Le premier exemple d'utilisation d'une pyrimidine dans une séquence domino *ihDA/rDA* a été rapporté par H. Neunhoeffler en 1973 (Schéma 22).<sup>29</sup>

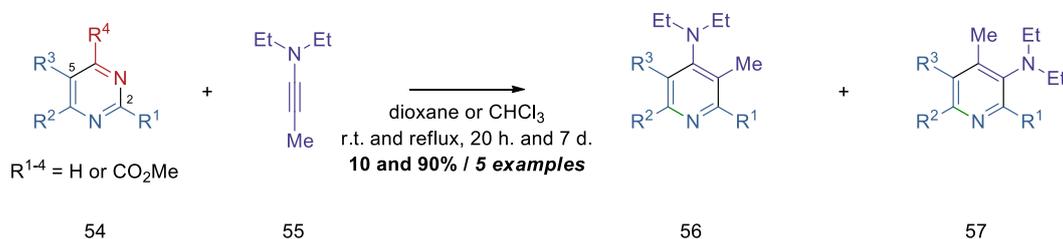


Schéma 22

Dans ce premier cas une pyrimidine **54** appauvrie électriquement par un groupement électroattracteur (un ester) réagit de façon intermoléculaire avec l'ynamine **55**, un diénophile

<sup>28</sup> Anderson, E. D.; Boger, D. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12285.

<sup>29</sup> Neunhoeffler H.; Werner G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1973**, *1974*, 1190.

particulièrement riche en électron, fortement polarisé au niveau de sa triple liaison et donc très réactif dans ce type de transformation. Dépendamment des substrats employés les conditions varient, pouvant se dérouler à température ambiante jusqu'à reflux du solvant. Sur ces cinq exemples rapportés les rendements varient de 10 à 90%. Dans ce premier exemple la faible réactivité de la pyrimidine en réaction d'hétéro Diels-Alder à demande électronique inverse est contrebalancée par deux facteurs. Le premier est la présence d'un ou de plusieurs groupements électroattracteurs sur le noyau pyrimidine, permettant d'abaisser l'énergie d'activation de la cycloaddition. Le second est l'utilisation de l'ynamine un diénophile extrêmement réactif du fait de la présence de l'atome d'azote qui polarise fortement la triple liaison. Ceci permet ainsi de réaliser la séquence domino à basse température bien que sur des temps de réaction longs.

En 1980, le groupe de J. C. Martin publia une synthèse de pyridine utilisant une pyrimidine dans une séquence domino *ihDA/rDA* (Schéma 23).<sup>30</sup> Cette étude a été réalisée dans le cadre d'une approche de la synthèse totale de la streptonigrine, un antibiotique antitumoral.

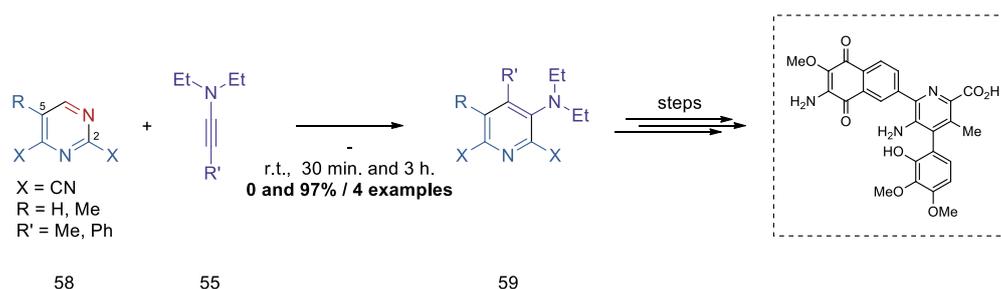


Schéma 23

La réaction a été réalisée de façon intermoléculaire entre une pyrimidine **58** et l'ynamine **55**, sans solvant. Le temps de réaction a varié de 30 minutes à 3 heures. Le champ d'application a été étendu à 4 exemples, offrant des rendements jusqu'à 97%. De la même manière que dans l'exemple précédent, le temps de réaction ainsi que la température utilisée se rationalisent par l'emploi d'un diénophile fortement réactif. Il est à noter que lorsqu'une pyrimidine portant un groupement méthyle en position 5 est engagée, le rendement de la réaction chute drastiquement (36% et 0%). Ceci est cohérent avec le fait que la pyrimidine n'est plus suffisamment appauvrie pour réagir efficacement dans une réaction d'hétéro Diels-Alder à demande électronique inverse.

<sup>30</sup> Martin J. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 1111.

Curieusement en 1982 le groupe de H. C. van der Plas s'attribua la paternité de ce type de transformation avec une pyrimidine, malgré l'existence des travaux antérieurs évoqués précédemment. Pour cela la pyrimidine **60** portant un groupement nitro en position 5 a été utilisée (Schéma 24).<sup>31</sup>

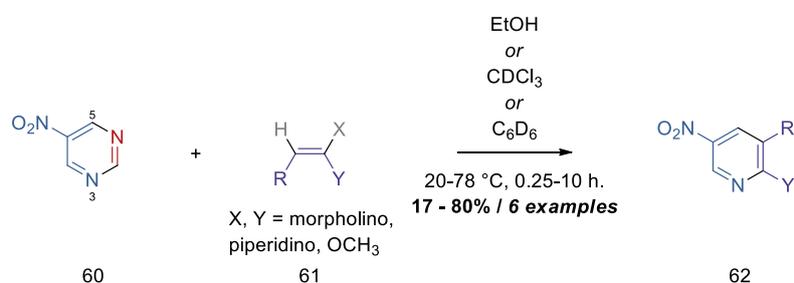


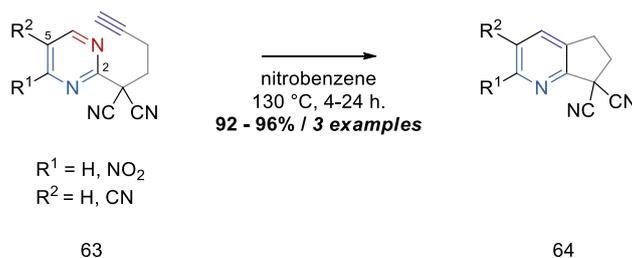
Schéma 24

Le diène appauvri **60** réagit de manière intermoléculaire avec une molécule **61** contenant dans sa structure un équivalent de triple liaison pour fournir, au travers de 6 exemples, différentes 5-nitropyridines **62** avec des rendements corrects. Les conditions réactionnelles sont douces, utilisant des températures allant de 20 à 78 °C dans des solvants traditionnels et en des temps relativement courts. Ceci s'explique par l'emploi d'une pyrimidine fortement appauvrie par le groupement nitro en position 5 et d'un diénophile dont la double liaison est fortement polarisée par la présence d'un ou de plusieurs hétéroatomes. Il est à noter que la régiosélectivité des diénophiles dits « équivalents » de triple liaison est différente de la régiosélectivité observée dans les travaux de H. Neunhoeffler et J. C. Martin lors de leur utilisation des ynamines. Dans le cas des diénophiles à triple liaison classiques nous avons observé une addition C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> tandis que le diénophile dans l'exemple ci-dessus a opéré une addition N<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. Ceci peut s'expliquer par la différence d'énergie et de taille des lobes des HOMO des diénophiles. L'un (équivalent de triple liaison) possède une meilleure interaction avec la LUMO de la pyrimidine tandis que l'autre (ynamine) réagit préférentiellement avec la LUMO+1.

Le groupe de H. C. van der Plas poursuit son étude de la réactivité des pyrimidines en séquence domino *ihDA/rDA* et rapporta en 1987 une synthèse de pyridine fusionnée à partir d'une pyrimidine et d'un alcyne (Schéma 25).<sup>32</sup>

<sup>31</sup> Charushin, V. N.; van der Plas, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3965.

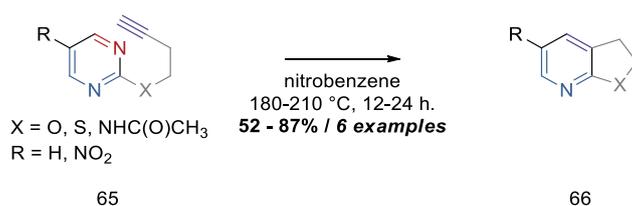
<sup>32</sup> Frissen A. E.; Marcelis A. T. M.; Geurtsen G.; de Bie D. A.; van der Plas H. C. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1987**, 106, 547.



**Schéma 25**

La réaction procède de façon intramoléculaire, les deux partenaires de la réaction de Diels-Alder étant liés l'un à l'autre par une chaîne comportant 3 atomes de carbone. La température de 130 °C et l'utilisation du nitrobenzène, un solvant fortement polaire, très toxique et éliminable uniquement par chromatographie, rendent les conditions réactionnelles très dures. Le champ d'application est constitué seulement de 3 exemples proposant d'excellents rendements. Il est à noter que la présence du groupement *gem*-dicyano génère un effet Thorpe-Ingold rapprochant potentiellement les deux partenaires de la réaction et facilitant celle-ci. Dans cet exemple la difficulté de la réaction réside dans l'emploi d'un alcyne très peu réactif du fait de son apolarité. De plus la réalisation de la séquence de façon intramoléculaire oblige le diénophile à interagir avec l'orbitale LUMO+1 de la pyrimidine. L'énergie d'activation s'en retrouve fortement augmentée et un important apport de chaleur est donc nécessaire pour réaliser la première étape de cycloaddition.

La même année le groupe publia une méthode extrêmement similaire pour parvenir à des pyridines fusionnées à des hétérocycles (Schéma 26).<sup>33</sup>



**Schéma 26**

Les conditions réactionnelles sont similaires à la méthode précédemment décrite. Le champ d'application s'étend sur 6 exemples offrant de très bons rendements et une diversité quant à la nature de l'hétéroatome situé en position 2 de la pyrimidine de départ. Toutefois cette fois-ci la température requise pour réaliser la réaction est supérieure à l'exemple précédent. Ceci

<sup>33</sup> Frissen, A. E.; Marcelis, A. T. M.; van der Plas, H. C. *Tetrahedron Letters* **1987**, 28, 1589.

tend à démontrer l'influence favorable de l'effet Thorpe-Ingold du groupement *gem* dicyano présent dans l'étude précédente.

Le groupe de H. C. van der Plas continua son étude sur la réactivité des pyrimidines en synthétisant des molécules hétéroaromatiques tricycliques en 1989 (Schéma 27).<sup>34</sup>

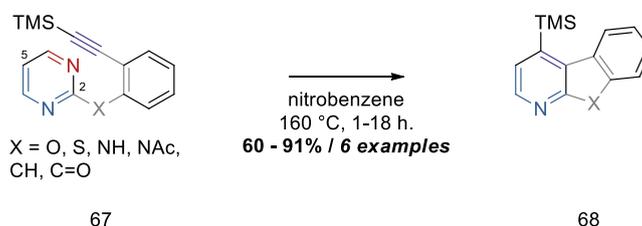


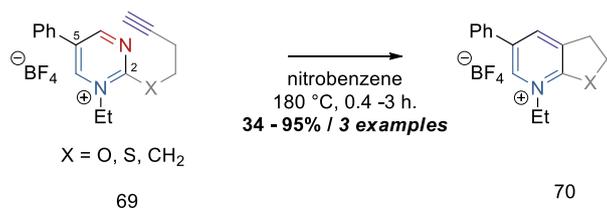
Schéma 27

La séquence domino se déroule toujours entre une pyrimidine et un alcyne dans des conditions vigoureuses impliquant une température élevée de 160 °C et l'emploi du nitrobenzène comme solvant. Cette fois-ci la pyrimidine et l'alcyne sont liés par un hétéroatome et un noyau phényle permettant d'aboutir à ces composés hétérotricycliques finaux. Le champ d'application s'étend sur 6 exemples et offrent de bons rendements allant de 60 à 90%. L'utilisation d'un système davantage conjugué, et totalement conjugué dans le cas  $\text{X} = \text{N}$ , semble favoriser la première réaction de Diels-Alder puisque non seulement la température requise est inférieure à l'exemple précédent, mais surtout cette méthodologie est appliquée sur des pyrimidines ne portant aucun substituant électroattracteur. Le système totalement conjugué diminue l'énergie d'activation en abaissant la différence d'énergie entre les deux orbitales moléculaires HOMO et LUMO+1 et permet dans un même temps de restreindre les conformations du substrat de pré cyclisation pour favoriser le recouvrement orbitalaire des deux partenaires.

En 1990 le groupe de H. C. van der Plas proposa une variante de la séquence domino *ihDA/rDA* en utilisant des sels de pyridinium comme partenaire de cycloaddition appauvri (Schéma 28).<sup>35</sup>

<sup>34</sup> Stolle, W. A. W.; Marcelis, A. T. M.; Koetsier, A.; van der Plas, H. C. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6511.

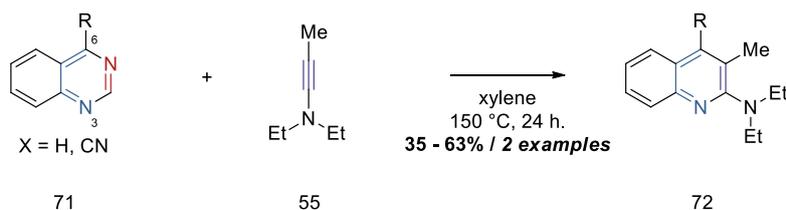
<sup>35</sup> Frissen, A. E.; Geurtsen, G.; Marcelis, A. T. M.; van der Plas, H. C. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 595.



**Schéma 28**

La réaction procède de manière intramoléculaire entre le sel de pyrimidinium et l'alcyne vrai, toujours dans le nitrobenzène à haute température, mais sur des temps beaucoup plus courts allant de 24 minutes à 3 heures. Ceci peut s'expliquer par le caractère électroniquement pauvre du sel de pyrimidinium qui faciliterait la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse. La méthode a ainsi permis de synthétiser trois exemples de sels de pyridinium fusionnés avec des rendements corrects.

Le groupe de T. Higashino utilisa en 1991 les quinazolines comme aza-diène (Schéma 29).<sup>36</sup>



**Schéma 29**

La réaction se fait entre une quinazoline **71** et l'ynamine **55** dans le xylène à 150 °C pendant 24 heures. Deux 2-aminoquinazolines **72** ont ainsi été synthétisées avec des rendements de 35% et 63%. Cet exemple démontre une nouvelle fois la sélectivité des ynamines en tant que diénophile enrichi pour une addition en position 3 et 6 du cycle pyrimidine. Il est intéressant de mentionner que malgré l'utilisation d'un diénophile extrêmement réactif, les conditions réactionnelles restent dures. Cela semble démontrer que les quinazolines sont de moins bons aza-diènes que leurs parentes pyrimidines.

En 1992 le groupe van der Plas publia sa dernière contribution à l'étude des pyrimidines et leurs dérivés dans les séquences domino *ihDA/rDA*. Il rapporta une méthodologie analogue

<sup>36</sup> Miyashita, A.; Taido, N.; Sato, S.; Yamamoto, K.; Ishida, H.; Higashino, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 282.

aux précédentes pour synthétiser de nouvelles pyridines fusionnées à des hétérocycles (Schéma 30).<sup>37</sup>

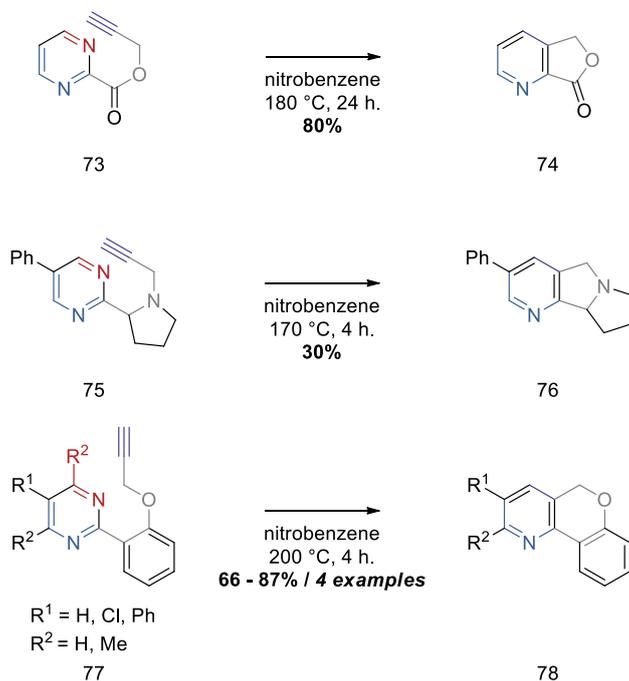


Schéma 30

Il est à noter que dans la dernière série, le groupement partant généré lorsque le substituant R<sup>2</sup> = Me est l'acétonitrile et non plus l'acide cyanhydrique. De plus cette dernière réaction démontre qu'il est possible de former un cycle à 6 chaînons, bien que cela requière un surplus d'énergie dû aux degrés de liberté supplémentaires que comporte la molécule.

En 1993 le groupe de M. Thompson publia une amélioration des travaux du groupe de van der Plas sur la synthèse de molécules aromatiques tricycliques (Schéma 31).<sup>38</sup>

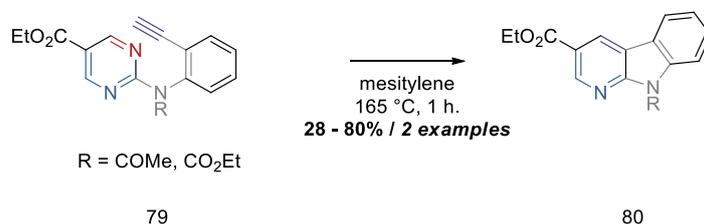


Schéma 31

Bien que le champ d'application décrit reste extrêmement modeste, ces deux exemples de pyridine fusionnée sont synthétisés avec un bon rendement dans des conditions plus douces

<sup>37</sup> Stolle, W. A. W.; Frissen, A. E.; Marcelis, A. T. M.; van der Plas, H. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3000.

<sup>38</sup> Forbes, I. T.; Johnson, C. N.; Thompson, M. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 715.

que celles rapportées par le groupe de van der Plas. Ceci peut s'expliquer par l'emploi d'une pyrimidine électriquement appauvrie en position 5 par le groupement ester éthylique. Ici la pyrimidine et l'alcyne réagissent de façon intramoléculaire dans le mésitylène, un solvant apolaire mais toujours très toxique, à une température de seulement 165 °C pendant 1 heure. Il est intéressant de mentionner que le substrat qui comporte le groupement R le plus encombrant (l'ester) délivre le meilleur rendement (80%). Il est envisageable de supposer que l'encombrement stérique généré par ce groupement influe sur l'équilibre conformationnel de la molécule et favorise davantage le conformère *cis* où les deux partenaires de la réaction sont les plus proches.

Le groupe de Dehaen utilisa en 2001 la séquence domino *ihDA/rDA* comme étape clé de leur synthèse totale de la Cerpégine, un alcaloïde connu pour ses propriétés tranquillisantes et anti-inflammatoires. Ils démontrèrent ainsi qu'il était possible de réaliser cette transformation intramoléculairement lorsque le diénophile était branché sur la position 5 de la pyrimidine, et pas seulement en position 2 comme cela a été démontré au cours des exemples précédents (Schéma 32).<sup>39</sup>

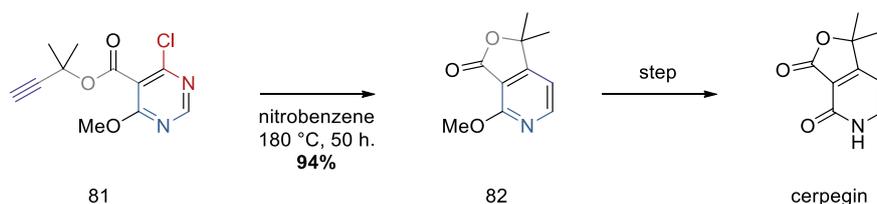


Schéma 32

L'emplacement de la chaîne du diénophile ne semble pas impacter la réactivité du système, du moins dans ce cas précis, puisque les conditions employées sont les conditions typiques développées par le groupe de H. C. van der Plas. Dans ce cas particulier, le groupement partant généré est le chlorure de nitrile. Il est aussi à noter que malgré la présence du groupement méthoxy, le rendement demeure excellent (94%). En effet sa présence enrichit le noyau pyrimidine et donc augmente la différence d'énergie entre les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO+1. De plus une compétition de groupement partant entre le chlorure de cyanogène et le méthyle cyanate aurait pu se révéler problématique.

<sup>39</sup> Tarasov, E. V.; Henckens, A.; Ceulemans, E.; Dahan, W. *Synlett* **2000**, 625.

Dans le cadre de la synthèse d'une nouvelle classe d'antioxydant le groupe de Porter a eu recours à la séquence domino *ihDA/rDA* en utilisant une pyrimidine comme aza-diène (Schéma 34).<sup>40</sup>

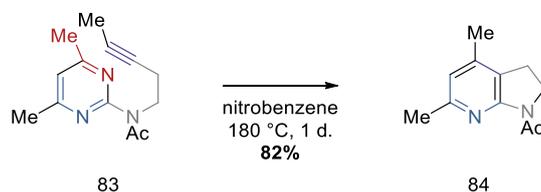


Schéma 33

La réaction se fait dans les conditions classiques de van der Plas, en présence de nitrobenzène à 180 °C, entre une 4,6-diméthylpyrimidine et un alcyne interne de façon intramoléculaire. Après une journée, la réaction offre l'excellent rendement de 82%. Il est à noter que dans cet exemple la pyrimidine, bien qu'enrichie par les deux groupements inductifs donneurs, parvint à réagir dans les conditions standard de H. C. van der Plas en générant de l'acétonitrile.

En 2005 le groupe de Shao publia le premier véritablement bon en avant dans l'utilisation des pyrimidines comme aza-diène dans des séquences domino *ihDA/rDA* (Schéma 34). Ces derniers mirent à profit l'emploi de l'irradiation micro-onde, devenu depuis lors une méthode d'activation classique en synthèse organique. Elle permet notamment de raccourcir les temps de réaction grâce à un chauffage plus homogène et plus efficace sous l'influence de « l'effet micro-onde ». La réaction gagne en praticité pour monter à des températures très élevées.<sup>41</sup>

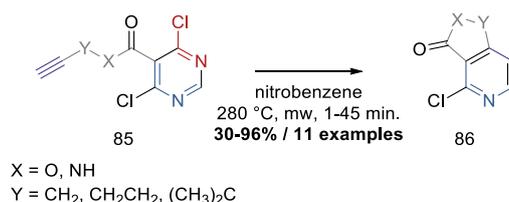


Schéma 34

De la même manière que dans les travaux de Dehaen, le diénophile est rattaché à la pyrimidine sur la position 5 de celle-ci. Les deux partenaires réalisent la séquence domino *ihDA/rDA* dans le nitrobenzène à 280 °C sous irradiation micro-onde sur une échelle de temps allant de 1 à 45 minutes. Le champ d'application est riche de onze exemples offrant des rendements de 30 à 96%. Cette méthodologie est la première à inclure un champ d'application

<sup>40</sup> Wijnmans, M.; Pratt, D. A.; Brinkhorst, J.; Serwa, R.; Valgimigli, L.; Pedulli, G. F.; Porter, N. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9215.

<sup>41</sup> Shao, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3423.

fourni de plus d'une dizaine de molécules et donne ainsi une image plus générale de la séquence domino hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder.

En 2013 l'équipe de R. E. Martin de l'entreprise Hoffmann-La Roche<sup>®</sup> exploita la technologie de flux continu pour réaliser facilement et efficacement à l'échelle du gramme des pyridines fusionnées en appliquant la séquence domino hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder sur une pyrimidine (Schéma 35).

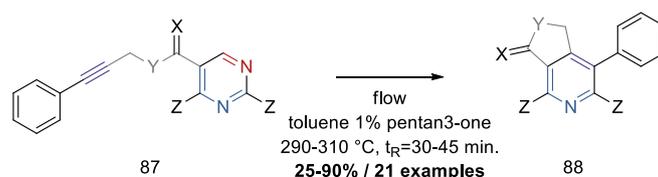


Schéma 35

Ils synthétisèrent ainsi une vingtaine de pyridines fusionnées à partir d'un substrat de pré cyclisation contenant la pyrimidine et l'alcyne branché *via* une chaîne longue de trois atomes sur la position 5 de la pyrimidine. La réaction a été faite dans le toluène contenant 1% de 3-pentanone. Celle-ci est connue dans la littérature pour piéger l'acide cyanhydrique et former la cyanhydrine correspondante.<sup>42</sup> De cette façon la polymérisation de l'acide cyanhydrique, qui a lieu à haute température, est empêchée et l'obstruction des tuyaux est évitée. Le four a été chauffé entre 290 et 310 °C et le temps de rétention ( $t_R$ ) a varié de 30 à 45 minutes. Les rendements obtenus se révélèrent très intéressants et s'élevèrent jusqu'à 90%. Une fois encore, l'utilisation d'un autre moyen d'activation thermique que le chauffage traditionnel a permis de fournir un champ d'application varié et une praticité en terme de temps bien plus intéressante que les conditions développées au cours des décennies précédentes.

Ces six dernières années notre groupe s'est investi dans l'étude de la réactivité des pyrimidines en tant qu'aza-diène électroniquement appauvri dans les séquences hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder.

Une méthodologie a été développée en 2016 permettant d'accéder à des 4-aminopyridines **90** fusionnées à partir d'un substrat de pré cyclisation **89** comportant la pyrimidine et un ynamide.

<sup>42</sup> Martin, R. E.; Lenz, M.; Alzieu, T.; Aebi, J. D.; Forzy, L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6703.

Cette méthode constitue le tout premier exemple de réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse entre une pyrimidine et un ynamide (Schéma 36).<sup>43</sup>

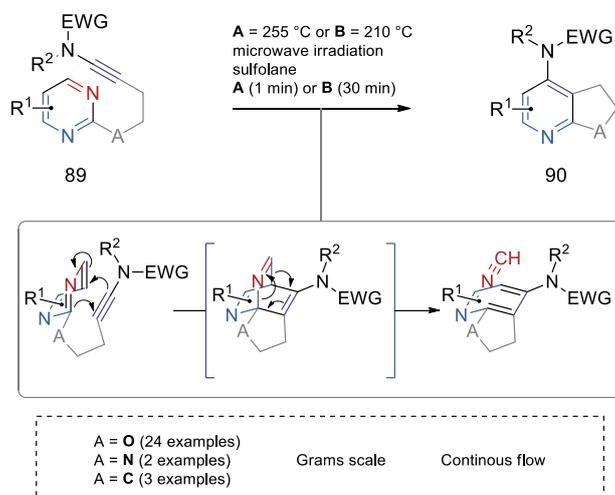
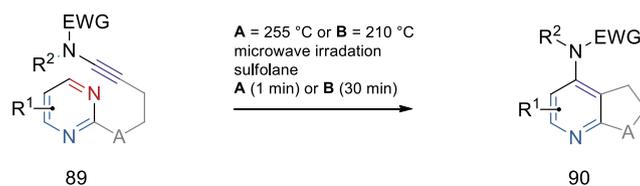


Schéma 36

Le substrat de précyclisation **89** a été synthétisé en seulement 2 étapes à partir de la 2-chloropyrimidine correspondante *via* une réaction de substitution nucléophile aromatique et d'une réaction d'ynamidation cupro catalysée.

La séquence domino a été réalisée sous irradiation micro-onde à 210 et 255 °C pendant 30 et 1 minutes respectivement. Le solvant utilisé a été le sulfolane, un solvant très polaire non toxique. Le champ d'application comprend environ une trentaine de molécules (Schéma 37).

<sup>43</sup> Duret, G.; Quinlan, R.; Martin, R. E.; Bisseret, P.; Neuburger, M.; Gandon, V.; Blanchard, N. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1610; Duret, G.; Quinlan, R.; Yin, B.; Martin, R. E.; Bisseret, P.; Neuburger, M.; Gandon, V.; Blanchard, N. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1726; Donnard, M.; Duret, G.; Bisseret, P.; Blanchard, N. *C. R. Chim.* **2017**, *20*, 643; Duret, G.; Le Fouler, V.; Bisseret, P.; Bizet, V.; Blanchard, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 6816.



Selected examples

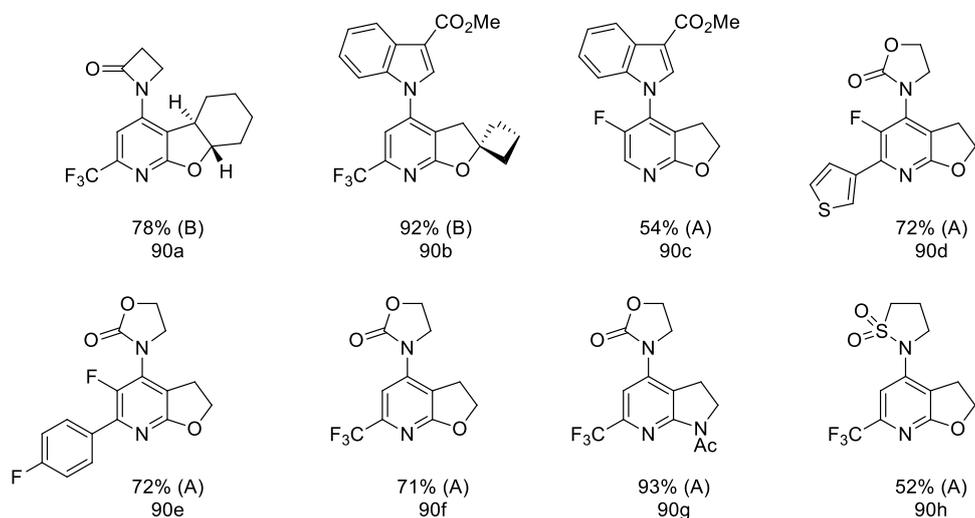


Schéma 37

Une certaine diversité structurale a été obtenue en différents points du squelette de la 4-aminopyridine. Il a été possible d'obtenir des hétérocycles variés sur la position 4 de la pyridine tel que des oxazolidinones (**90d**, **90e**, **90f**, **90g**), des indoles (**90b**, **90c**) ou encore une 2-azétidinone (**90a**). De même que les positions 2 et 3 de la pyridine ont été substituées par différents groupements comme le fluor (**90c**, **90d**, **90e**), le groupement  $\text{CF}_3$  (**90a**, **90b**, **90f**, **90g**, **90h**), un *para*-fluorophenyle (**90e**) ou encore un noyau thiophène (**90d**).

Une montée en échelle de la réaction a été réalisée par l'utilisation d'un système en flux continu. Après une optimisation des conditions opératoires, il a été possible de réaliser la réaction dans le toluène contenant 1% de 3-pentanone en chauffant à 300 °C et avec un temps de rétention de 7,4 minutes (Schéma 38).

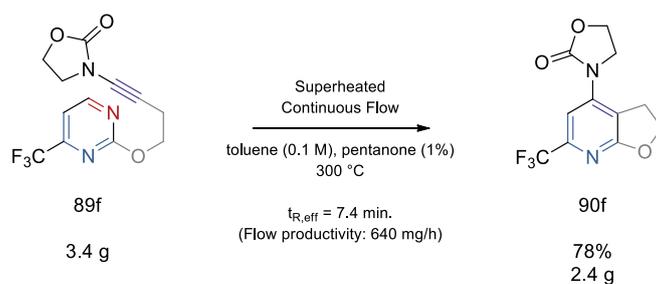


Schéma 38

#### IV. Objectif

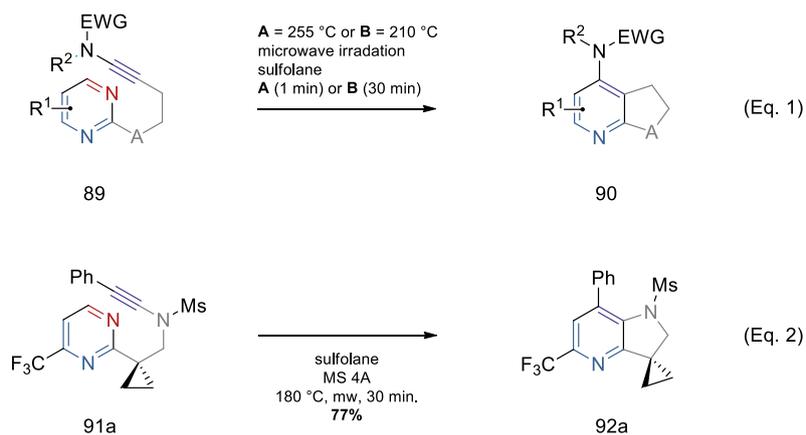
Dans ce contexte, l'objectif de ces travaux de thèse était de poursuivre l'étude de la réactivité des pyrimidines comme aza-diène appauvri électroniquement dans des séquences domino hétéro Diels-Alder à demande électronique inverse/rétro Diels-Alder.

De l'état de l'art nous retenons que les pyrimidines ne sont pas d'excellents partenaires de réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse. En effet leur activation nécessite dans la grande majorité des cas des conditions extrêmement rudes, tel que l'emploi de température avoisinant les 300 °C et l'utilisation d'un solvant fortement polaire et/ou toxique comme le nitrobenzène. Seul l'emploi d'une ynamine comme diénophile enrichi électroniquement dans une séquence domino intermoléculaire a rendu possible des conditions réactionnelles à température ambiante.

Toutefois ces dernières années l'utilisation de l'irradiation micro-onde et du flux continu ont permis d'améliorer la praticité de la réaction en réduisant considérablement les temps réactionnels et en étendant les champs d'application des méthodes développées.

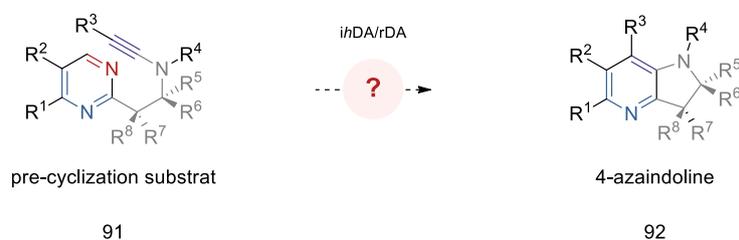
Il est bon de mentionner que malgré leur faible réactivité les pyrimidines demeurent des partenaires de cycloadditions d'intérêt. En effet celles-ci sont peu onéreuses et une grande diversité de substituants sur les carbones 2, 3, 4 et 5 existe sur le marché. Cela fait des pyrimidines des building-blocks très intéressants, notamment pour la construction de bibliothèques moléculaires dont elles sont le précurseur. Il est à noter que de tels avantages ne sont pas retrouvés chez les autres azines plus réactives (triazines, tétrazines), où le chimiste organicien se retrouve obligé d'en réaliser la synthèse lui-même s'il désire accéder à une large diversité.

Lors des derniers travaux réalisés au sein du laboratoire un résultat préliminaire a permis la synthèse d'une 4-azaindoline *via* les conditions développées pour la synthèse des 4-aminopyridines fusionnées (Schéma 39).



Le produit **92** a été synthétisé dans des conditions légèrement plus douces que celles initialement développées. Une température de 180 °C et un temps de réaction de 30 minutes ont suffi à offrir un très bon rendement de 77%. Cela peut s'expliquer par l'effet Thorpe-Ingold généré par le cyclopropane favorisant le rapprochement des deux partenaires de la réaction de Diels-Alder.

Encouragés par cette ouverture sur la synthèse de 4-azaindoline **92**, il nous apparaissait pertinent de poursuivre l'étude de la réactivité des pyrimidines dans les séquences *ihDA/rDA* en cherchant à généraliser cette méthode de synthèse (Schéma 40).



Ce projet de recherche comportait deux défis majeurs. Le premier était d'établir une route synthétique courte, simple et efficace pour parvenir au produit de précyclisation. Le second était de généraliser la séquence domino *ihDA/rDA* pour synthétiser ces 4-azaindolines **92**, mais aussi de trouver un moyen d'améliorer les conditions opératoires précédemment établies. Le travail effectué sur la synthèse des 4-azaindolines **92** fait l'objet du Chapitre 2 du manuscrit. Il se concentre principalement sur les difficultés rencontrées lors de la synthèse du substrat de précyclisation et notamment sur le développement d'une méthode de synthèse de *N*-vinylnamide, l'un des intermédiaires clé du chemin rétrosynthétique choisi.

Parallèlement nous nous sommes aussi intéressés à la structure moléculaire de type 7-azaindazole **94** et à son potentiel dans l'application d'une séquence domino *ihDA/rDA* (Schéma 41). Ces molécules étant particulièrement prisées par l'industrie pharmaceutique, il nous paraissait intéressant de développer une nouvelle voie de synthèse de 7-azaindazoles **94** et de proposer une toute nouvelle génération de molécules. Ce projet a par ailleurs fait l'objet d'une collaboration avec l'entreprise bâloise SpiroChem®.

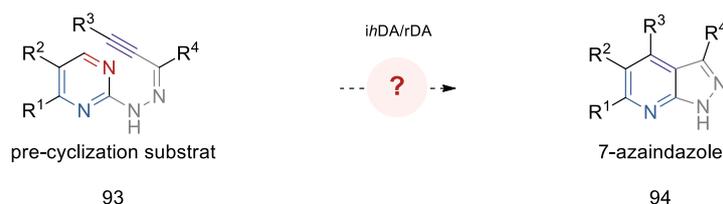


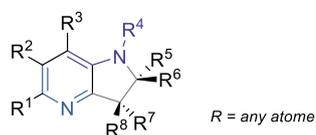
Schéma 41

Les résultats obtenus pour la synthèse des 7-azaindazoles **94** sont rapportés dans le Chapitre 3 du manuscrit. Il retrace les différentes voies de synthèse utilisées pour la synthèse du substrat de pré cyclisation ainsi que les différentes études menées sur la séquence domino hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder, champ d'application, calculs théoriques, suivi cinétique, montée en échelle et application à la synthèse d'une molécule active en phase clinique.

## CHAPITRE 2 : VERS LA SYNTHÈSE DE 4-AZAINDOLINES

### I. Introduction

Les 4-azaindoles ou 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridines, comportent un squelette hétérocyclique apparenté à celui de la famille des indoles (Figure 8). Celui-ci est composé d'un cycle pyridine fusionné à un cycle dihydropyrrole. Dans une recherche sur la base de données Reaxys<sup>®</sup>, il y est référencé 1311 composés comportant ce squelette, associés à 448 cibles biologiques.<sup>44</sup> La toute première référence remonte à 1970. Il est à noter qu'aucun produit naturel, à notre connaissance, n'a été rapporté comportant ce type de châssis moléculaire.



4-azaindoline or 2,3-dihydropyrrolo[3,2-*b*]pyridine

Figure 8

L'étude des 4-azaindoles reste encore à ce jour un domaine très peu exploré, tant sur les applications possibles de tels composés que sur leurs méthodes de synthèse. Du fait de leur proche parenté avec les squelettes de type indole et la possibilité de porter deux centres stéréogènes sur les atomes de carbones non fusionnés du cycle pyrrole, les 4-azaindoles constituent des candidats à fort potentiel pour de nouvelles applications en chimie médicinale ou encore être testées comme homologues azotés d'indoles déjà reconnues bioactives.

Très récemment les 4-azaindoles **95** et **96** se sont révélées être des molécules bioactives d'intérêt (Figure 9).<sup>45,46</sup> En 2017 l'équipe de E. Tamanini de l'entreprise Astex Pharmaceuticals<sup>®</sup> située à Cambridge a découvert qu'une de leurs molécules, qui comportait

<sup>44</sup> Résultats fournis par la base de données Reaxys<sup>®</sup> le 25/08/2018.

<sup>45</sup> Ward, G. A.; Lewis, E. J.; Ahn, J. S.; Johnson, C. N.; Lyons, J. F.; Martins, V.; Munck, J. M.; Rich, S. J.; Smyth, T.; Thompson, N. T.; et al. *Mol. Cancer Ther.* **2018**, *17*, 1381 ; Tamanini, E.; Buck, I. M.; Chessari, G.; Chiarparin, E.; Day, J. E. H.; Frederickson, M.; Griffiths-Jones, C. M.; Hearn, K.; Heightman, T. D.; Iqbal, A.; et al. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 4611.

<sup>46</sup> Shin, Y.; Suchomel, J.; Cardozo, M.; Duquette, J.; He, X.; Henne, K.; Hu, Y.-L.; Kelly, R. C.; McCarter, J.; McGee, L. R.; et al. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 431; Gonzalez-Lopez de Turiso, F.; Shin, Y.; Brown, M.; Cardozo, M.; Chen, Y.; Fong, D.; Hao, X.; He, X.; Henne, K.; Hu, Y.-L.; Johnson, M. G.; Metz, D.; Miner, K.; Mohnd, D.; Pattaopong, V.; Seganish, J.; Simard, J. L.; Wannberg, S.; Whittington, D. A.; Yu, G.; Cushing, T. D. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7667.

comme cœur un noyau 4-azaindoline, se révélait être un excellent inhibiteur de la protéine clAP1, induisant ainsi un ralentissement de la croissance de tissus tumoraux chez la souris.

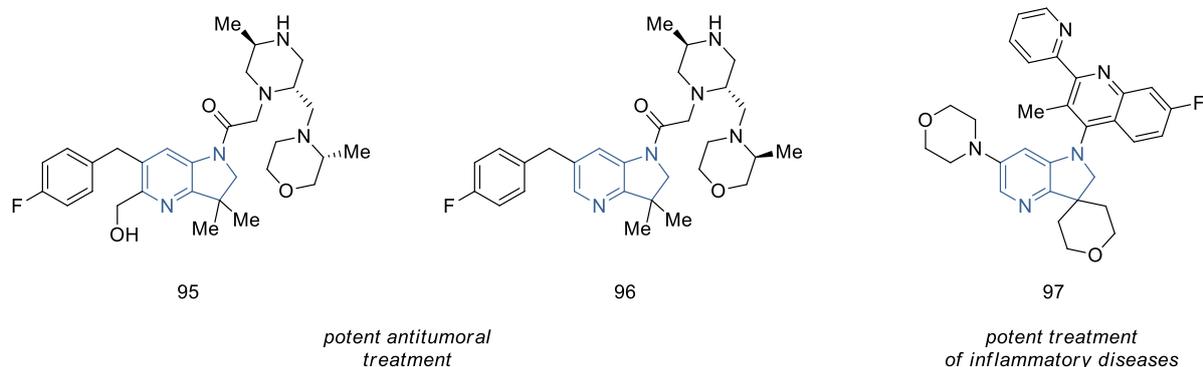


Figure 9

En 2012 l'association de trois équipes américaines a permis de mettre en évidence l'activité biologique de la 4-azaindoline **97** en tant qu'inhibiteur double des protéines PI3K $\beta/\delta$ . Cette découverte a été un premier pas vers l'élaboration de nouveaux traitements contre les maladies inflammatoires.<sup>46</sup>

## II. Synthèses des 4-azaindolines

### II.1. Précédents de la littérature

La synthèse des 4-azaindolines est encore un domaine de la synthèse hétérocyclique peu investigué, si bien qu'il n'existe à ce jour pas de méthodologie générale pour parvenir à ce type de squelette moléculaire. Le paragraphe présent se veut non exhaustif et rapporte seulement les méthodes de synthèse de ces dix dernières années dans un but comparatif à une application de la séquence domino hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder.

Il est à noter que la grande majorité des quelques méthodes décrites repose sur une stratégie de construction du cycle pyrrole à partir d'une pyridine comportant un groupement partant en position 2. Une autre synthèse commune est l'hydrogénation sélective de l'indole correspondant.

En 2008 le groupe de W. F. Bailey a rapporté une méthode permettant d'accéder à des 4-azaindolines par réaction intramoléculaire de carbolithiation à partir d'une 2-halogénopyridine (Schéma 42).<sup>47</sup>

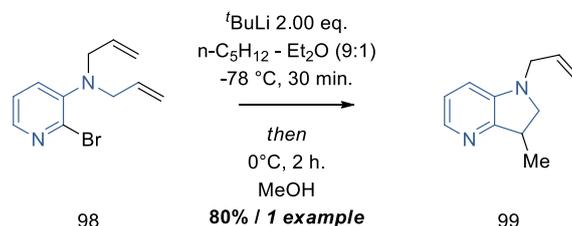


Schéma 42

La 2-bromopyridine **98** de départ a été soumise à 2 équivalents de  ${}^t\text{BuLi}$  afin de procéder à l'échange halogène/métal entre l'atome de brome et l'atome de lithium. L'intermédiaire lithié a réagi de manière intramoléculaire sur le groupement allyl dans une cyclisation de type 5-*exo-trig* pour donner, après protonation dans le méthanol, la 4-azaindoline **99** désirée. Il n'a été rapporté qu'un unique exemple avec un rendement de 80%

En 2011 le groupe de Badland et Devillers ont synthétisé des azaindolines, intermédiaire de synthèse de molécules inhibitrices de la protéine PDE4 dans le cadre d'un potentiel traitement des maladies inflammatoires (Schéma 43).<sup>48</sup>

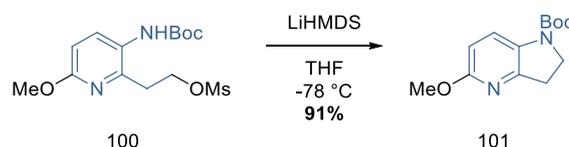


Schéma 43

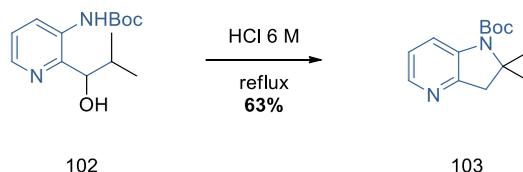
La 4-azaindoline **101** a été synthétisée en cinq étapes et une cyclisation ionique a été utilisée comme étape clé pour former le cycle pyrrole. En présence de LiHMDS à basse température ( $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ) la fonction carbamate a été déprotonée et l'anion ainsi formé a pu cycliser et libérer le mésylate pour donner la 4-azaindoline **101** correspondante avec un excellent rendement de 91%.

Une nouvelle approche de construction du cycle pyrrole de la structure bicyclique a été apportée par les groupes de T.-X. Métro et R. Vogel en 2010 (Schéma 44).<sup>49</sup> Ceux-ci sont

<sup>47</sup> Bailey, W. F.; Salgaonkar, P. D.; Brubaker, J. D.; Sharma, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1071.

<sup>48</sup> Badland, M.; Devillers, I.; Durand, C.; Fasquelle, V.; Gaudillière, B.; Jacobelli, H.; Manage, A. C.; Pevet, I.; Puaud, J.; Shorter, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5292.

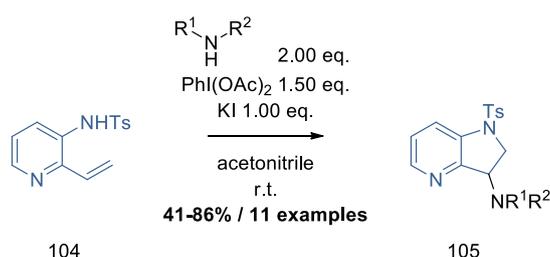
parvenus à synthétiser une 4-azaindoline par une réaction de cyclisation intramoléculaire en milieu acide, et non plus basique vu dans les exemples précédents.



**Schéma 44**

L'amidopyridine **102** a été mise en milieu fortement acide (6 M) à reflux. Après un réarrangement de Wagner-Meerwein où est observée la migration d'un atome d'hydrogène, la 4-azaindoline **103** correspondante a été obtenue avec un rendement de 63% après la seconde étape de cyclisation du carbamate acyclique sur le carbocation tertiaire.

En 2015 K.B. Hong et J. N. Johnston ont publié une nouvelle approche de synthèse des 4-azaindolines par réaction de diamination annulative inter- et intramoléculaire (Schéma 45).<sup>50</sup>



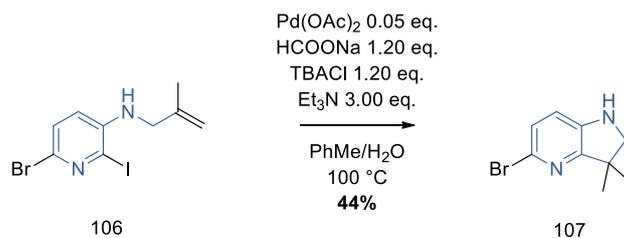
**Schéma 45**

La pyridine **104** de départ a été mise en présence d'un large excès d'amine secondaire, d'un excès de diacétate de iodosobenzène et d'iodure de potassium dans l'acétonitrile à température ambiante. Le champ d'application a été étendu à onze exemples avec des rendements intéressants (41-86%). Il est à noter qu'il s'agit de la première méthodologie mentionnée dans ce manuscrit qui fait état d'un véritable champ d'application pour la synthèse des 4-azaindolines.

En 2015 le groupe de J. E. H. Day de l'entreprise Astex Pharmaceuticals® a tiré parti de conditions pallado-catalysées pour réaliser une cyclisation intramoléculaire aboutissant à une 4-azaindoline *gem*-diméthylée (Schéma 46).<sup>51</sup>

<sup>49</sup> Métro, T.-X.; Fayet, C.; Arnaud, F.; Rameix, N.; Fraisse, P.; Janody, S.; Sevrin, M.; George, P.; Vogel, R. *Synlett* **2011**, 684.

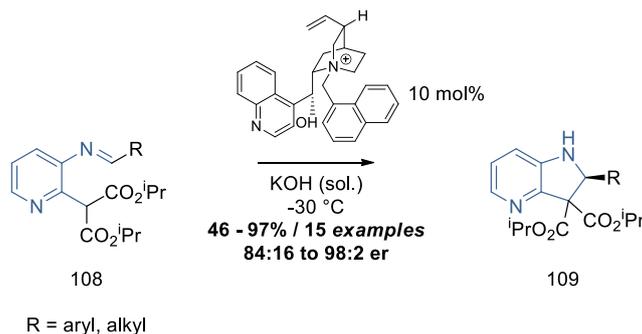
<sup>50</sup> (a) Danneman, M. W.; Hong, K. B.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3806; (b) Hong, K. B.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3804.



**Schéma 46**

En présence d'une quantité catalytique d'acétate de palladium, de formate de sodium, de sel d'ammonium et d'un excès de triéthylamine, la 2-iodopyridine **106** a été chauffée à 100 °C dans un mélange de toluène et d'eau pour fournir la 4-azaindoline **107** correspondante avec le modeste rendement de 44%.

Le groupe de M. D. Smith a rapporté en 2016 une méthodologie de catalyse de transfert de phase énantiosélective pour la synthèse de 4-azaindolines, utilisant un dérivé de quinine comme inducteur d'énantiosélectivité lors de l'étape d'addition de Mannich (Schéma 47).<sup>52</sup>



**Schéma 47**

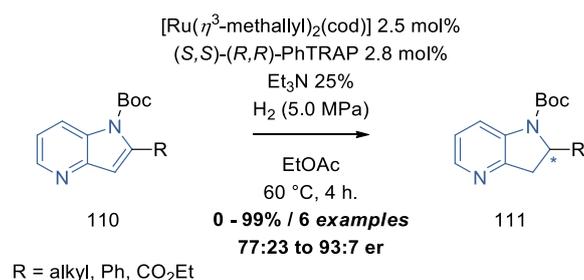
La formation de l'azaindoline **109** a été réalisée par une étape de cyclisation en milieu basique, dirigée par le cation ammonium qui s'est coordonné à l'imine favorisant ainsi l'attaque de l'énolate sur la face Si. Le champ d'application a été riche de quinze exemples comportant des rendements et des excès énantiomériques excellents.

En 2016 toujours, le groupe de R. Kuwano a réalisé l'hydrogénation asymétrique d'azaindoles donnant ainsi accès à des azaindolines comportant un centre asymétrique sur le cycle pyrrole (Schéma 48).<sup>53</sup>

<sup>51</sup> Day, J. E. H.; Frederickson, M.; Hogg, C.; Johnson, C. N.; Meek, A.; Northern, J.; Reader, M.; Reid, G. *Synlett* **2015**, 26, 2570.

<sup>52</sup> Lamb, A. D.; Davey, P. D.; Driver, R. W.; Thompson, A. L.; Smith, M. D. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5372.

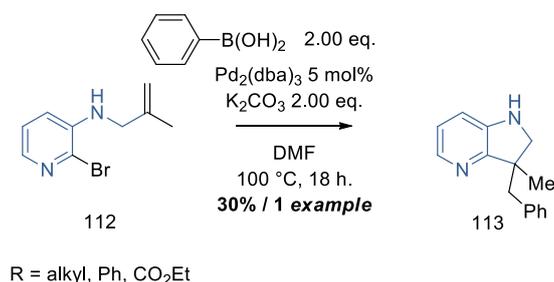
<sup>53</sup> Makida, Y.; Saita, M.; Kuramoto, T.; Ishizuka, K.; Kuwano, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 11859.



**Schéma 48**

Dans des conditions d'hydrogénation utilisant un catalyseur à base de ruthénium, l'azaindole **110** protégé par un groupement Boc a été réduit en azaindoline **111** protégée. La réaction a été réalisée à une température de  $60^\circ\text{C}$  pendant 4 heures. Le champ d'application a été étendu à 6 exemples offrant des rendements de 0 à 99% et des excès énantiomériques d'un ratio 77:23 à un ratio 93:7.

En 2017 le groupe de C. E. Stivala rapporta une méthodologie très semblable à celle de J. E. Day utilisant une cyclisation par réaction de Heck (Schéma 49).<sup>54</sup> De plus ils sont parvenus à coupler en domino cette cyclisation avec un couplage de Suzuki subséquent.



**Schéma 49**

À partir d'une 2-bromopyridine **112**, en présence d'une quantité catalytique de palladium et d'une base, la cyclisation a été réalisée *via* un couplage de Heck suivi d'un couplage de Suzuki. La réaction a été chauffée dans le DMF à  $100^\circ\text{C}$  pendant 18 heures. Le seul exemple aboutissant à un squelette de 4-azaindoline a donné un rendement modeste de 30%.

Enfin en 2017 les groupes de K. N. Houk et N. K. Garg ont rapporté une étude de la réaction d'azaindolization de Fisher pour aboutir à des squelettes azaindolines fusionnées (Schéma 50).<sup>55</sup>

<sup>54</sup> Schempp, T. T.; Daniels, B. E.; Staben, S. T.; Stivala, C. E. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3616.

<sup>55</sup> Simmons, B. J.; Hoffmann, M.; Champagne, P. A.; Picazo, E.; Yamakawa, K.; Morrill, L. A.; Houk, K. N.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14833.

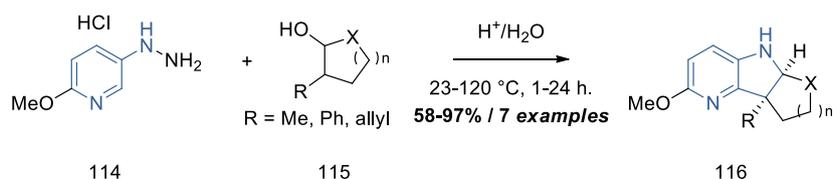


Schéma 50

Une 5-hydrasonopyridine **114** a été mise en réaction avec un hémiacétal cyclique **115** en présence d'un acide. La température a varié entre 23 et 120 °C sur un temps allant jusqu'à 24 heures. Le champ d'application a couvert 7 exemples avec des rendements intéressants.

Ces dix dernières années les méthodes rapportées pour aboutir à des squelettes moléculaires de type 4-azaindoline se révèlent peu générales. En effet les champs d'application sont pour la plupart très restreints, ceci s'expliquant par le fait que la synthèse de la 4-azaindoline ne constitue qu'une extension mineure d'une méthode ciblant la construction d'autres hétérocycles azotés. De ce fait la diversification des différents substituants présent sur le noyau pyridine et sur les atomes de carbone du cycle pyrroles reste encore à ce jour très pauvre. Dans ce contexte il nous apparaissait qu'une nouvelle méthode de synthèse des 4-azaindoline, se voulant générale, représentait un champ d'étude intéressant et d'utilité pour la communauté.

L'application d'une séquence domino hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder représenterait un nouveau type de déconnexion d'un point de vue rétrosynthétique, construisant d'une même transformation les cycles pyridine et pyrrole. Le substrat de précyclisation **91** comporterait une pyrimidine (aza-diène appauvri) reliée en position 2 à une chaîne de deux atomes de carbone portant l'atome d'azote d'une fonction ynamide (diénophile) (Schéma 51).

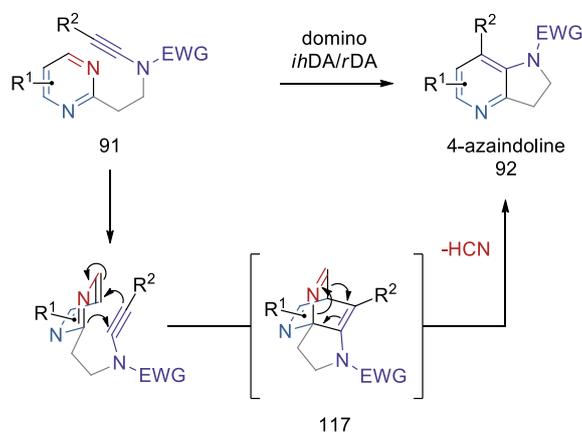


Schéma 51

La première réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse se réaliserait entre les deux partenaires, la pyrimidine et l'ynamide. L'intermédiaire ponté **117** fragmenterait dans l'étape de rétro Diels-Alder pour libérer l'acide cyanhydrique comme groupement partant et la 4-azaindoline **92** désirée.

## II.2. Chemin rétrosynthétique

Dans l'objectif de synthétiser les 4-azaindolines par une séquence domino hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder et d'étudier cette transformation, il a été nécessaire de proposer une voie de synthèse simple, rapide et efficace du substrat de précyclisation **91** comportant les deux partenaires de la réaction, à savoir la pyrimidine comme aza-diène et l'ynamide comme diénophile enrichi (Figure 10).

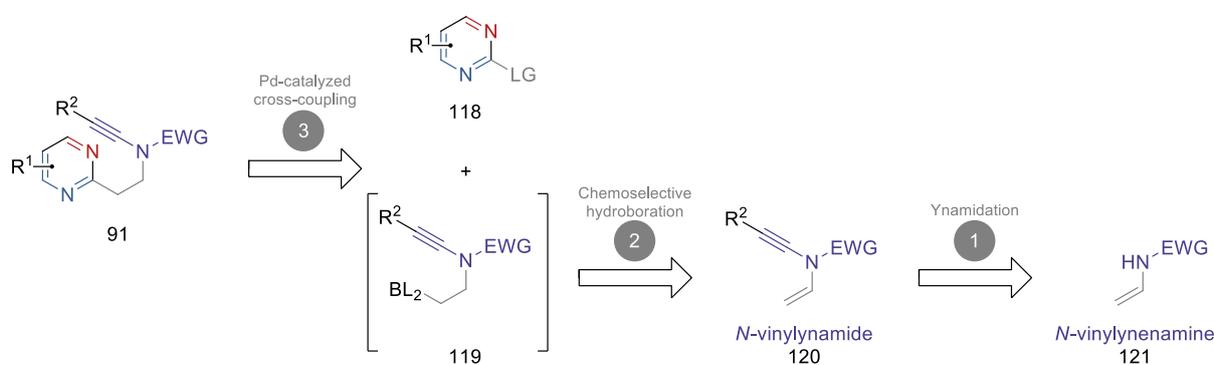


Figure 10

Le chemin rétrosynthétique choisi fut une courte séquence de 2 étapes. Le substrat de précyclisation **91** proviendrait d'un couplage croisé au palladium entre une pyrimidine **118** portant un groupement partant en position 2 et d'une espèce borylée portant l'ynamide **119**. Cette dernière, non isolée, serait issue d'une réaction d'hydroboration chimiosélective sur un *N*-vinylynamide **120**. Enfin celui-ci serait synthétisé à partir de la *N*-vinylyénamine protégée correspondante **121**.

Ainsi l'emploi de pyrimidines commerciales de type **118** permettrait d'avoir accès facilement à une large diversité de substituants et d'aboutir *in fine* à une bibliothèque d'azaindolines riches et variées en termes de substituants sur le noyau pyridine. De même la fonction ynamide apporterait un point de diversification simple et efficace au bout de la triple liaison si l'on s'en réfère aux nombreuses méthodes d'ynamidation connues aujourd'hui.

L'application de la séquence domino *ihDA/rDA* constituerait donc une réelle avancée dans la synthèse des 4-azaindolines, généralisant un accès rapide et efficace à ces hétérocycles



Nous avons donc choisi de partir d'un précurseur de type *N*-vinylcarbamate **124**. Leur synthèse a déjà été rapportée en utilisant un réarrangement Curtius (Schéma 53).<sup>57</sup> Un chlorure de d'acyle **125** a été mis en réaction en présence d'azoture de sodium pour fournir l'azoture d'acyle **126** correspondant. Celui-ci a ensuite réalisé un réarrangement de Curtius sous l'influence de la chaleur du milieu réactionnel pour donner l'intermédiaire **127** de type isocyanate qui a ensuite été piégé avec un alcool pour donner le *N*-vinylcarbamate **124** final.

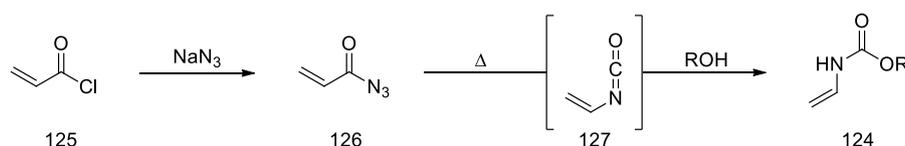


Schéma 53

Une seconde voie de synthèse développée a été une séquence *one-pot* de deux étapes partant du *N*-vinylformamide **11** pour obtenir le *tert*-butyl-*N*-vinylcarbamate **6a**.<sup>58</sup> Pour des raisons pratiques nous avons choisi cette méthode de synthèse.

Le *tert*-butyl-*N*-vinylcarbamate **130a** a été obtenu avec un rendement très satisfaisant à l'échelle du multi grammes à partir du *N*-vinylformamide **128** en deux étapes. Dans un premier temps le *N*-vinylformamide **128** a été mis en réaction avec le dicarbonate de di-*tert*-butyle pour fournir le formylcarbamate **129** correspondant. Sans purification au préalable, ce dernier a été directement engagé dans la seconde étape de déformylation pour offrir le *tert*-butyl vinylcarbamate **130a** avec un rendement global de 73% sur deux étapes (Schéma 54).

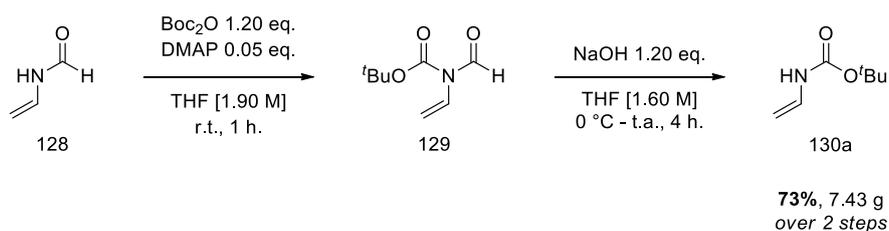


Schéma 54

### III.2. Application de méthodes d'ynamidation connues

Conscient du fort succès des méthodes de *N*-alkylation par couplage croisé au cuivre durant la dernière décennie, nous avons décidé de démarrer nos investigations en appliquant les

<sup>57</sup> Hart, R. *Bull. Chem. Soc. Chim. Belg.* **1957**, *66*, 229; Wolfrom, M.; McFadden, G.; Chaney, A. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2597; Wieber, G. M.; Hegedus, L. S.; Akermark, B.; Michalson, E. T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4649; am Ende, D. J.; DeVries, K. M.; Clifford, P. J.; Brenek, S. *J. Org. Proc. Res. Dev.* **1998**, *2*, 382.

<sup>58</sup> Tu, S.; Zhang, C. *Org. Proc. Res. Dev.* **2015**, *19*, 2045.

méthodes les plus usuelles et générales sur le *tert*-butyl vinylcarbamate **130a**. Nous avons tout d'abord considéré celles présentant les diversifications les plus élaborées (Schéma 55).

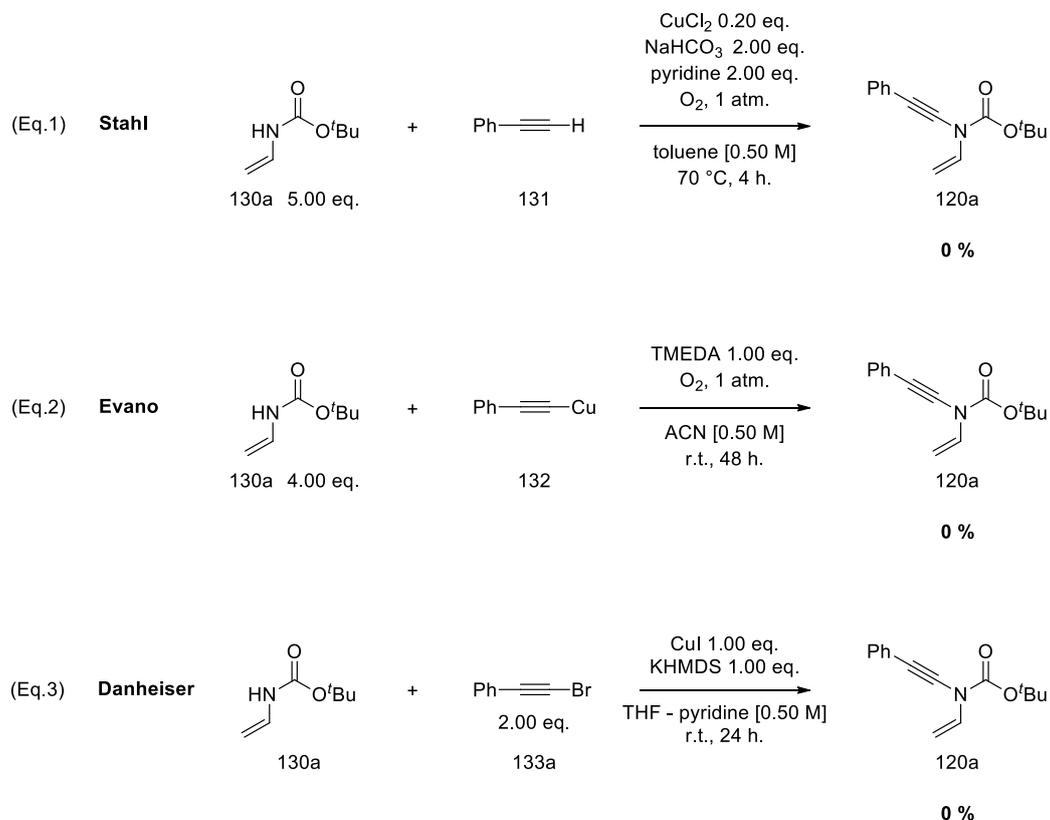
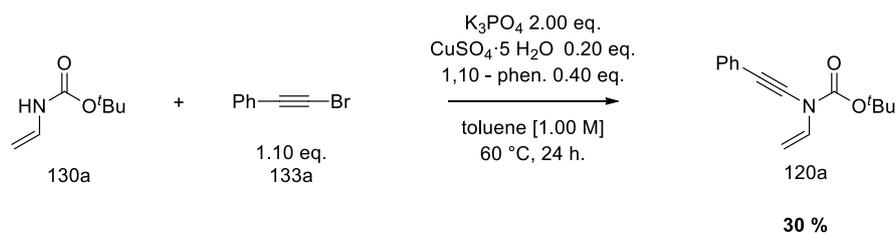


Schéma 55

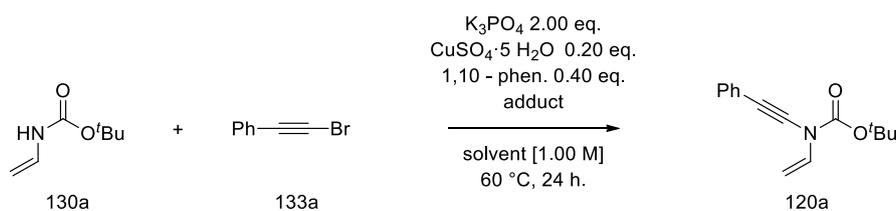
La méthode oxydative reportée par le groupe de Stahl n'a pas abouti à la formation du vinylnamide **120a** (Schéma 55, Eq.1). Il en est allé de même pour la méthode oxydative du groupe d'Evano faisant intervenir l'alcynure de cuivre **132** (Schéma 55, Eq. 2). De même, une utilisation stœchiométrique de cuivre et de l'anion potassique de **130a** en milieu inerte par la méthode de l'équipe de Danheiser s'est révélée tout aussi insatisfaisante (Schéma 55, Eq. 3). Sur l'ensemble de ces méthodes où aucune trace du produit **120a** désiré n'a été observée, seul le produit d'homocouplage de Glaser (dialcynes) a été identifié. Quant au *tert*-butyl vinylcarbamate **130a**, il a été dégradé dans les conditions de Stahl et de Danheiser. Il est resté parfaitement inerte dans les conditions d'Evano.

Cependant, les conditions développées par le groupe de Hsung, utilisant un système catalytique de sulfate de cuivre hydraté et de 1,10-phénanthroline en présence d'une base minérale, nous a permis d'obtenir le vinylnamide **120a** avec un rendement modeste de 30 % (Schéma 56).



**Schéma 56**

L'utilisation d'un solvant dégazé au préalable n'a pas permis d'augmenter de manière significative le rendement de la réaction (Tableau 1, entrée 1). L'emploi de sulfate de cuivre anhydre ou la présence de tamis moléculaire dans le milieu réactionnel ont conduit à une inhibition totale de la réaction d'ynamidation, démontrant qu'une certaine quantité d'eau était nécessaire au système pour boucler le cycle catalytique du cuivre, soit en ayant un rôle au sein même du système catalytique, soit en influençant la solubilité du milieu réactionnel (Tableau 1, entrées 2 et 3). Toutefois, la mise en réaction dans un mélange de solvants toluène:H<sub>2</sub>O (1:1) n'a conduit à la formation d'aucun produit (Tableau 1, entrée 4).



Entrée	Solvant	Additif	Yield (%)
1	toluène	-	35 <sup>a</sup>
2	toluène	-	0 <sup>b</sup>
3	toluène	M.S. 4A	0
4	toluène/H <sub>2</sub> O	-	0 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> dégazé; <sup>b</sup> sulfate de cuivre anhydre; <sup>c</sup> 50:50 ;

**Tableau 1**

La variante de F. Gagosz a été appliquée à notre substrat permettant d'améliorer sensiblement le rendement de formation du *N*-vinylnamide **120a** (Schéma 57).<sup>59</sup> Cette alternative à la méthode originelle de Hsung a été spécifiquement appliquée à des carbamates acycliques portant un groupement Boc.

<sup>59</sup> Istrate, F. M.; Buzas, A. K.; Jurberg, I. D.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 925.

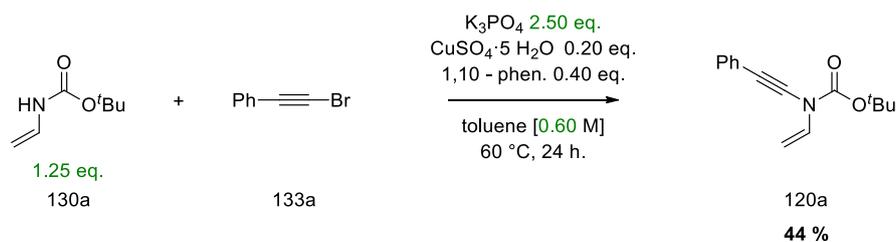


Schéma 57

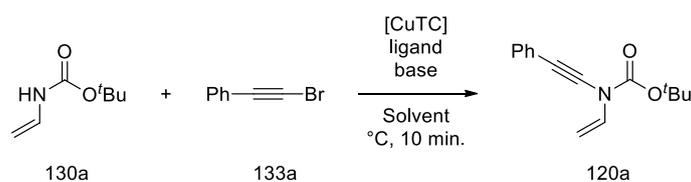
Dans cette version de la réaction, le carbamate **130a** de départ se trouve cette fois-ci en excès et la quantité de phosphate de potassium est élevée à 2,50 équivalents. La concentration du milieu réactionnel est diluée jusqu'à 0,60 molaire. Dans ces conditions il a été possible d'obtenir un rendement de 44% de *N*-vinylnamide **120a**.

### III.3. Développement d'une méthode de *N*-vinylnamidation

#### III.3.1. Optimisation

Encouragé par les conditions de R. Hsung et la variante de F. Gagosz qui étaient alors les conditions les plus prometteuses, nous nous sommes fortement inspirés de celles-ci pour développer notre propre méthodologie d'ynamidation spécifique aux *N*-vinylnamides. Ceci a été décidé dans le but d'obtenir une synthèse générale de ce type de molécules offrant ainsi un champ d'application complémentaire à ceux déjà existant.

Le développement de cette méthodologie a requis un nombre important d'essais (~ 500) qui ne sont pas rapportés en intégralité dans le présent manuscrit. Ceux-ci ont tout d'abord porté sur la recherche de conditions catalytiques au cuivre en utilisant différents agents d'alcylation (bromo-, chloro-, iodo-alcyne), différentes sources de cuivre et appliquant différentes bases et manière d'ajout de celle-ci (rapide, lente). Parmi ces essais il est apparu que l'utilisation d'une quantité sur-stœchiométrique de CuTC (1,10 eq.), de 1,10-phénanthroline (2.20 eq.) et de *t*BuOK (1.60 eq.) dans le DMSO délivrait le *N*-vinylnamide **120a** désiré avec un rendement de 71% en seulement 10 minutes à 55 °C (Tableau 2, entrée 1).



Entry	Base	[Cu]	Ligand	Solvent	°C	NMR yield (%)
1	<b>t</b> BuOK	<b>CuTC</b>	<b>1,10-phen.</b>	<b>DMSO</b>	<b>55</b>	<b>75</b>
2	tBuOK	<b>CuI</b>	1,10-phen.	DMSO	55	56
3	<b>t</b> BuONa	CuTC	1,10-phen.	DMSO	55	68
4	tBuOK	CuTC	<b>DMEDA</b>	DMSO	55	-
5	tBuOK	CuTC	<b>neocuproine</b>	DMSO	55	-
6	tBuOK	CuTC	<b>DACH</b>	DMSO	55	-
7	tBuOK	CuTC	-	DMSO	55	18
8	tBuOK	CuTC	1,10-phen.	<b>THF</b>	55	-
9	tBuOK	CuTC	1,10-phen.	<b>DMF</b>	55	27
10	tBuOK	CuTC	1,10-phen.	<b>NMP</b>	55	-
11	tBuOK	CuTC	1,10-phen.	DMSO	<b>40</b>	74
<b>12</b>	<b>t</b> BuOK <sup>b</sup>	<b>CuTC</b> <sup>c</sup>	<b>1,10-phen.</b> <sup>d</sup>	<b>DMSO</b>	<b>55</b>	<b>80 (71)</b> <sup>e</sup>

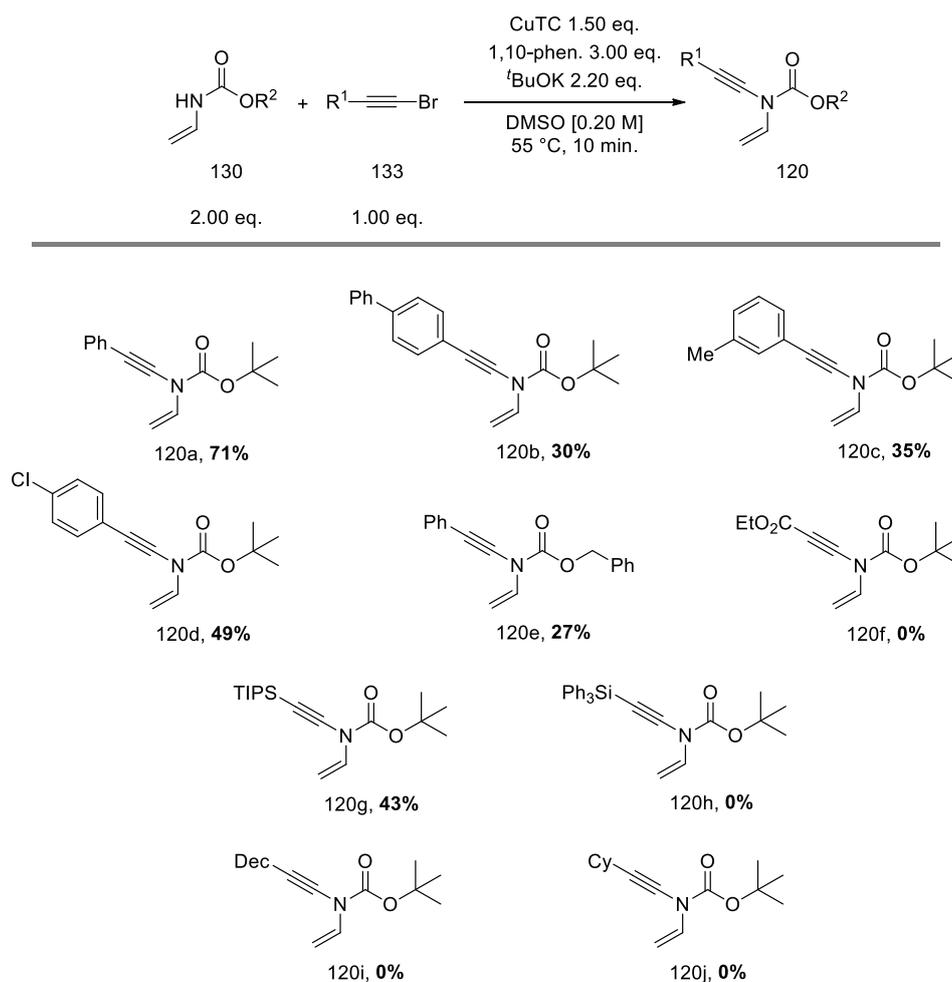
<sup>a</sup>N-vinylcarbamate (1.50 eq.), bromoalkyne (1.00 eq.), base (1.60 eq.), [Cu] (1.10 eq.), ligand (2.20 eq.), solvent (0.2 M), <sup>b</sup>2.20 eq., <sup>c</sup>1.50 eq., <sup>d</sup>3.00 eq., <sup>e</sup>isolated yield

**Tableau 2**

L'utilisation d'une source de cuivre plus conventionnel comme l'iodure de cuivre n'a fourni qu'un rendement de 56% (Tableau 2, entrée 2). L'emploi d'une base plus molle tel que le *t*-BuONa a fourni de la même façon un rendement plus modeste de 68% (Tableau 2, entrée 3). La substitution de la 1,10-phénanthroline par d'autres ligands rencontrés couramment dans les méthodes de couplage au cuivre s'est révélée non productive (Tableau 2, entrées 4-6). Seule une réaction lancée en absence de ligand a fourni à un rendement de 18% (Tableau 2, entrée 7). De la même façon la variation du solvant a démontré l'importance de l'emploi du DMSO (Tableau 2, entrées 8-10). Seul un solvant polaire, le DMF, a montré une formation de *N*-vinylnamide **120a** avec un rendement de 27%. L'abaissement de la température à 40°C a démontré elle-aussi un abaissement de rendement (Tableau 2, entrée 11). Enfin un ajustement des quantités des réactifs a permis de fournir le *N*-vinylnamide **120a** avec un rendement de 80% (71% isolé, Tableau 2, entrée 12).

### III.3.2. Champ d'application

Ayant ces conditions optimales désormais en main, nous avons exploré le champ d'application de cette nouvelle méthode de synthèse d'ynamides. Malheureusement cette étude s'est révélée décevante du fait du manque de généralité de la méthode (Schéma 58).



**Schéma 58**

Le substrat modèle **120a** a été obtenu avec un très bon rendement isolé de 71%. Cependant de simples modifications sur le cycle aromatique présent au bout de la triple liaison de l'ynamide ont fait chuter drastiquement les rendements. Un groupement *bis*-phényle (**120b**) n'a fourni qu'un rendement de 30%, un *mé*ta-tolyle (**120c**) un rendement de 35%. Il est à noter qu'un groupement *para*-chlorophényle (**120d**) s'est maintenu à un rendement honorable de 49%. Dans l'ensemble de ces cas, l'homocouplage de l'alcyne a pris le pas sur la réaction d'ynamidation et a transformé plus efficacement le bromoalcyne en 1,3-diyne de Glaser. Un changement de groupement protecteur pour un carboxybenzyle (**120e**) n'a offert qu'un rendement de 27%. Pour celui-ci le faible rendement peut aussi s'expliquer par la présence d'un proton acide propice à réagir dans un milieu fortement basique. Enfin l'utilisation d'un bromoalcyne comportant une chaîne alkyle (**120i**), un cycloalkyle (**120j**), un ester (**120f**) ou encore un groupement silylé encombré (**120h**) s'est révélé inefficace. Seule la présence d'un groupement TIPS au bout de la triple liaison a fourni un rendement de 43% du *N*-vinylynamide **120g**.

Malgré une optimisation encourageante et l'obtention d'un très bon rendement isolé du *N*-vinylnamide **120a**, le champ d'application de cette nouvelle méthode d'ynamidation permettant de synthétiser des *N*-vinylnamides **120** s'est révélé très restreint et peu varié. Des modifications simples ont amené à des chutes de rendement sévères en faveur de la promotion de la réaction secondaire d'homocouplage du bromoalcyne.

### III.3.3. Proposition mécanistique

Au cours de la série d'optimisation que nous avons réalisé, une très forte dépendance du ratio entre le nucléophile (*N*-vinylcarbamate **130**) et le CuTC a été remarquée. En effet une modification trop importante de la stœchiométrie entre le *N*-vinylcarbamate de départ **130** et le CuTC a mené à une chute importante du rendement de la réaction, le ratio optimal étant 1,34 (Figure 11). En dessous ou au-dessus de ce ratio la réaction d'ynamidation est supplantée par la réaction d'homocouplage de l'alcyne et favorise ainsi la formation du produit de Glaser. Ceci est cohérent avec les résultats rapportés par le groupe de Buchwald sur les arylations d'amides utilisant des ligands diamino en présence de CuI.<sup>60</sup>

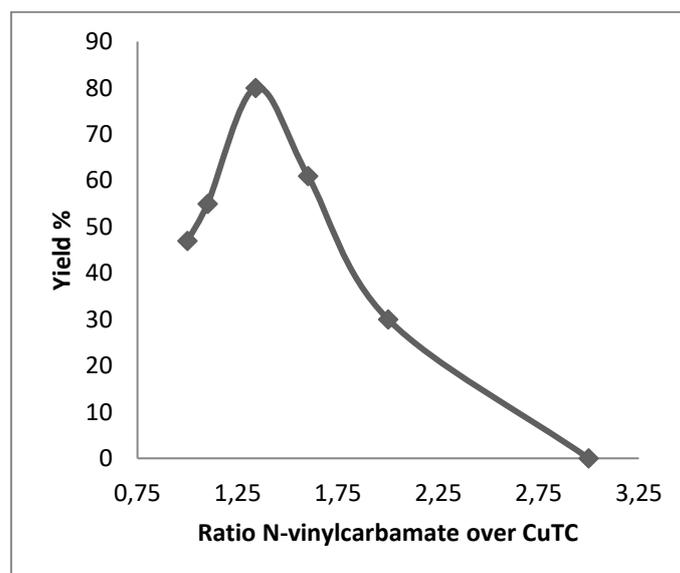


Figure 11

Nous avons proposé un mécanisme en nous appuyant sur cette observation ainsi que sur les travaux antérieurs sur les réactions d'ynamidation (Schéma 59). Tout d'abord le *N*-vinylcarbamate **130a** serait déprotoné par l'anion du diméthylsulfoxyde (précédemment déprotoné par le *tert*-butylate de potassium). L'amidure **134a** formerait ensuite un complexe **135a** avec le cuivre. Dans un cas où la concentration en amidure **134a** serait trop importante,

<sup>60</sup> Strieter, E. R.; Bhayana, B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 78.

celui-ci se lierait une seconde fois au cuivre pour donner le complexe **136a** et favoriserait un chemin réactionnel non productif. Le bromoalcyne **133a** pourrait réaliser une insertion oxydante sur le complexe de cuivre (I) qui deviendrait alors le complexe de cuivre (III) **137a**. Enfin une étape d'élimination réductive fournirait le *N*-vinylnamide **120a**.

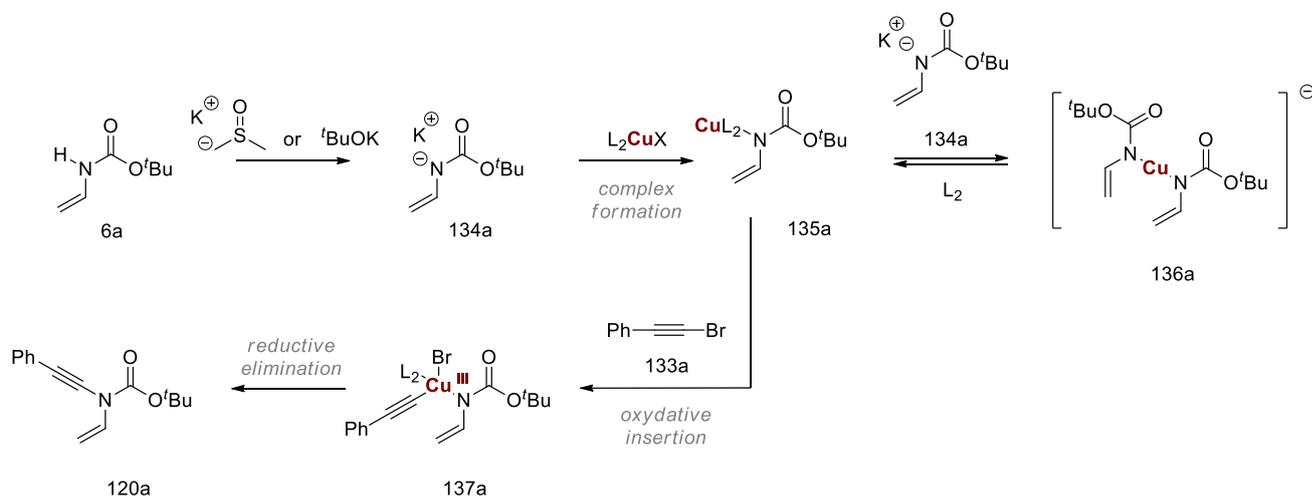


Schéma 59

#### IV. Conclusion et perspectives

Dans le cadre d'un projet se vouant à la synthèse de 4-azaindoles par une séquence domino hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder, il a été développé une nouvelle méthode d'ynamidation permettant d'accéder spécifiquement à des *N*-vinylnamides, une famille d'ynamide qui était alors encore absente de la littérature.<sup>61</sup>

La synthèse de ces *N*-vinylnamides a été réalisé par un couplage au cuivre à partir d'un *N*-vinylcarbamate et d'un bromoalcyne. En présence d'une quantité sur-stœchiométrique de CuTC, de 1,10-phénanthroline, de *tert*-butylate de potassium, les *N*-vinylnamides ont été synthétisés dans le DMSO à 55 °C avec un temps de réaction de 10 minutes. Une observation attentive du ratio entre le *N*-vinylcarbamate et le CuTC a montré que la quantité de nucléophile était un facteur déterminant pour la formation efficace du *N*-vinylnamide. Malheureusement l'étude du champ d'application s'est révélée décevante. En effet seuls les substrats comportant un groupement aromatique ou TIPS en bout de triple liaison ont fourni le *N*-vinylnamide désiré avec des rendements mitigés.

En raison des difficultés rencontrées dans cette première étape d'ynamidation et de son champ d'application fort restreint, nous avons choisi d'arrêter à ce point l'investigation de la synthèse de 4-azaindoline par cette approche. Cependant plusieurs pistes restent encore à explorer pour y parvenir.

L'une d'elle serait de recourir à une route synthétique de substitution, plus longue en nombre d'étapes, mais plus prudente notamment vis-à-vis de la formation du groupement ynamide. Cette autre stratégie consiste à former l'ynamide en dernier et de réaliser le couplage pallado-catalysé en premier (Figure 12).

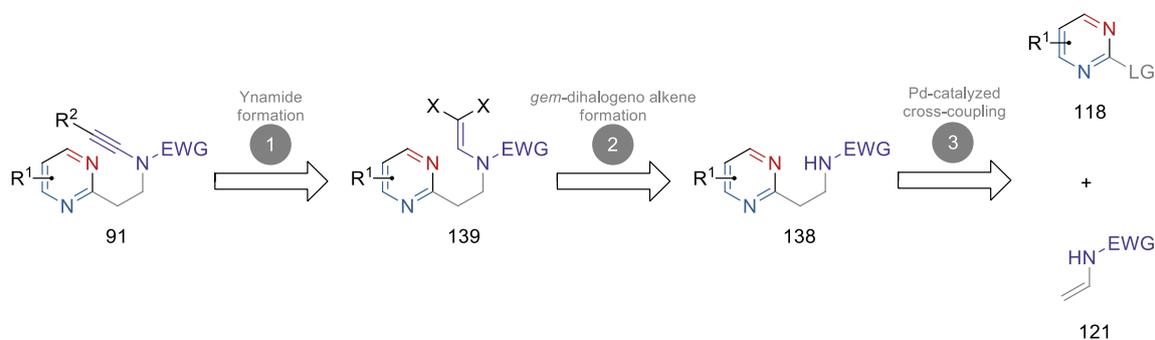


Figure 12

<sup>61</sup> Le Foulter, V.; Duret, G.; Bisseret, P.; Blanchard, N. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 3349.

Le substrat de précyclisation **91** proviendrait d'une réaction d'élimination en milieu fortement basique permettant la formation de l'ynamide à partir d'un *gem*-dihalogénoalcène **139** selon la méthode de Brückner. Cet intermédiaire serait issu de l'amide **138** correspondant *via* une réaction de formylation et une réaction de Corey-Fuchs. Enfin le composé **138** serait synthétisé par un couplage croisé au palladium à partir d'une 2-halogénoypyrimidine **118** et d'une *N*-vinylénamine **121** protégée.<sup>62</sup> Nous n'avons pas investigué plus avant cette route synthétique car elle nous paraissait se détourner de l'objectif principale que nous nous étions fixés, à savoir mettre sur pied une synthèse courte, simple et efficace du substrat de précyclisation pour ensuite étudier la séquence domino hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder.

Une autre alternative aurait été de construire l'ynamide en une seule étape à partir du composé **138** *via* une méthode de couplage au cuivre. Quelques essais ont été réalisés au début du projet en ce sens mais sans le moindre succès. En effet le substrat, par la présence des deux atomes d'azote en vis-à-vis, est un potentiel agent chélateur du cuivre et l'application des méthodes d'ynamidation les plus courantes se sont révélées, sans surprise, infructueuses.

---

<sup>62</sup> Roy, S.; Zych, A. J.; Her, R. J.; Cheng, C.; Shipps Jr., G. W. *Tetrahedron*, **2010**, *11*, 1973.

## V. Partie expérimentale

### V.1. Method

NMR spectra were recorded on Bruker AV 300 or AV 400 spectrometer at 300 MHz or 400 MHz for  $^1\text{H}$  NMR, at 75 or 100 MHz for  $^{13}\text{C}$ . The spectra were calibrated using undeuterated solvent as internal reference, unless otherwise indicated. The following abbreviations were used to explain multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, and b = broad. Coupling constant ( $J$ ) were reported in Hertz. IR spectra were recorded on PerkinElmer Spectrum Two FT-IR Spectrometer L16000A LITA. High resolution mass spectra (HRMS) in positive mode were recorded using a 6520 series quadrupole time-of-flight (Q-TOF) mass spectrometer (Agilent) fitted with a multimode ion source (in mixed mode that enables both electrospray ionization, ESI, and atmospheric pressure chemical ionization, APCI). Samples were directly infused into the source using 50/50-methanol/formic acid 0.2 % in water. Melting points were recorded on a Büchi 510 melting point apparatus. Tetrahydrofuran (THF) was distilled under nitrogen from sodium-benzophenone. Reagents were purchased from Aldrich, Apollo Scientific, Alfa Aesar or Fluorochem and used without further purification, unless otherwise noted. All bromoalkynes were prepared using literature procedure A. Yields refer to chromatographically and spectroscopically ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{19}\text{F}$  NMR) homogeneous materials, unless otherwise noted. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) carried out on Merck TLC silica gel 60 F254 aluminum plates, using UV light, potassium permanganate or vanillin as visualizing agents. All separations were performed by chromatography on Merck silica gel 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ), by preparative TLC chromatography (layer thickness of 500  $\mu\text{m}$ )

### V.2. Experimental details and analytical data

#### *General procedure A: bromoalkynes* **133**<sup>63</sup>

Phenylacetylene (1.00 eq, 2 mL, 18.2 mmol) was dissolved in acetone (91 mL). NBS (1.10 eq., 3.56 g, 20 mmol) and  $\text{AgNO}_3$  (0.10 eq., 309 mg, 1.82 mmol) were added to the solution and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After the complete consumption of the starting material (TLC 100% petroleum ether), the reaction was concentrated under vacuum, diluted with hexane and then filtered on a pad of silica gel and washed with hexane.

---

<sup>63</sup> Nie, X.; Wang, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4734.

The filtrate was evaporated under vacuum to give (2-bromoethynyl)benzene **133a** (2.71 g, 15 mmol, 82%) as a colorless oil.

*General procedure B: N-vinyl carbamate 130a*<sup>64</sup>

A solution of DMAP (0.05 eq., 0.436 g, 3.57 mmol) in THF (12.8 mL) was prepared. The *N*-vinyl formamide **121** (5.07 g, 5 mL, 71.3 mmol) was added to the stirred DMAP solution. Then a solution of Boc<sub>2</sub>O (1.20 eq., 18.7 g, 18.3 mL, 85.6 mmol) in THF (25 mL) was added slowly. A bubbling was noticed and the mixture turned yellow. After the consumption of the substrate (TLC 80:20, petroleum ether:ethyl acetate), the solution was diluted with water and petroleum ether. The organic phase was washed twice with water, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under vacuum.

Without further purification, the crude intermediate **129** was dissolved in THF (45 mL) and cooled to 0°C. An aqueous solution of NaOH (1.20 eq., 2 M, 42.8 mL, 85.6 mmol) was added slowly over 20 minutes to the reaction mixture. After completion of the reaction (according to TLC, 80:20, petroleum ether:ethyl acetate), the mixture was diluted in *t*-BuOMe and water, and the organic layer was washed with water. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under vacuum. The crude solid was dissolved in the minimum amount of pentane to give after crystallization at 0°C and recrystallization from pentane the desired *tert*-butyl *N*-ethenylcarbamate **130a** (7.57 g, 52.9 mmol, 74%).

*General procedure C: N-vinyl ynamides 120*

In a Schlenck tube, *tert*-butyl *N*-ethenylcarbamate **130a** (1.74 eq., 100 mg, 0.698 mmol) and *t*-BuOK (1.91 eq., 86 mg, 0.766 mmol) were dissolved in DMSO (1 mL) under air atmosphere at 55°C. The mixture was stirred for 1 minute. Then 1,10-phenanthroline (2.60 eq., 188 mg, 1.05 mmol) and ((thiophene-2-carbonyl)oxy)copper (1.29 eq., 99 mg, 0.519 mmol) were added. The resulting mixture was stirred for another minute. Finally (2-bromoethynyl)benzene **133a** (1.00 eq., 72.8 mg, 0.05 mL, 0.402 mmol) as a DMSO solution (1 mL) was added to the mixture. After 10 minutes, the reaction was complete as judged by TLC (99:1, petroleum ether:ethyl acetate). The mixture was diluted with EtOAc, filtered over a pad of silica gel, washed with water and then the organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>. After filtration, the solvent was removed under vacuum. The crude oil was purified by silica gel

---

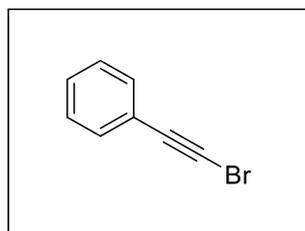
<sup>64</sup> O'Sullivan, A. C.; Loiseleur, O.; Stierli, D.; Luksch, T.; Pitterna T. US 2014/0378461 A1 Dec. 25, 2014

chromatography (100:0 to 95:5, petroleum ether:ethyl acetate) to give tert-butyl *N*-ethenyl-*N*-(2-phenylethynyl)carbamate **120a** (69.5 mg, 0.286 mmol, 74%) as slightly yellow oil.

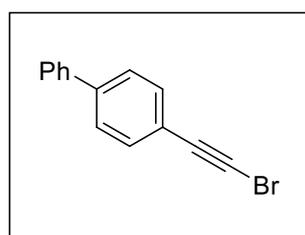
*Procedure D: CuTC*<sup>65</sup>

In a flask equipped with a Dean-Stark system was added Cu<sub>2</sub>O (1.00 eq., 1.40 g, 9.78 mmol) with toluene (15 mL). Then the 2-thiophenecarboxylic acid (3.99 eq., 5.00 g, 39.00 mmol) was added. The mixture was heated to reflux overnight. The resulting suspension was filtered and washed with diethyl ether to give ((thiophene-2- carbonyl)oxy)copper (3.10 g, 16.30 mmol, 42%) as a tan powder.

*Bromoalkynes 133a-j*

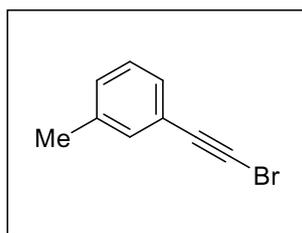


(Bromoethynyl)benzene (133a) was obtained from phenylacetylene following the general procedure A. It was isolated as a colorless oil (2.80 g, 87%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 7.51-7.48 (2H), 7.36-7.34 (3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm) δ: 132.1, 128.8, 128.5, 122.8, 80.2, 49.9; IR (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 2924, 2204, 1485, 1442, 1069, 1026, 914, 751, 687, 611, 519, 500

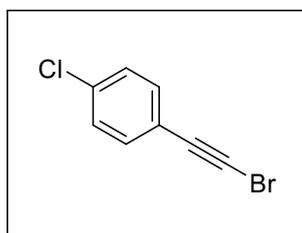


4-(Bromoethynyl)-1,1'-biphenyl (133b) was obtained from 4-ethynylbiphenyl following the general procedure A. It was isolated as a yellow solid (800 mg, 55%) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ: 7.60-7.45 (9H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm) δ: 141.4, 140.2, 132.4, 130.7, 128.9, 127.7, 127.0 (s), 121.5, 79.9, 50.3; IR (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 2991, 2242, 1740, 1296, 1154, 1007, 840, 762, 724, 698, 556, 524, 493; Mp: 112°C

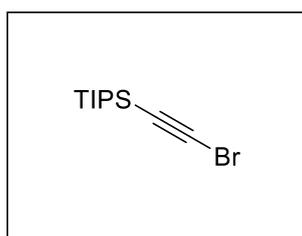
<sup>65</sup> Higashino, T.; Rodríguez-Morgade, M. S.; Osuka, A.; Torres, T. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10353.



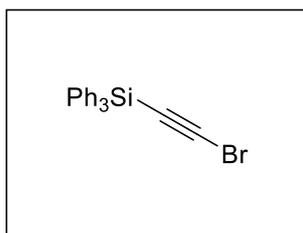
1-(Bromoethynyl)-3-methylbenzene (133c) was obtained from 3-ethynyltoluene following the general procedure A. It was isolated as a colorless oil (440 mg, 73%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 7.33-7.21 (4H), 2.32 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm)  $\delta$ : 138.1, 132.6, 129.7, 129.2, 128.3, 122.6, 80.4, 49.4, 21.3; IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2920, 2210, 1600, 1482, 1091, 906, 879, 780, 755, 687, 621, 439



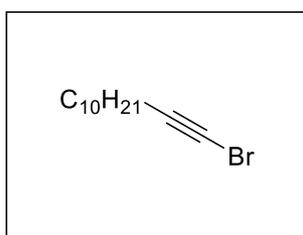
1-(Bromoethynyl)-4-chlorobenzene (133d) was obtained from 1-chloro-4-ethynylbenzene following the general procedure A. It was isolated as a white powder (390 mg, 58%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 7.37 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 134.8, 133.2, 128.7, 122.2, 79.0, 51.0; IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2927, 2202, 1487, 1458, 1397, 1084, 1015, 841, 819, 682, 514, 458; Mp: 98°C



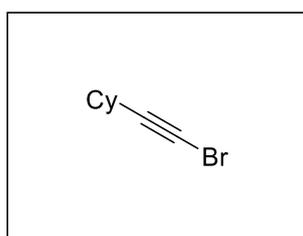
(Bromoethynyl)triisopropylsilane (133f) was obtained from (triisopropylsilyl)acetylene following the general procedure A. It was isolated as colorless oil (486 mg, 83%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm)  $\delta$ : 1.07 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 83.5, 61.8, 18.5, 11.3



(Bromoethynyl)triphenylsilane (133g) was obtained from (triphenylsilyl)acetylene following the general procedure A. It was isolated as a pale powder (255 mg, 100%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm) δ: 7.69 (m, 6H), 7.45 (m, 9H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 135.6, 132.8, 130.2, 128.1, 82.6, 66.9

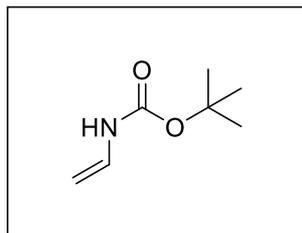


1-Bromododec-1-yne (133h) was obtained from dodecyne following the general procedure A. It was isolated as colorless oil (516 mg, 91%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm) δ: 2.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.32 (m, 14H), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 80.4, 37.4, 32.0, 29.6, 29.5, 29.4, 29.1, 28.8, 28.4, 22.7, 19.7, 14.1



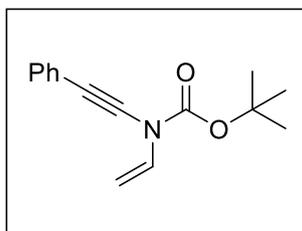
(Bromoethynyl)cyclohexane (133i) was obtained from cyclohexylacetylene following the general procedure A. It was isolated as colorless oil (369 mg, 86%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm) δ: 2.39 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.46 (m, 3H), 1.29 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ: 84.5, 37.8, 32.3, 30.2, 25.8, 24.8

*tert*-Butylvinylcarbamate 130a

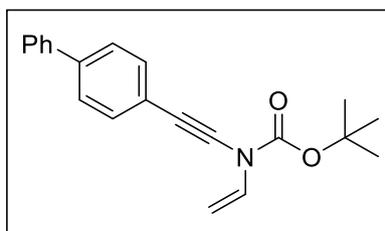


tert-Butyl vinylcarbamate (130a) was obtained from *N*-vinyl formamide following the general procedure B. It was isolated as a white powder (7.43 g, 73%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 6.54 (m, 1H), 6.26 (br. s, 1H), 4.40 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.19 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 1.48 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 152.8, 130.2, 92.1, 80.6, 28.4; IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3336, 2995, 1687, 1501, 1392, 1366, 1247, 1158, 1084, 1048, 910, 730; Mp: 66°C

*N*-vinylamide 120a-j

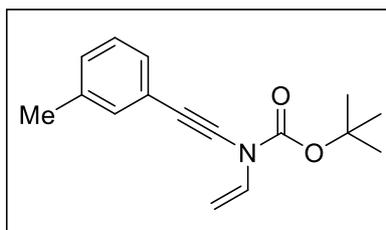


tert-Butyl (phenylethynyl)(vinyl)carbamate (120a) was obtained following the general procedure C. It was isolated as a pale yellow oil (69 mg, 71%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 7.45-7.41 (2H), 7.38-7.26 (m, 3H), 7.00 (dd,  $J = 15.4, 8.5$  Hz, 1H), 5.08 (dd,  $J = 15.4, 1.0$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 1.53 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm)  $\delta$ : 151.4, 131.0, 130.5, 128.4, 127.8, 123.0, 96.5, 83.6, 78.3, 76.4, 27.9; IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2980, 2266, 1733, 1378, 1370, 1289, 1254, 1153, 1120, 849, 752, 689; HRMS ESI ( $m/z$ ): calcd for  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 243.1246; found, 243.1259

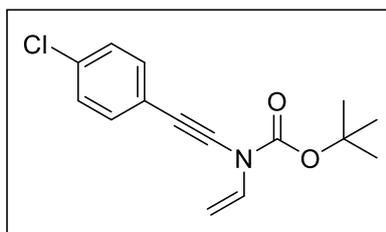


tert-Butyl ([1,1'-biphenyl]-4-ylethynyl)(vinyl)carbamate (120b) was obtained following the general procedure C. It was isolated as a yellow solid (38 mg, 30%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300

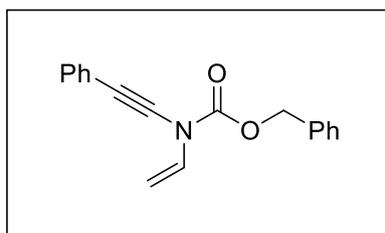
MHz, ppm)  $\delta$ : 7.79-7.31 (9H), 7.04 (dd,  $J = 15.4, 8.5$  Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J = 15.4, 1.0$  Hz, 1H), 4.69 (dd,  $J = 8.5, 0.7$  Hz, 1H), 1.60 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm)  $\delta$ : 151.5, 140.6, 140.4, 131.5, 130.5, 128.9, 127.6, 127.1, 127.0, 121.9, 96.6, 83.9, 78.9, 76.2, 28.0; IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2982, 2264, 2246, 1739, 1295, 1256, 1153, 1122, 1031, 851, 834, 760, 693; Mp: 73°C; HRMS ESI ( $m/z$ ): calcd for  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 342.1465; found, 342.1462.



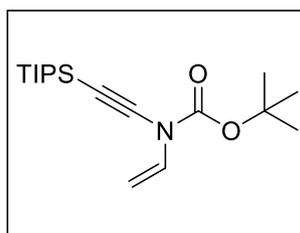
tert-Butyl (m-tolylethynyl)(vinyl)carbamate (120c) was obtained following the general procedure C. It was isolated as a colorless oil (37 mg, 35%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 7.38-7.06 (4H), 7.00 (dd,  $J = 15.4, 8.4$  Hz, 1H), 5.08 (dd,  $J = 15.4, 1.0$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.57 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 153.5, 138.0, 131.7, 130.6, 128.7, 128.2, 128.1, 122.8, 96.5, 83.8, 77.9, 28.0, 21.3; IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2984, 2253, 1733, 1370, 1291, 1256, 1153, 1118, 850, 781, 757, 690; HRMS ESI ( $m/z$ ): calcd for  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 280.1307; found, 280.1308.



tert-Butyl ((4-chlorophenyl)ethynyl)(vinyl)carbamate (120d) was obtained following the general procedure C. It was isolated as yellow oil (50 mg, 45%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 7.35 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 6.98 (dd,  $J = 15.4, 8.5$  Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J = 15.4, 1.1$  Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J = 8.5, 0.9$  Hz, 1H), 1.56 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm)  $\delta$ : 151.3, 133.7, 132.2, 130.4, 128.7, 121.5, 96.6, 84.0, 79.2, 75.3, 27.9; IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2992, 2253, 1732, 1370, 1293, 1254, 1151, 1090, 1013, 847, 826, 759

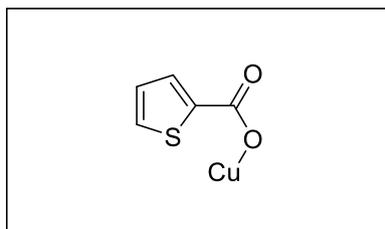


Benzyl (phenylethynyl)(vinyl)carbamate (120e) was obtained following the general procedure C. It was isolated as a colorless oil (30 mg, 27%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ : 7.56-7.30 (m, 10H), 7.07 (dd,  $J = 15.3, 8.5$  Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.15 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 4.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm)  $\delta$ : 153.0, 135.2, 131.3, 130.5, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 122.6, 97.5, 69.1; IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3042, 2255, 1733, 1637, 1384, 1273, 1256, 1193, 1109, 751, 689, 601; HRMS ESI ( $m/z$ ): calcd for  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 277.1094; found, 277.1103



tert-Butyl (phenylethynyl)(vinyl)carbamate (120g) was obtained following the general procedure C. It was isolated as colorless oil (57 mg, 43%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm)  $\delta$ : 6.94 (dd,  $J = 15.4, 8.5$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.10 (s, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm)  $\delta$ : 151.8, 130.4, 96.7, 91.8, 83.5, 74.6, 28.0, 18.7, 11.4; IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2944, 2866, 2177, 1736, 1292, 1256, 1155, 882, 865, 674, 658, 616

*CuTC*



((Thiophene-2-carbonyl)oxy)copper (CuTC) was obtained following the general procedure D. It was isolated as tan powder (3.10 g, 42%). IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3102, 1539, 1520, 1420, 1398, 1343, 756, 745, 718, 674, 563

## CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE DE 7-AZAINDAZOLES PAR RÉACTION DOMINO

### IHDA/RDA

#### I. Introduction

Les 7-azaindazoles ou pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, ont un squelette hétérocyclique apparenté à celui de la famille des indazoles, comportant un cycle pyridine fusionné à un cycle pyrazole (Figure 13). Dans une recherche sur la base de données Reaxys<sup>®</sup>, il y est référencé 42 893 composés comportant ce squelette, associés à 2 086 cibles biologiques.<sup>66</sup> La toute première référence remonte à 1906. Il est à noter qu'à l'image des 4-azaindolines étudiées précédemment, aucun produit naturel, jusqu'à ce jour et à notre connaissance, n'a été rapporté contenant ce type de châssis moléculaire.



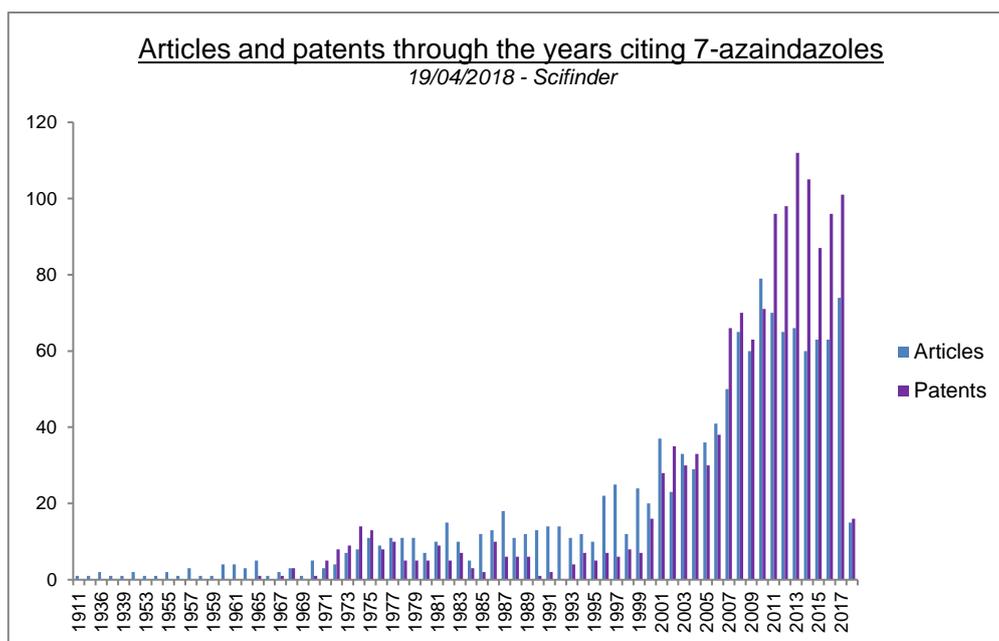
7-azaindazole or pyrazolo[3,4-*b*]pyridine

Figure 13

Sur cet histogramme réalisé à partir de données extraites de la base de données Scifinder<sup>®</sup>, il est intéressant de noter que l'intérêt pour les squelettes moléculaires type 7-azaindazole a commencé dans les années 70 avant de littéralement exploser au début des années 2000 (Figure 14).<sup>67</sup> Aujourd'hui nous pouvons constater que les 7-azaindazoles sont toujours des molécules qui se trouvent au cœur des intérêts scientifiques d'aujourd'hui, au vu de leur référencement dans la littérature en 2018 (870 articles scientifiques, 1 896 brevets).

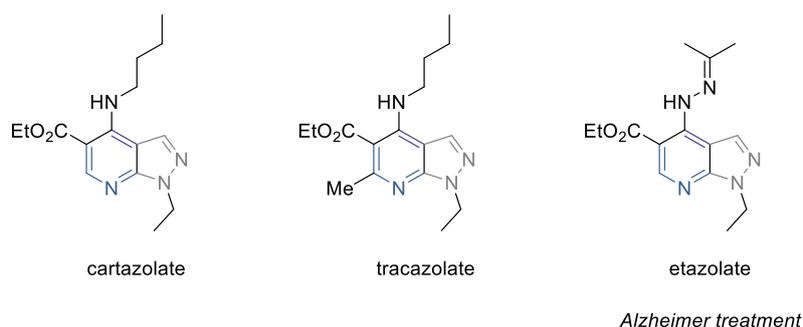
<sup>66</sup> Résultats fournis par la base de données Reaxys<sup>®</sup> le 21/05/2019.

<sup>67</sup> Recherche Scifinder<sup>®</sup> faite le 21/05/2019



**Figure 14**

Cet intérêt est principalement dû, sinon exclusivement, à leur large activité biologique qui en fait donc des molécules très prisées par les chimistes médicaux.



**Figure 15**

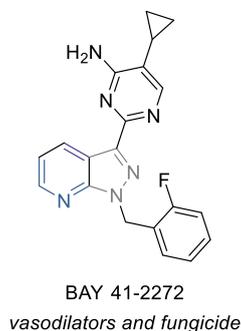
À titre d'exemples le carbazolate, le tracazolate ou encore l'étazolate sont des anxiolytiques qui interagissent au niveau des récepteurs GABA<sub>A</sub> (Figure 15). Plus précisément l'étazolate a été utilisé pour lutter contre l'anxiété dans le cadre d'un traitement contre la maladie d'Alzheimer. Celui-ci était encore en phase clinique en 2010.<sup>68,69,70</sup>

<sup>68</sup> Aggarwal, R.; Kumar, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 203.

<sup>69</sup> Schneider, L. S.; Mangialasche, F.; Andreasen, N.; Feldman, H.; Giacobini, E.; Jones, R.; Mantua, V.; Schneider, L. S.; Mangialasche, F.; Andreasen, N.; Feldman, H.; Giacobini, E.; Jones, R.; Mantua, V.; Mecocci, P.; Pani, L.; Winblad, B.; Kivipelto, M. *J. Intern. Med.* **2014**, *275*, 251.

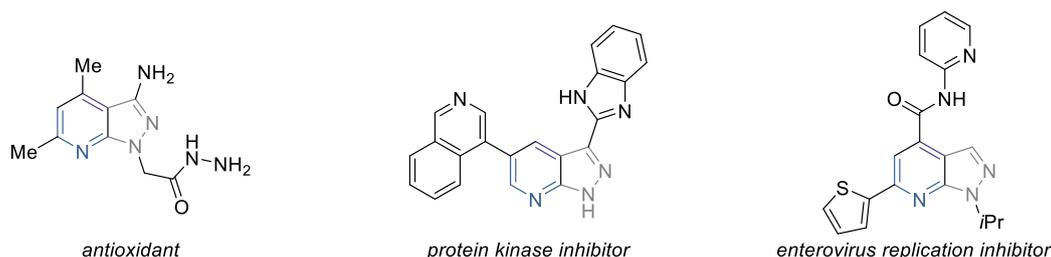
<sup>70</sup> Folch, J.; Etcheto, M.; Petrov, D.; Abad, S.; Pedrós, I.; Marin, M.; Olloquequi, J.; Camins, A. *Neurología (English Edition)* **2018**, *33*, 47.

Les 7-azaindazoles sont aussi capables de jouer un rôle dans d'autres domaines de la santé. C'est le cas de la molécule BAY 41-2272 qui a été utilisée comme vasodilatateur par l'entreprise Bayer<sup>®</sup>, mais aussi comme agent antifongique (Figure 16).<sup>71,72</sup>



**Figure 16**

Enfin la modularité des différents substituant sur le châssis moléculaire amène à de nombreuses applications, tels que les antioxydants,<sup>73</sup> les inhibiteurs de protéines kinase<sup>74</sup> ou encore les inhibiteurs de réplication d'entérovirus (Figure 17).<sup>75</sup>



**Figure 17**

## II. Synthèse des 7-azaindazoles

### II.1. Précédents de la littérature

En raison du fort intérêt qu'ils ont suscité au sein de la communauté, il existe aujourd'hui un grand nombre de synthèses de 7-azaindazoles. Cependant en analysant avec attention la littérature et plus particulièrement les publications récentes, deux méthodes de synthèse

<sup>71</sup> Lee, S.; Park, S. B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5214.

<sup>72</sup> Straub, A.; Stasch, J.-P.; Alonso-Alija, C.; Benet-Buchholz, J.; Ducke, B.; Feurer, A.; Fürstner, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 781.

<sup>73</sup> Abdel-Monem, Y. K.; Abou El-Enein, S. A.; El-Sheikh-Amer, M. M. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1127*, 386.

<sup>74</sup> Huang, S.; Lin, R.; Yu, Y.; Lu, Y.; Connolly, P. J.; Chiu, G.; Li, S.; Emanuel, S. L.; Middleton, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1243.

<sup>75</sup> Xing, Y.; Zuo, J.; Krogstad, P.; Jung, M. E. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 1688.

générales se distinguent très largement. La première consiste à construire le 7-azaindazole en créant le cycle pyrazole tandis que la seconde suit la stratégie inverse et élabore le cycle pyridine du composé bicyclique.

### II.1.1. Construction du cycle pyrazole

Une première approche synthétique dans la construction du squelette moléculaire 7-azaindazole est de former le cycle fusionné pyrazole à partir d'une 2-halogéno-pyridine portant un groupement carbonyle en position 3 (Schéma 60). Celle-ci est mise en réaction de condensation avec l'hydrazine pour donner le 7-azaindazole correspondant.

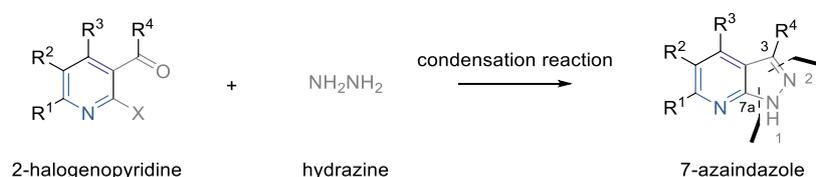


Schéma 60

En 2017 le groupe de G. Guillaumet et de F. Suzenet a synthétisé des 7-azaindazoles à partir de 2-chloropyridines **140** dans le but de réaliser une fonctionnalisation du carbone C<sub>3</sub> du 7-azaindazole **142** via un couplage croisé au palladium après protection (Schéma 61).<sup>76</sup>

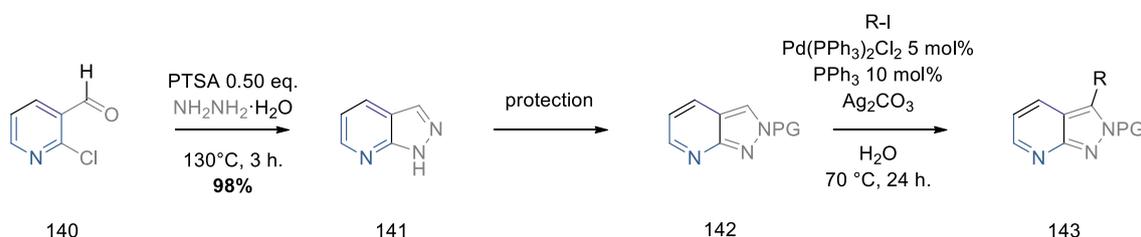


Schéma 61

Pour ce faire ils sont partis d'une 2-chloropyridine **140** portant un aldéhyde en position 3 de la pyridine. Le composé a été mis en réaction de condensation avec l'hydrazine monohydrate en présence d'une quantité sous stœchiométrique d'acide *para*-toluène sulfonique. Chauffé à 130°C pendant 3 heures, ils ont ainsi obtenu le 7-azaindazole **141** correspondant avec un rendement de 98%.

La même année les groupes de Zheng et Liu ont réalisé le même type de transformation dans le cadre d'une recherche d'inhibiteurs de protéine kinase multi-cible (Schéma 62).<sup>77</sup> Cette

<sup>76</sup> Faarasse, S.; El Kazzouli, S.; Naas, M.; Jouha, J.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12300.

fois-ci la pyridine **144** porte un atome de fluor en position 2 et une fonction cétone en position 3.

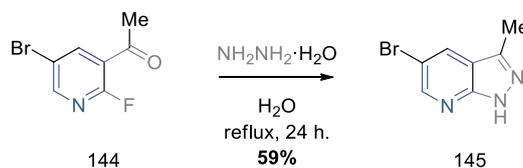


Schéma 62

Celle-ci a été introduite en réaction de condensation en présence d'hydrazine monohydrate et d'eau. La réaction a été portée au reflux pendant 24 heures pour offrir le 7-azaindazole **145** correspondant avec un rendement de 59%.

Il est à noter que l'ensemble des 2-halogénopyridines (fluoro, chloro, bromo, iodo) sont susceptibles de réagir dans ce type de réaction. De même la source de carbonyle peut tout aussi bien être une cétone greffée en position 3. De cette manière le 7-azaindazole obtenu possède un atome de carbone fonctionnalisé supplémentaire.

Cette méthode de synthèse, simple dans sa conception et son application, comporte le désavantage d'aboutir à des 7-azaindazoles peu substitués. En effet les seuls points substitués sont généralement les positions 3 et 5. L'obtention d'un squelette davantage substitué nécessite l'emploi d'une pyridine de départ portant ces substituants. Ces considérations amènent à l'achat de substrats de départ très onéreux d'un point de vue financier ou bien en termes de temps opérateur au laboratoire.

### II.1.2. Construction du cycle pyridine

La seconde méthodologie majeure utilisée pour synthétiser des squelettes 7-azaindazoles consiste à construire cette fois-ci le cycle pyridine du bicyclic *via* une réaction de condensation entre un 3-aminopyrazole et une espèce  $\beta$ -dicarboxyle (Schéma 63).

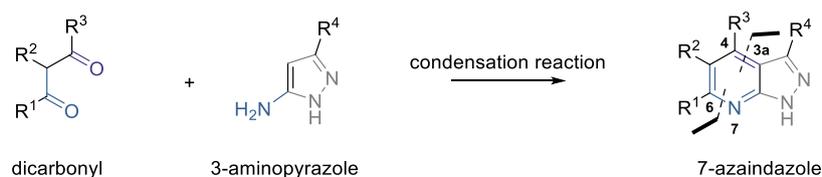


Schéma 63

<sup>77</sup> Zhu, W.; Chen, H.; Wang, Y.; Wang, J.; Peng, X.; Chen, X.; Gao, Y.; Li, C.; He, Y.; Ai, J.; et al. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 6018.

En 2017 les groupes de Zhao, Li et Cheng ont rapporté le développement de nouveaux inhibiteurs de la protéine kinase PAK4 pouvant potentiellement mener à la découverte d'un nouvel agent anti-tumoral.<sup>78</sup> Parmi les molécules testées *in vitro* s'est trouvé le 7-azaindazole **148** portant un groupement nitro en position 5 dont l'activité biologique s'est révélée prometteuse (Schéma 64).

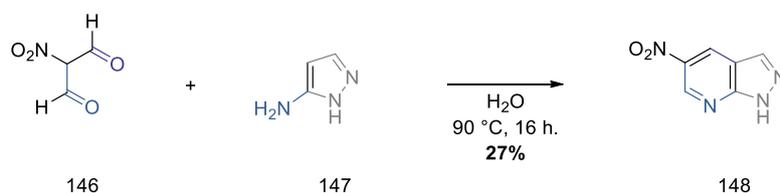


Schéma 64

Une réaction de condensation en milieu aqueux à 90 °C pendant 16 heures entre le 3-aminopyrazole **147** et le 2-nitromalonaldéhyde **146** leur a permis d'obtenir le 7-azaindazole **148** correspondant avec le modeste rendement de 27%.

Toujours en 2017 le groupe de J. Li a rapporté la découverte d'un potentiel inhibiteur double impliqué dans le traitement de tumeur gastro-intestinale résistante.<sup>79</sup> Cet agent est le 7-azaindazole **152** comportant un groupement CF<sub>3</sub> en position 3 et un groupement aryle en position 4 (Schéma 65).

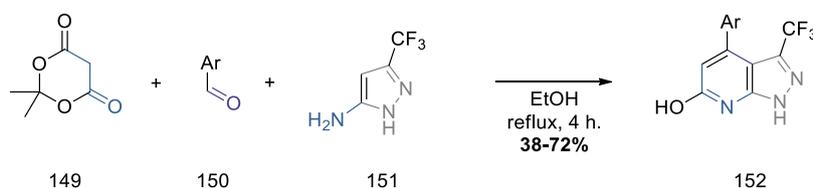


Schéma 65

Cette synthèse est une variante à 3 partenaires utilisant deux sources de carbonyle, dont un aldéhyde **150** et un malonate cyclique **149**. La réaction est réalisée au reflux de l'éthanol pendant 4 heures et offrent des rendements variant de 38 à 72% dépendamment de la nature du groupement aryle.

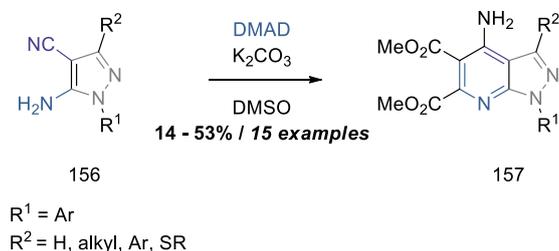
À l'image de la première méthode de synthèse, cette stratégie comporte les mêmes désavantages. L'obtention de produits polysubstitués variés est peu fréquente. Cependant il

<sup>78</sup> Hao, C.; Huang, W.; Li, X.; Guo, J.; Chen, M.; Yan, Z.; Wang, K.; Jiang, X.; Song, S.; Wang, J.; et al. *Euro. J. Med. Chem.* **2017**, *131*, 1.

<sup>79</sup> Lu, Y.; Mao, F.; Li, X.; Zheng, X.; Wang, M.; Xu, Q.; Zhu, J.; Li, J. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 5099.



En 1995 le groupe de Y. Tominaga au Japon a synthétisé une série de 7-azaindazoles *per*-substitués, intermédiaires pour l'obtention de molécules luminescentes.<sup>81</sup> La stratégie constituant à construire le cycle pyridine a été employée dans le cas présent (Schéma 67).

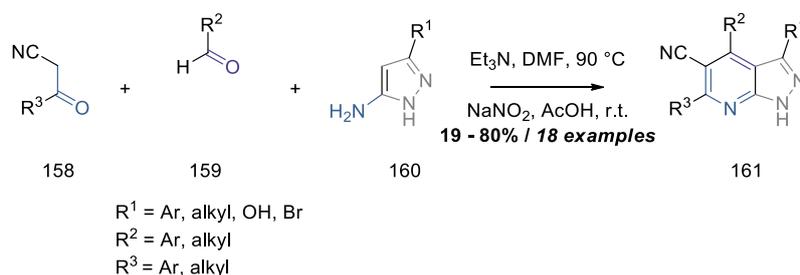


**Schéma 67**

Un 3-aminopyrazole **156** a été placé en condition basique en présence de DMAD dans le DMSO pour donner par réaction de condensation le 7-azaindazole **157** correspondant. Le champ d'application a été étendu à 15 exemples avec des rendements variant de 14 à 53%.

Bien que la synthèse du pyrazole de départ ne requiert qu'une seule étape, cette méthode possède le même désavantage que la précédente, les points de diversité du 7-azaindazole sont uniquement sur l'atome de carbone 3 et l'atome d'azote 1. L'utilisation du DMAD inclue obligatoirement la présence de deux fonctions ester en position 5 et 6. Enfin il est à noter que les rendements globaux décrivent une méthode peu efficace.

En 2016 M. D. Hill a rapporté une méthode multi composants permettant d'aboutir à des 7-azaindazoles polysubstitués d'intérêt (Schéma 68).<sup>82</sup> La construction du cycle pyridine en utilisant deux sources de carbonyles distinctes a été la stratégie employée.



**Schéma 68**

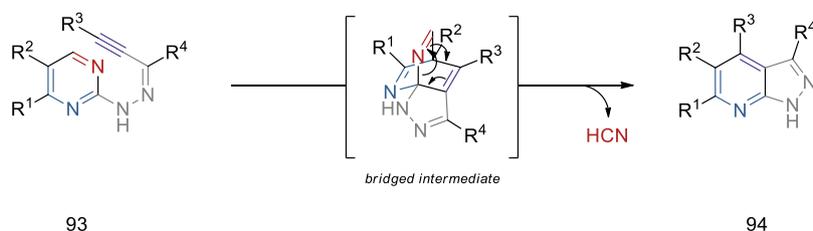
Un 3-aminopyrazole **160** a été mis en réaction avec une  $\beta$ -cyanocétone **158** et un aldéhyde **159** en présence de triéthylamine dans le DMF à 90 °C. Puis la réaction a été traitée par le

<sup>81</sup> Tominaga, Y.; Yoshioka, N.; Kataoka, S.; Aoyama, N.; Masunari, T.; Miike, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8641.

<sup>82</sup> Hill, M. D. *Synthesis* **2016**, *48*, 2201.

nitrite de sodium dans l'acide acétique à température ambiante pour donner le 7-azaindazole **161** correspondant. Le champ d'application se compose de 18 exemples et les rendements varient de 19 à 80%. Dans le cas de cette méthode, seule la position 5 du 7-azaindazole est restée inchangée. Cependant la majorité des rendements rapportés sont en deçà de 50% décrivant ainsi une méthode modérément efficace.

Au vu de la littérature et des méthodologies déjà existantes pour synthétiser des 7-azaindazoles, il apparaissait qu'une nouvelle méthode utilisant une séquence domino hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder serait une innovation synthétique d'utilité pour la communauté. En effet celle-ci serait un tout nouveau type de déconnection permettant d'aboutir facilement à des 7-azaindazoles *per*-substitués comportant un fort potentiel de diversité pour ces mêmes substituants et ce en toute position du 7-azaindazole final (Schéma 69).

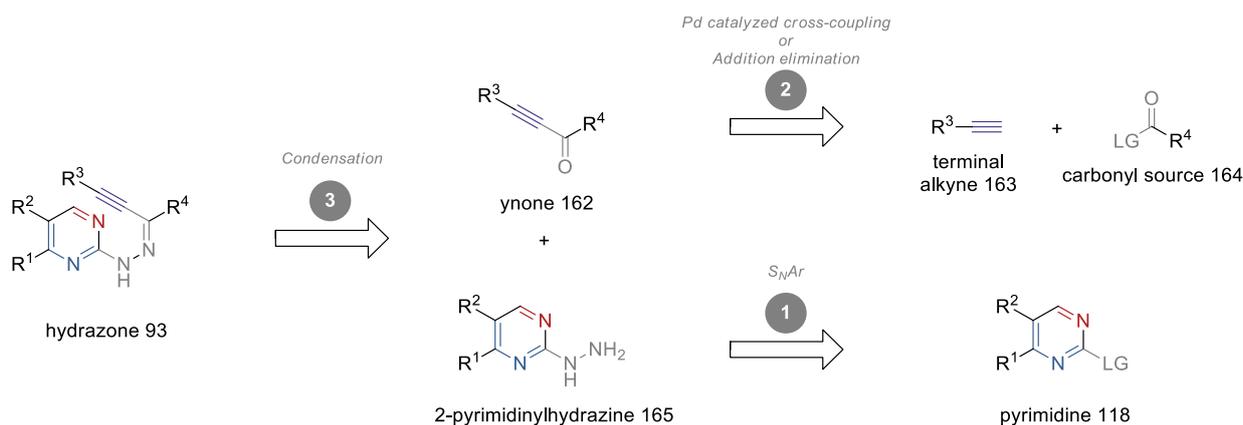


**Schéma 69**

Pour ce faire un substrat de précyclisation **93** contiendrait la pyrimidine, en tant qu'aza-diène, reliée à un alcyne, le diénophile, par un motif hydrazone. La première réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse fournirait un intermédiaire ponté qui fragmenterait, libérant l'acide cyanhydrique comme groupement partant et délivrant le 7-azaindazole **94** désiré.

### II.3. Chemin rétrosynthétique

Afin de synthétiser de manière simple et efficace le substrat de précyclisation, l'hydrazone **93**, nous avons choisi un chemin de rétrosynthèse comportant 2 ou 3 étapes, dépendamment de la disponibilité commerciale des ynones **3** (Figure 18). Il est à noter que dans la variante à trois étapes, l'enchaînement des étapes est non-linéaire.



**Figure 18**

L'hydrazone **93** proviendrait d'une réaction de condensation entre une ynone **162** et une 2-pyrimidinylhydrazine **165**. Certaines yrones **162** sont commercialement disponibles. Cependant elles peuvent se révéler particulièrement dispendieuses et la diversité des substituants  $\text{R}^3$  et  $\text{R}^4$  demeure restreinte. Toutefois il est possible de les synthétiser facilement par réaction de Sonogashira ou par une étape d'addition-élimination, toutes deux à partir de l'alkyne terminal **163** et de la source de carbonyle correspondant. Il est aussi possible de les obtenir par oxydation d'alcool propargylique. Néanmoins la synthèse des alcools propargylique étant plus fastidieuse, cette méthode de synthèse se révèle moins attractive. Les 2-pyrimidinylhydrazines **165** seraient obtenues par une réaction de substitution nucléophile aromatique entre l'hydrazine et la pyrimidine **118** correspondante portant un groupement partant en position 2. Celles-ci, et particulièrement les 2-chloropyrimidines, sont commercialement disponibles, peu chères et une grande variété de substituants existe en positions 4, 5 et 6 du cycle.

Ce chemin de rétrosynthèse possède l'avantage d'être extrêmement court, d'utiliser des réactifs de départ peu onéreux et d'appliquer des méthodes chimiques simples et robustes. De plus ce découpage nous permet d'introduire très facilement de la diversité sur l'ensemble du squelette du futur 7-azaindazole.

### III. Résultats et discussion

#### III.1. Synthèse des 2-pyrimidinyl hydrazines

Les pyrimidines sont des partenaires d'intérêt pour les réactions de substitution nucléophile aromatique car chacun des atomes de carbone comporte un caractère électrophile différent

(Figure 19). En effet les atomes de C<sub>4</sub> et C<sub>6</sub> sont les positions les plus activées vis-à-vis d'un nucléophile, devant l'atome de carbone C<sub>2</sub>. Ceci s'explique par l'encombrement stérique généré autour de la position deux par les deux doublets non liants des atomes d'azote voisins. Enfin l'atome de carbone C<sub>5</sub> est la position la moins activée du cycle aromatique.

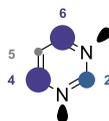


Figure 19

En choisissant des substrats comportant un groupement partant seulement en position 2, il est possible de réaliser sélectivement la substitution nucléophile aromatique en cette position. Dans le cadre de notre étude nous avons utilisé des 2-chloropyrimidines portant des substituants en positions 4 et 5 qui n'étaient pas des groupements partant de manière à diriger proprement la sélectivité de la réaction de substitution.

En nous inspirant des conditions développées par le groupe de L. L. Li, les 2-pyrimidinyldrazines **165** ont été synthétisées à partir de la 2-chloropyrimidine **118** correspondante en présence d'un net excès d'hydrazine monohydratée (5.26 éq.) dans l'éthanol (Schéma 70).<sup>83</sup> La température a varié entre 20 °C et 60 °C et les temps de réaction se sont étalés jusqu'à une nuit entière.

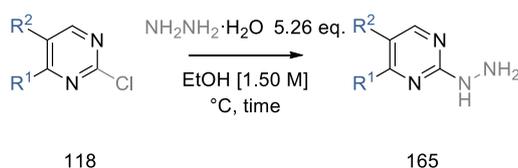


Schéma 70

Dans un premier temps nous avons réalisé la réaction de substitution nucléophile aromatique sur des noyaux pyrimidines appauvris en électron (Figure 20). Tout d'abord l'hydrazine a été introduite sur la pyrimidine **118a** comportant un groupement CF<sub>3</sub> en position 4 avec un rendement de 96% en chauffant le milieu réactionnel à 60 °C pendant 1 heure. Dans les mêmes conditions réactionnelles, la 2-pyrimidinyldiazine **165b** portant un atome de fluor en position 5 a été isolée avec un rendement quantitatif. Le substrat 5-bromo **165c** a délivré en seulement 30 minutes à température ambiante le produit **5c** avec un rendement de 90%. Enfin

<sup>83</sup> Conditions inspired by : Wu, X.; Fang, Z.; Yang, B.; Zhong, L.; Yang, Q.; Zhang, C.; Huang, S.; Xiang, R.; Suzuki, T.; Li, L.-L.; Yang, S.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 2284.

la 2-chloropyrimidine **118d** substituée en position 4 et 5 par un groupement CF<sub>3</sub> et une fonction ester a fourni la 2-pyrimidinyldiazine **165d** correspondante après une nuit de réaction à température ambiante avec un rendement de 85%. Ce dernier substrat **165d** a démontré une certaine robustesse de la réaction puisque nous avons pu obtenir une pyrimidine comportant deux substituants, dont un groupement ester méthylique, en positions 4 et 5 du noyau et ce avec un excellent rendement.

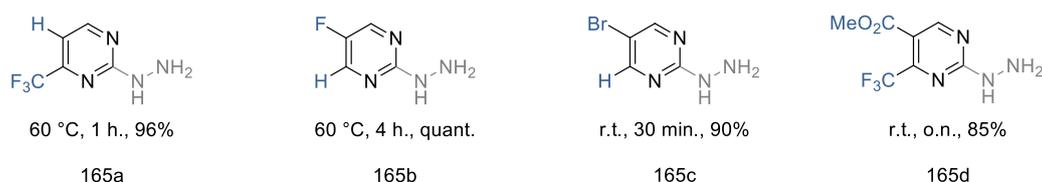


Figure 20

Par la suite la réaction a été réalisée sur des pyrimidines **118** électroniquement neutre et riche (Figure 21). De cette façon la 2-pyrimidinyldiazine **165e** ne possédant aucun substituant sur le noyau pyrimidine a été obtenue à température ambiante en 4 heures avec un rendement de 55%. Le substrat **118f** possédant un groupement inductif donneur en position 5 du noyau pyrimidine, un groupe méthyle, a offert un rendement de 78% du produit **165f** après 30 minutes à 60 °C.

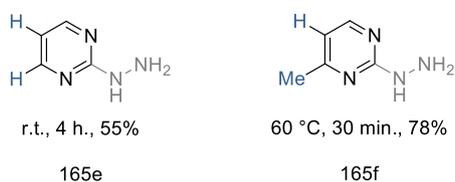
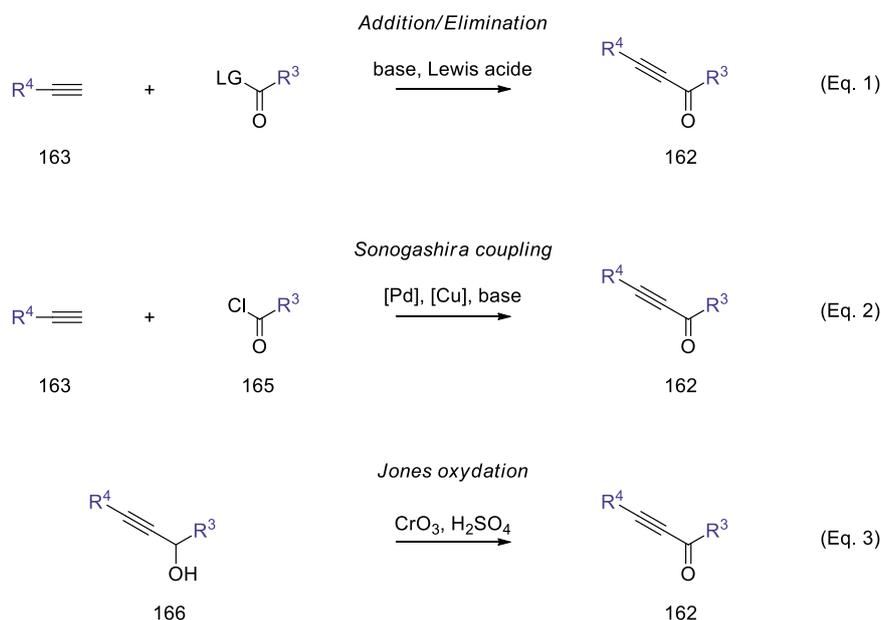


Figure 21

### III.3. Synthèse des ynones

Bien que certaines ynones **162** soient commercialement disponibles, il a été nécessaire de synthétiser plusieurs d'entre elles. La synthèse des ynones **162** est un domaine largement couvert par la littérature et l'on y retrouve trois méthodes de synthèse majeures (Schéma 71). Dans un premier temps les ynones **162** peuvent être obtenues par réaction d'addition élimination entre un alcyne vrai **163** et un groupement carbonyle portant un groupement partant en alpha en présence d'une base forte et d'un acide de Lewis (Schéma 71, Eq. 1). Une deuxième stratégie consiste à réaliser un couplage de Sonogashira entre un alcyne vrai **163** et un chlorure d'acyle **165** en présence d'une quantité catalytique de palladium et de cuivre ainsi que d'une base (Schéma 71, Eq. 2). Enfin une troisième méthode de synthèse s'emploie à

réaliser l'oxydation d'un alcool propargylique **169** dans les conditions de Jones pour obtenir l'ynone **162** correspondante (Schéma 71, Eq. 3).



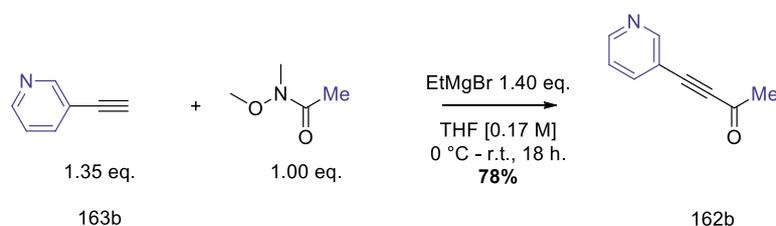
**Schéma 71**

Le choix de la méthode de synthèse s'est fait dépendamment de la nature du groupement R situé en alpha du groupement carbonyle. Ce choix reposait sur l'efficacité de la réaction en présence du dit substituant, mais aussi de l'accessibilité du substrat de départ comportant ce substituant R.

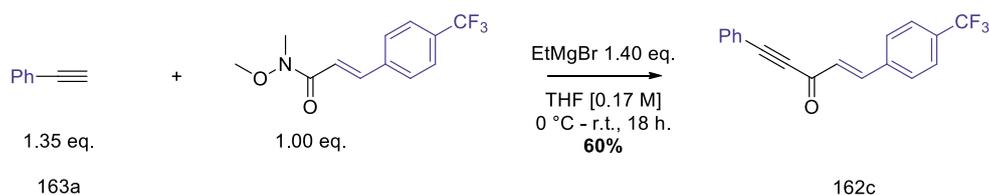
Dans le cas de la synthèse de méthylynones nous avons utilisé des conditions classiques ioniques passant par une réaction de type addition élimination.<sup>84</sup>

L'alcyne terminal **163b** portant un noyau pyridine a été mis en réaction avec le *N*-methoxy-*N*-methylacetamide pour réaliser une synthèse des cétones de Weinreb. En utilisant un réactif de Grignard dans le THF à 0 °C jusqu'à température ambiante, il a été possible d'obtenir l'ynone correspondante avec un rendement de 78% (Schéma 72).

<sup>84</sup> Sadamitsu, Y.; Komatsuki, K.; Saito, K.; Yamada, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3191.

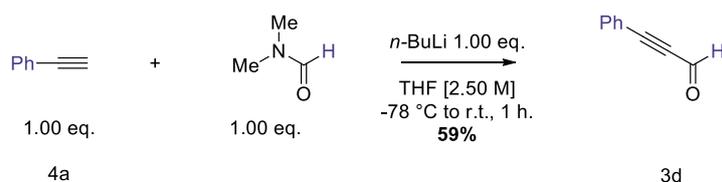


En utilisant la même méthode de synthèse des cétones de Weinreb, il a été possible d'obtenir une ynone comportant une double liaison en position alpha du carbonyle (Schéma 73).



Le phénylacétylène **163a** a réagi avec (*E*)-*N*-méthoxy-*N*-méthyle-3-(4-(trifluorométhyle)phényl)acrylamide en présence d'un réactif de Grignard dans le THF pour offrir après 18 heures l'ynone **162c** désirée avec un rendement de 60%.

De même pour la synthèse de l'ynaldéhyde **162d** des conditions utilisant le *n*-BuLi ont été utilisées (Schéma 74).<sup>85</sup>



Le phénylacétylène **163a** et le DMF ont été mis en présence de *n*-butyllithium dans le THF à -78 °C pendant 1 heure pour fournir l'ynaldéhyde **162d** avec un rendement de 59%.

Pour des substrats comportant un groupement cycloalkyl ou phényle en alpha du groupement carbonyle, nous avons employé des conditions type Sonogashira (Schéma 75).<sup>86</sup> L'alcyne vrai **163** et le chlorure d'acyle **165** ont été mis en présence d'une quantité catalytique de

<sup>85</sup> Asikainen, M.; Lewis, W.; Blake, A. J.; Woodward, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6454.

<sup>86</sup> Cox, R. J.; Ritson, D. J.; Dane, T. A.; Berge, J.; Charmant, J. P. H.; Kantacha, A. *Chem. Commun.* **2005**, 1037.

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et de CuI ainsi que de la triéthylamine. Les couplages ont été réalisés dans le THF à température ambiante sur une durée de 4 heures.

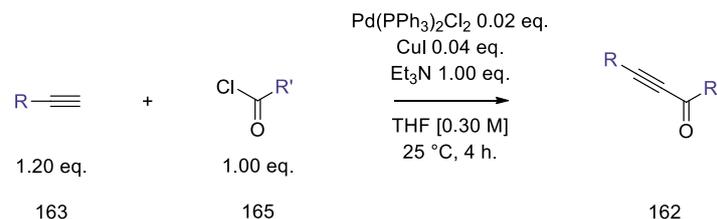


Schéma 75

En appliquant ces conditions réactionnelles au phénylacétylène **163a** et au chlorure de benzoyle **165a**, l'ynone **162e** a été obtenue avec un rendement de 96% (Figure 22). De même en faisant réagir l'alcyne vrai **163c** dans les mêmes conditions, l'ynone **162f** portant une chaîne carbonée de 10 atomes a été isolée avec un rendement de 54%. Par la suite la réaction a été utilisée pour obtenir, avec un rendement de 46%, le substrat **162g** comportant un groupement cyclopropane en alpha du carbonyle. Enfin il a été possible d'obtenir la cyclohexylnone **162h** avec un rendement isolé de 77%

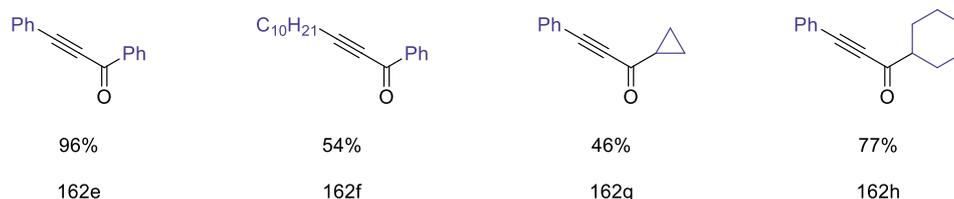
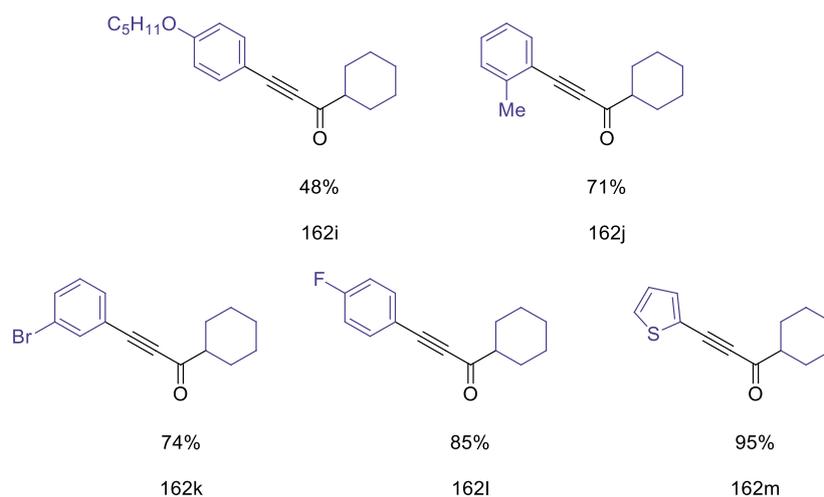


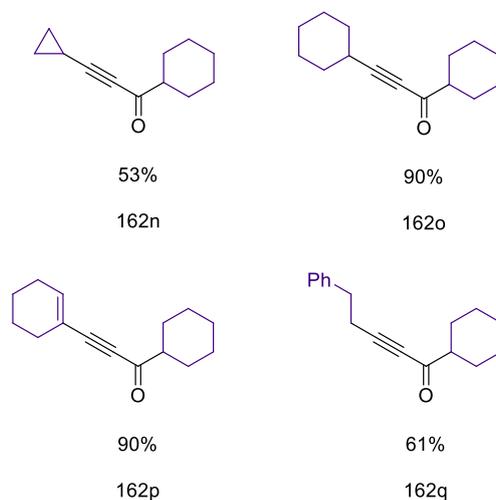
Figure 22

Par la suite une série de différentes cyclohexylnones a pu être obtenue par un couplage de Sonogashira en faisant varier la nature d'un substituant aromatique substituant la triple liaison (Figure 23). Ainsi il a été possible d'obtenir avec les cyclohexanones **162i** et **162j** comportant un groupement aryle électroniquement enrichi avec respectivement un rendement de 48% et 71%. La synthèse des cyclohexylnones **162k** et **162l** portant un groupement aryle électroniquement pauvre a fourni un rendement de 74 et 85%. Enfin la cyclohexylnone **162m** portant un noyau thiophène au bout de la triple liaison a fourni l'excellent rendement de 90%. Il est à noter que les rendements obtenus sont de manière générale très bons et une grande diversité est tolérée par la réaction vis-à-vis de la nature du substituant présent sur le noyau aromatique ainsi que de sa position.



**Figure 23**

De plus il a été possible de synthétiser des cyclohexylidènes portant des cycles non aromatiques en bout de triple liaison (Figure 24). L'ynone **162n** portant un cyclopropane a été obtenue avec un rendement de 53% tandis qu'un cyclohexyle (**162o**) a offert un rendement de 90%. Il a été possible de synthétiser la cyclohexylidène conjugué à la triple liaison avec un rendement de 90%. Enfin le composé **162q** portant un groupement homobenzyle a été obtenu avec un rendement de 61%.



**Figure 24**

Dans le cas d'une ynone portant un groupement ester en alpha du groupement carbonyle, le couplage de Sonogashira n'était pas préconisé par les données de la littérature. Nous avons

employé un simple couplage au cuivre se réalisant entre le triméthylsilyl acétylène **163b** et le chlorooxoacétate d'éthyle **167** (Schéma 76).<sup>87</sup>

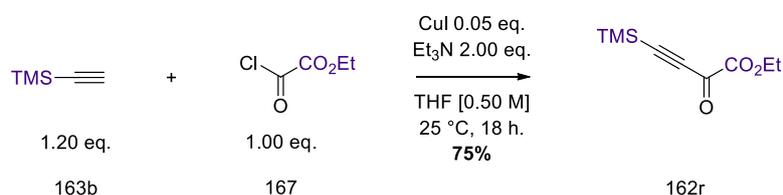


Schéma 76

En présence d'une quantité catalytique de iodure de cuivre (0,05 éq.) et deux équivalents de triéthylamine dans le THF à température ambiante et en 18 heures, l'ynone **163r** a été obtenue avec un rendement de 75%.

Enfin dans le but d'obtenir l'ynone alpha silylée **162s**, nous avons eu recours à une stratégie passant par l'oxydation de l'alcool propargylique alpha silylé **166** correspondant par le réactif de Jones (Schéma 77).<sup>88</sup> Ce dernier a été préalablement obtenu par un réarrangement de Brook à partir de l'alcool propargylique **168**.<sup>88</sup>

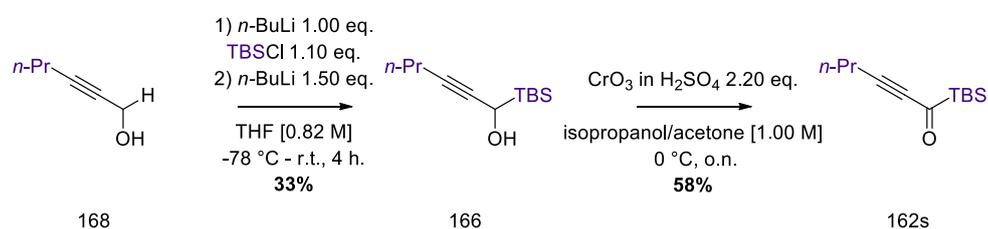


Schéma 77

Tout d'abord l'alcool propargylique **168** a été silylé en présence d'une base forte et de TBSCl puis a été déprotoné en alpha pour réaliser le dit réarrangement de Brook et obtenir *in fine* l'alcool propargylique alpha silylé **166** avec un rendement modeste de 33% non optimisé. Enfin l'alcool obtenu a été oxydé dans les conditions de Jones à 0 °C pour fournir l'ynone alpha silylé **162s** correspondante avec un rendement de 58%.

#### III.4. Synthèse des hydrazones

Plusieurs conditions réactionnelles ont déjà été rapportées pour réaliser la condensation d'ynones avec une hydrazine, notamment dans la perspective d'une cyclisation subséquente

<sup>87</sup> Guo, M.; Li, D.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10172.

<sup>88</sup> Sakaguchi, K; Higashino, M; Ohfuné, Y *Tetrahedron* **2003**, 59, 6647.

en pyrazole.<sup>89,90</sup> Cependant aucune de ces conditions n'a permis d'obtenir de manière satisfaisante les hydrazones **93** désirées. Pour pallier cela nous avons utilisé des conditions de condensation standards faisant intervenir une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique monohydraté. Ainsi il a été possible de synthétiser 28 de ces hydrazones **93**.

Les 2-pyrimidinylhydrazines **165** de départ ont été solubilisées dans le toluène avec les ynones **162** et 0,20 équivalents d'APTS monohydrate. Le mélange a été porté à reflux pour donner les hydrazones **93** correspondantes (Schéma 78). Dans chacun des cas rapportés un seul stéréoisomère a été observé, l'isomère de configuration *Z*. Ceci est cohérent avec les travaux du groupe de M. Zora qui rapporte pour des composés fort apparentés que l'isomère majoritaire est le l'isomère de configuration *Z*, l'isomère.<sup>91</sup> Il s'agit selon leur étude théorique du produit thermodynamiquement le plus stable.

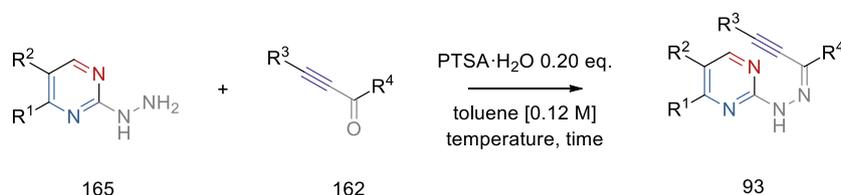


Schéma 78

Dans un premier temps la réaction a mis en jeu des hydrazones comportant un noyau pyrimidine appauvri électroniquement et des méthylynones (Figure 25).

Tout d'abord la condensation de la méthylynone **162a** avec l'hydrazine **165a** a donné un rendement de 81% de l'hydrazone **93a** correspondante, en 6 heures au reflux du toluène. De même des substrats comportant un groupement silylé et une pyrimidine en bout de triple liaison de l'ynone ont offert respectivement des rendements de 75% et de 65% pour les hydrazones **93b** et **93c**. Les condensations de la 4-phényl-1-méthylynone et de la 4-triméthylsilyl-1-méthylynone avec la 2-pyrimidinylhydrazine comportant un groupement CF<sub>3</sub> en position 4 ont permis d'obtenir les hydrazones **93d** et **93e** avec des rendements 76% et 93% respectivement. Enfin il a été possible de réaliser la synthèse de l'hydrazone **93f** comportant deux groupements électroattracteurs en position 4 et 5 du noyau pyrimidine avec un rendement de 67% au reflux du toluène pendant 20 minutes. La condensation avec

<sup>89</sup> Sinha, D.; Biswas, A.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2017**, *13*, 3302.

<sup>90</sup> Cetin, A. *Lett. Org. Chem.* **2015**, *13*, 310.

<sup>91</sup> Zora, M.; Kivrak, A.; Yazici, C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6726.

l'hydrazine **165c** a permis d'obtenir l'hydrazone **93g** comportant un atome de brome en position 5 de la pyrimidine avec un rendement de 85%.

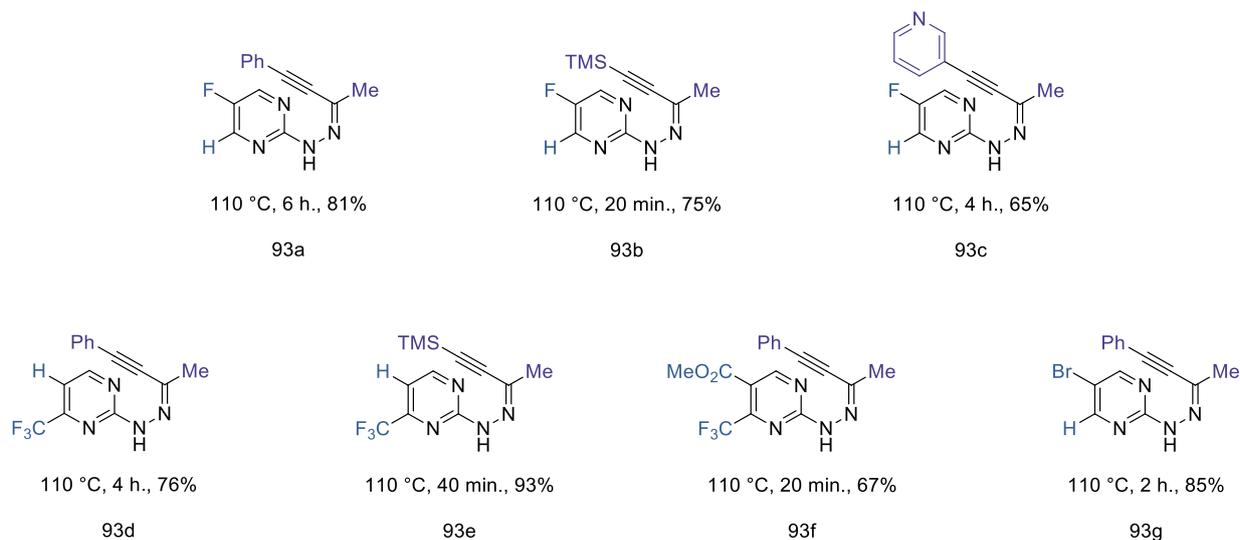


Figure 25

Une diffraction aux rayons X a pu être réalisée sur le substrat **93a** permettant de démontrer avec certitude la configuration Z de la double liaison carbone azote à l'état solide (Figure 26).

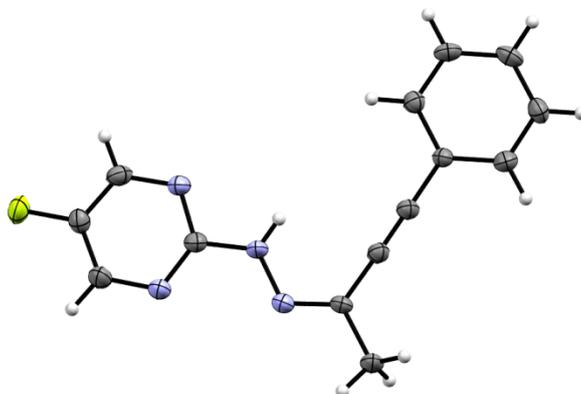
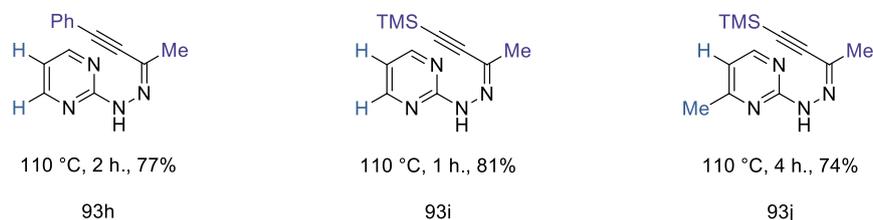


Figure 26

Par la suite des hydrazones comportant un noyau pyrimidine électroniquement neutre et riche ont été engagées avec des méthylones (Figure 27).

Il a été possible de faire réagir la 2-pyrimidinyldiazine **165e** possédant un noyau pyrimidine neutre électroniquement pour offrir les hydrazones **93h** et **93i** avec un très bon rendement de 77% et de 81%. Enfin il a été possible de faire réagir une méthylone avec la 2-

pyrimidinyldiazine **165f** méthylée en position 4 pour donner, après 4 heures au reflux du toluène, le produit **93j** attendu avec un rendement 74%.



**Figure 27**

Nous nous sommes ensuite efforcés de faire varier la nature du substituant en position alpha du carbonyle de l'ynone **162** de départ. (Figure 28).

De cette manière il a été possible d'obtenir le substrat **93k** comportant un cyclopropane au pied de la double liaison carbone azote avec un rendement de 65% après un reflux au toluène d'une heure. La substitution du cyclopropane par un cycle plus grand tel que le cyclohexyle a permis d'obtenir l'hydrazone **93l** avec un rendement de 82% après un reflux au toluène de 2 heures. La condensation de l'ynaldéhyde **162d** avec l'hydrazine **165a** a été réalisée à 90 °C pendant 4 heures pour offrir l'hydrazone **93m** avec un rendement 88%. Dans ces conditions de condensation il a aussi été possible d'obtenir le substrat **93n** avec un rendement de 60% portant un substituant styrène en position alpha de la double liaison carbone azote. Le composé **93o** a été synthétisé avec un rendement de 76%. Enfin les substrats **93p** et **93q** comportant un groupement silylé en position alpha de la double liaison carbone azote ont été obtenus avec des rendements de 70% et 54%.

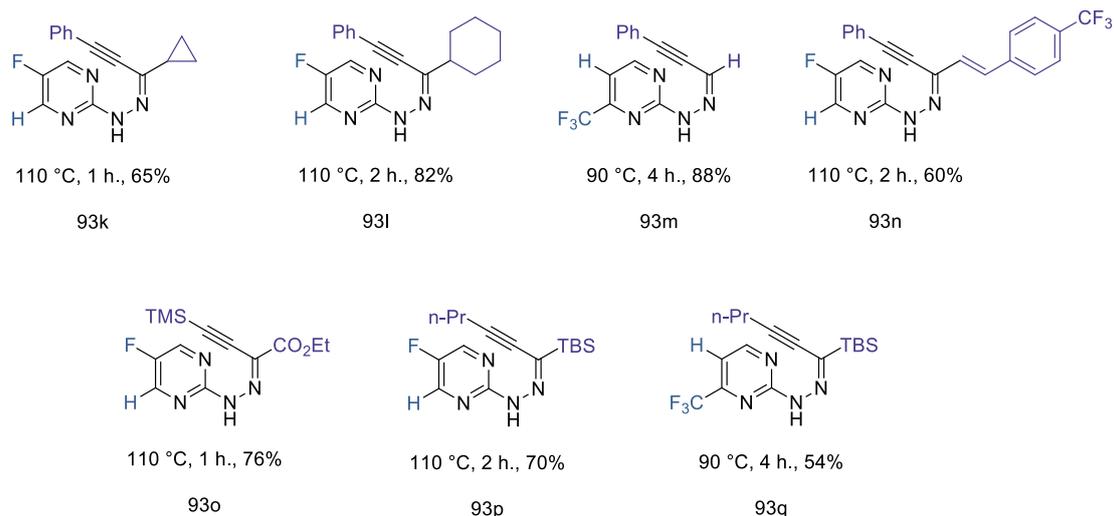


Figure 28

De la même manière nous avons exploré la diversité possible en position terminale de l'alkyne de l'ynone **162** (Figure 29).

Par la suite la série de cyclohexylynonnes précédemment obtenue par couplage de Sonogashira a été utilisée à bon escient pour aboutir à davantage de diversité en position terminale de l'alkyne dans les hydrazones **93**. De cette manière il a été possible d'obtenir les hydrazones **93r** et **93s** portant un groupement aryle électroniquement appauvri avec un rendement de 76% et de 71% après 3 heures de mise au reflux du toluène. Il est à noter que l'hydrazone **93t** comportant un noyau thiophène au bout de la triple liaison a été obtenue avec un rendement plus modeste de 66%. Toutefois la présence d'un aryle électroniquement riche a été très bien tolérée pour offrir les hydrazones **93u** et **93v** avec un rendement de 85% et de 69%. Différents cycles non aromatiques ont été tolérés pour la formation de ces hydrazones. Le composé **93w** portant un cyclopropane a été synthétisé avec un rendement 88% après un reflux de 3 heures au toluène. De même un cyclohexyle en cette position terminale a offert un rendement de 84% pour l'hydrazone **93x**. Un rendement de 85% a été obtenu pour la molécule **93y** comportant un cyclohexène conjugué à la triple liaison. Enfin une courte chaîne carbonée de deux atomes portant un noyau phényle a offert l'hydrazone **93z** correspondante avec un rendement de 66%.

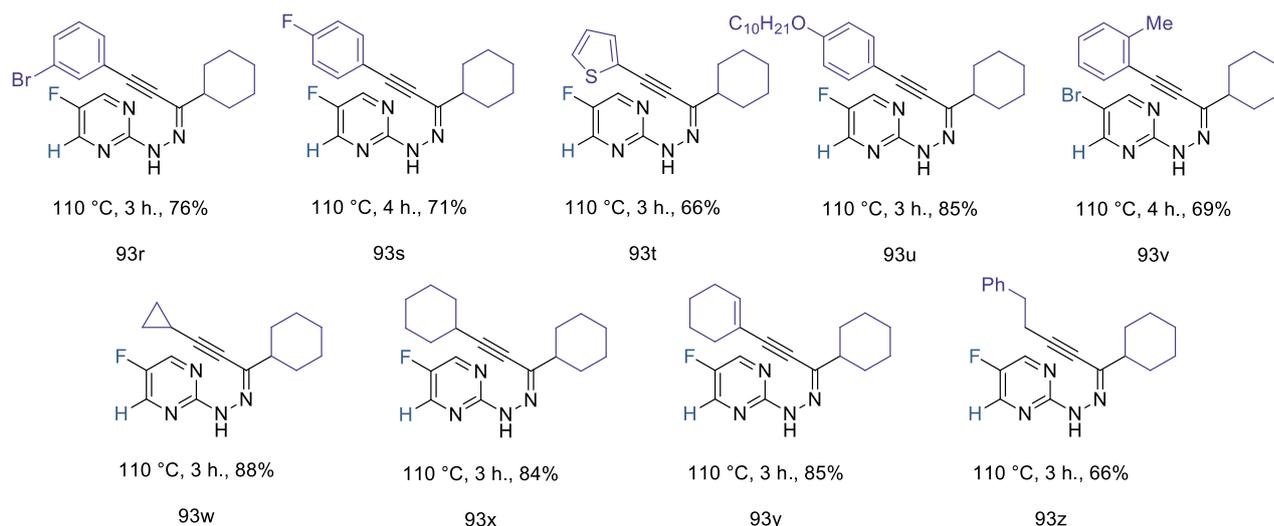


Figure 29

Enfin nous avons engagé des 3-phénylynes en réaction de condensation (Figure 30).

Lorsque la réaction de condensation a été appliquée avec une 3-phénylnone, les rendements se sont révélés nettement inférieurs à ceux précédemment obtenus. La condensation de la 1,3-diphénylprop-2-yn-1-one **162e** avec la 2-pyrimidinylhydrazine **165b** a donné un rendement de 46% de l'hydrazone **93aa** après un reflux d'un mélange toluène éthanol (2:1). Enfin la condensation de la 1-phenyltridec-2-yn-1-one **162f** portant une chaîne carbonée de dix atomes de carbone au bout de la triple liaison n'a offert qu'un rendement de 24% de l'hydrazone **93ab** après un reflux de 4 heures.

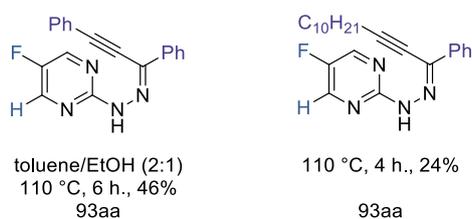


Figure 30

Cette baisse générale des rendements lors de l'emploi d'une ynone **162** portant un groupement phényle en position alpha du carbonyle s'explique par une réaction secondaire qui survient à la suite de la formation de l'hydrazone **93**, la cyclisation en pyrazole **169** (Schéma 79).



Schéma 79

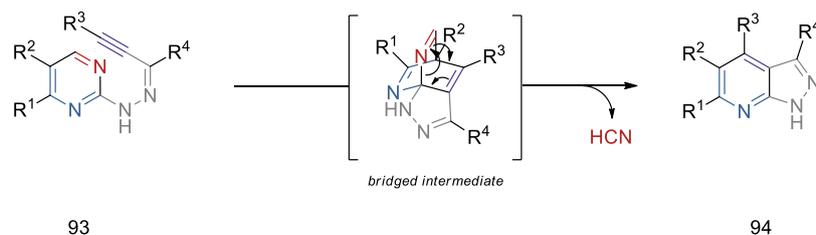
L'atome d'azote situé en position 2 de la pyrimidine est suffisamment nucléophile pour attaquer le carbone de la triple liaison portant le groupement  $R^3$  et former ainsi le pyrazole **169**. Ce type de cyclisation existe déjà très largement dans la littérature. Elles peuvent notamment être promues par différents métaux de transition. Nous n'avons pas cherché à valoriser ce résultat d'une quelconque manière.<sup>92</sup>

Nous sommes parvenus à synthétiser le substrat de pré cyclisation, l'hydrazone **93**, comportant dans sa structure la pyrimidine et l'alcyne nécessaire à la séquence domino *ihDA/rDA*. Cette synthèse a été réalisée entre une 2-pyrimidinylhydrazine et une ynone, en présence d'une catalyse acide et au reflux du toluène. Près d'une trentaine d'hydrazones **93** ont pu ainsi être obtenue, offrant une large diversité structurelle en différents points de la molécule, en position 4 et 5 du noyau pyrimidine, au bout de la triple liaison, ainsi qu'en alpha de la double liaison carbone azote. De manière générale les rendements obtenus sont satisfaisants à l'exception des substrats comportant un phényle en alpha de la double liaison. Dans ce cas le rendement de la réaction se retrouve diminué par la formation du pyrazole, résultat de la cyclisation intramoléculaire de l'atome d'azote NH sur la triple liaison.

### III.5. Synthèse des 7-azaindazoles par séquence domino *ihDA/rDA*

Ayant réussi à réaliser la synthèse de ces hydrazones **93** par le biais d'une méthode simple, courte et efficace, nous avons étudié l'application de la séquence domino hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder. Celle-ci opérerait entre une pyrimidine, l'aza-diène, et l'alcyne, le diénophile, de façon intramoléculaire pour donner un intermédiaire ponté qui fragmenterait libérant ainsi l'acide cyanhydrique comme groupement partant et offrant le 7-azaindazole **94** comme produit de la transformation (Schéma 80).

<sup>92</sup> (a) Zhong, M.; Hanan, E. J.; Bui, M.; Arkin, M. R.; Barr, K. J.; Evanchik, M. J.; Hoch, U.; Hyde, J.; Martell, J. R.; Oslob, J. D.; Paulvannan, K.; Prabhu, S.; Silverman, J. A.; Wright, J.; Zhu, J.; Flanagan, W. M. *Bio. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 307; (b) Topchiy, M. A.; Zharkova, D. A.; Asachenko, A. F.; Muzalevskiy, V. M.; Chertkov, V. A.; Nenajdenko, V. G.; Nechaev, M. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3750; (c) Tu, K. N.; Kim, S.; Blum, S. A. *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 1283; (d) Harigae, R.; Moriyama, K.; Togo, H. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 2049.

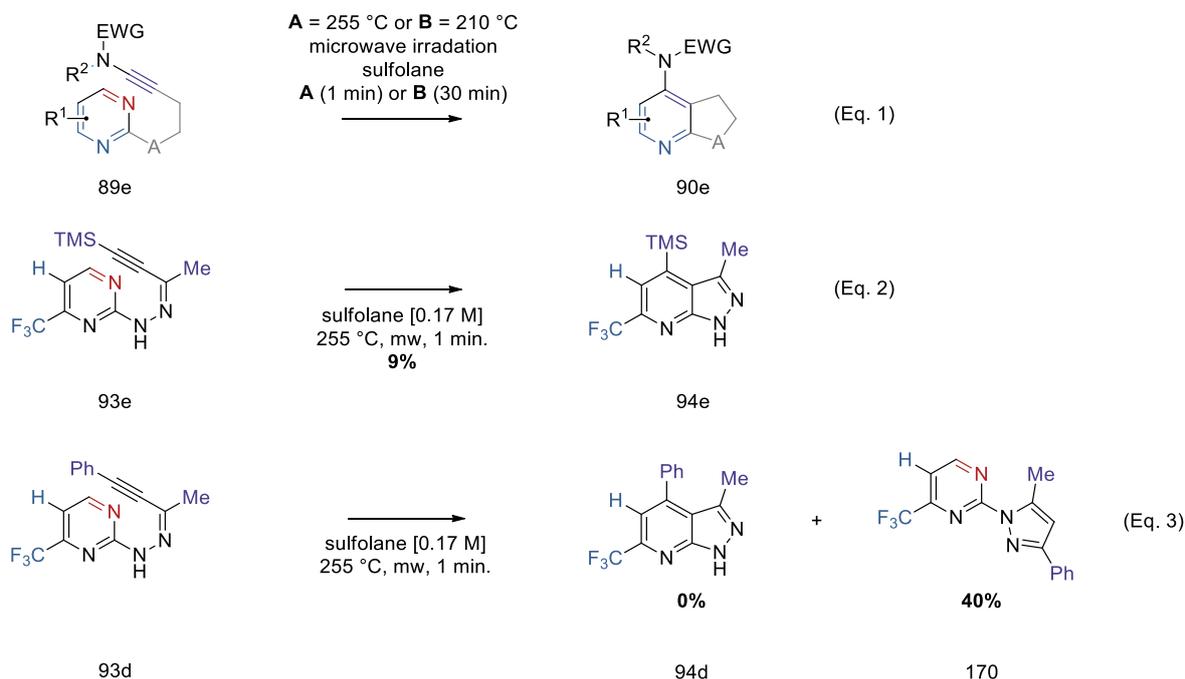


**Schéma 80**

### III.5.1. Application des conditions précédemment développées

Dans un premier temps nous avons appliqué sur le substrat de pré cyclisation les conditions thermiques précédemment développées dans le laboratoire pour la synthèse de 4-aminopyridines fusionnées afin d'éprouver la faisabilité de la méthode (Schéma 81, Eq. 1).

Pour ce premier essai nous avons sélectionné le composé **93e** comportant une pyrimidine appauvrie électriquement en position 4 par un groupement CF<sub>3</sub> et un alcyne enrichi par la présence d'un groupement TMS au bout de la triple liaison afin de diminuer au maximum l'énergie d'activation de la première réaction de Diels-Alder (Schéma 81, Eq. 2).



**Schéma 81**

Le substrat **93e** a été solubilisé dans le sulfolane et chauffé sous irradiation micro-onde à 255 °C pendant 1 minute. Une consommation totale du produit de départ a été observée. Cependant il n'a été ainsi possible d'obtenir, après purification, le 7-azaindazole **94e** qu'avec un rendement très modeste de 9%.

Les mêmes conditions réactionnelles ont été appliquées au substrat de pré cyclisation **93d**, comportant cette fois-ci un phényle au bout de la triple liaison (Schéma 81, Eq. 3). Dans ce cas-ci aucune trace du 7-azaindazole désiré n'a été observée. En revanche le produit de cyclisation en pyrazole **170** a été isolé avec un rendement non négligeable de 40%. Une diffraction aux rayons X a pu être réalisée sur le produit **170** permettant de déterminer sa structure avec certitude (Figure 31).

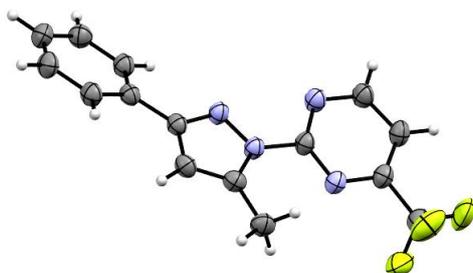


Figure 31

Celui ne provient pas, contre toute attente, de la même réaction secondaire qui se produit dans la formation d'hydrazone portant un groupement phényle en alpha du carbonyle. En effet dans un tel cas nous aurions obtenu le pyrazole **169** et non le **170** (Schéma 82).



Schéma 82

La formation du composé **170** peut s'expliquer par la présence d'eau dans le sulfolane, un solvant fortement polaire et hydrophile (Schéma 83). Dans les conditions de la réaction, celle-ci permettrait la réaction inverse de la condensation pour redonner la 2-pyrimidinylhydrazine **165a** et l'ynone **162a**. Par la suite, l'hydrazine **165a** réaliserait une addition de Michael sur l'ynone et cycliserait pour donner le pyrazole **170** après ré aromatisation par déshydratation.<sup>93</sup>

<sup>93</sup> (a) Bishop, B. C.; Brands, K. M. J.; Gibb, A. D.; Kennedy, D. J. *Synthesis* **2004**, 43; (b) Harigae, R.; Moriyama, K.; Togo, H. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2049.



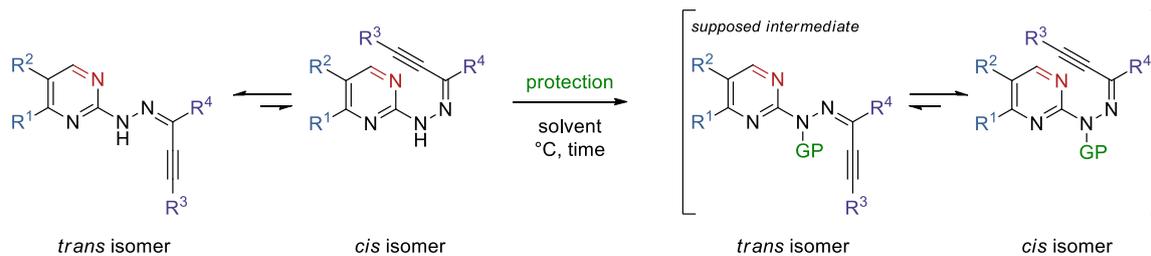


Schéma 85

En considérant seulement les facteurs stériques le conformère *trans* (vis-à-vis de la liaison N-N) devrait être le conformère majoritaire puisque les interactions entre la pyrimidine et l'alcyne y sont les plus limitées. Cependant en introduisant un groupement protecteur sur l'atome d'azote, celui-ci générerait un encombrement stérique suffisamment important avec la fonction alcyne pour inverser l'équilibre conformationnel et favoriser l'isomère *cis* où les deux partenaires de la réaction de Diels-Alder se retrouvent proches. De cette façon le substrat se retrouve préorganisé et la réaction serait grandement facilitée par la proximité préétablie des orbitales moléculaires considérées.

De plus en introduisant un groupement protecteur comportant un fort déficit électronique, nous avons postulé que celui-ci pourrait aussi agir en tant qu'activateur électronique, en abaissant le niveau énergétique de l'orbitale moléculaire LUMO+1 et ainsi diminuer l'énergie d'activation de la réaction d'hétéro Diels-Alder.

Plusieurs groupements protecteurs ont été envisagés pour jouer ce rôle d'activateur conformationnel et électronique (Figure 32). Malheureusement le chloral ethyl hemiacetal **174** ainsi que différents chlorures d'acyle (**175a-c**) encombrés et appauvris électroniquement se sont révélés inefficaces. En effet la réaction de protection se révélait, soit peu efficace, soit ne se produisait pas du tout.

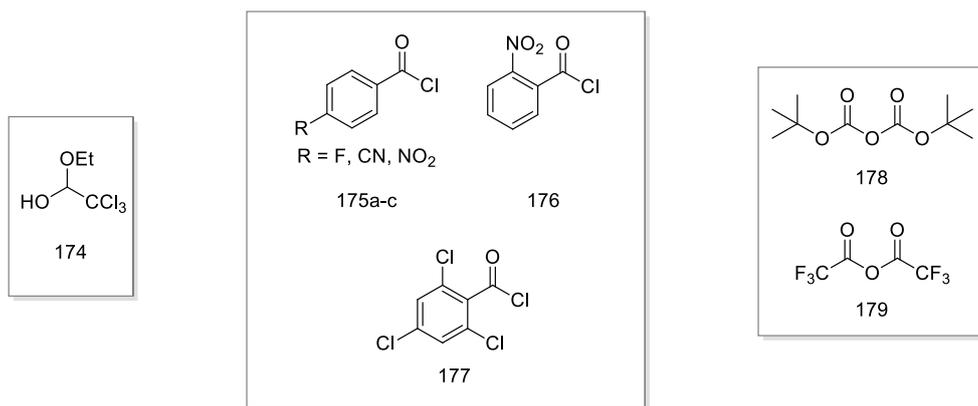


Figure 32

En revanche l'insertion d'un groupement protecteur de type Boc sur l'atome d'azote a permis d'obtenir une protection satisfaisante du substrat, de même que l'emploi de l'anhydride trifluoroacétique **179**. Nous avons choisi de sélectionner l'anhydride trifluoroacétate comme agent de protection car il s'est révélé plus efficace que le dicarbonate de di-tert-butyle **178**, en plus de d'aboutir à un groupement protecteur plus pauvre électroniquement (Schéma 86).

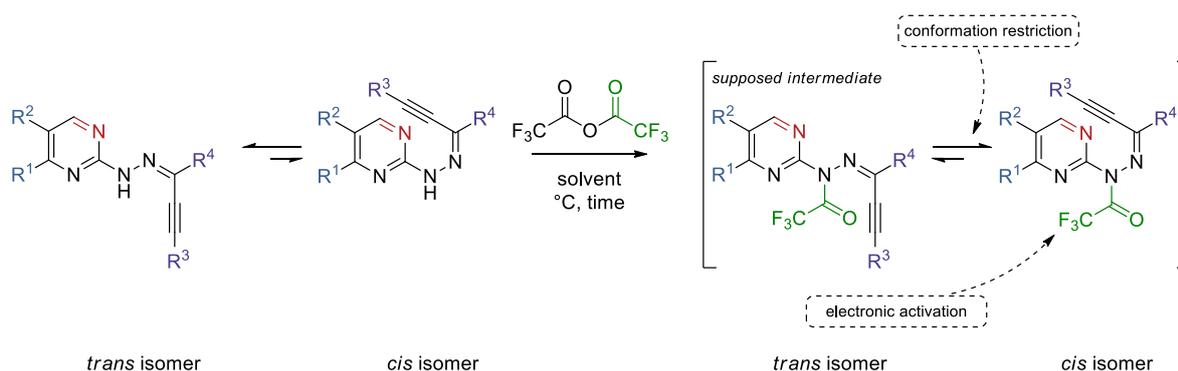


Schéma 86

En résumé, selon notre hypothèse, l'introduction d'un groupement protecteur trifluoroacétate sur l'atome d'azote N<sub>1</sub> jouerait deux rôles en faveur de la promotion de la réaction d'hétéro Diels-Alder. Il permettrait de favoriser l'équilibre conformationnel vers l'isomère *trans* où l'aza-diène et le diénophile sont proches et de diminuer l'énergie d'activation de la première réaction d'hétéro Diels-Alder par l'ajout d'un groupement électroattracteur fort. Ces deux effets conjugués auraient pour résultat de faciliter la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse.

Nous avons alors mis à l'épreuve notre hypothèse sur le substrat **93a** en réalisant un suivi réactionnel par spectrométrie RMN du fluor (Schéma 87).

Le substrat **93a** portant un atome de fluor en position 5 du noyau pyrimidine ( $-150,7 \text{ ppm}$ ) a été solubilisé dans le THF. Cinq minutes après l'ajout du TFAA dans le milieu réactionnel, une consommation totale du produit de départ a été observée et la formation de l'hydrazone protégée **180** par le groupement trifluoroacétate a été constatée par le nouveau déplacement chimique de l'atome de fluor situé en position 5 ( $-138,1 \text{ ppm}$ ) du noyau pyrimidine et de sa corrélation par un rapport 1:3 avec l'apparition d'un singulet à  $-69,8 \text{ ppm}$ . Après deux heures de réaction à  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  sous chauffage traditionnel, l'hydrazone protégée **180** a été entièrement consommée. Un produit majoritaire a été observé, comportant un premier signal  $^{19}\text{F}$  à  $-136,0 \text{ ppm}$  et un second à  $-69,9 \text{ ppm}$ . Après le traitement de la réaction, un déblindage du signal de l'atome de fluor a été constaté ( $-144,8 \text{ ppm}$ ) ainsi qu'une disparition du signal correspondant au groupement trifluoroacétate. Enfin une purification sur colonne chromatographie a permis d'obtenir le 7-azaindazole déprotégé **94a** avec un rendement de 70%.

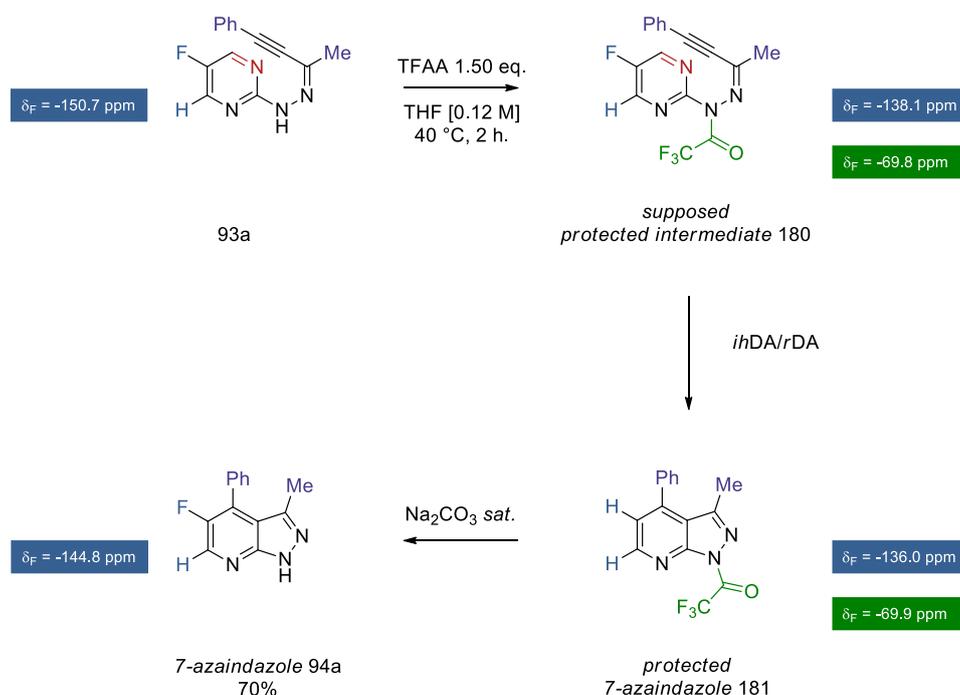


Schéma 87

Il est à noter qu'un signal pouvant correspondre à l'intermédiaire ponté n'a jamais été observé. Cela semble indiquer que la réaction de rétro Diels-Alder se réalise beaucoup plus rapidement que la première réaction d'hétéro Diels-Alder qui se retrouve être l'étape limitante de la réaction (Schéma 88).

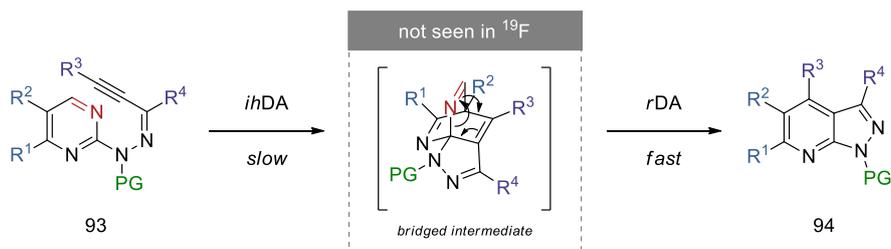


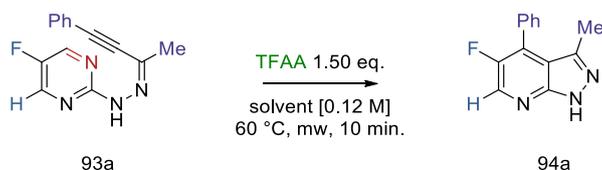
Schéma 88

Nous avons pu ainsi démontrer l'efficacité de l'utilisation d'un agent protecteur/activateur pour réaliser la séquence domino hétéro Diels-Alder/ rétro Diels-Alder. En effet l'utilisation de l'anhydride trifluoroacétique comme agent d'activation de l'hydrazone **93** a permis de réaliser la transformation *ihDA/rDA* dans le THF, un solvant très usuel comparativement au sulfolane ou au nitrobenzène, et à une température très basse (40 °C) si on la rapporte aux données de la littérature précédemment évoquées dans le Chapitre 1 du manuscrit (200-300 °C).

Par la suite, nous avons continué notre étude de la réaction *ihDA/rDA* activée par le TFAA par l'optimisation des conditions réactionnelles.

### III.5.3. Optimisation de la séquence domino

Conscients des succès qu'ont permis de réaliser l'utilisation de l'irradiation micro-onde dans les séquences *ihDA/rDA*, nous avons choisi de directement transposer la réaction sous ce type de conditions de chauffage. Le substrat **93a** a été sélectionné pour réaliser l'optimisation de la réaction en raison de la facilité du suivi réactionnel par RMN  $^{19}\text{F}$  du fluor situé en position 5 du noyau pyrimidine. Tout d'abord nous avons testé différents solvants. La durée de la réaction a été programmée à 10 minutes où une consommation totale du réactif de départ a pu être observée après des tests préliminaires sur différentes durées (1, 2, 5, 10, 20, 30 minutes). Le substrat **93a** a été solubilisé dans le solvant avec 1,50 équivalent d'anhydride trifluoroacétique et chauffé sous irradiation micro-onde à 60 °C pendant 10 minutes (Tableau 3).



Entry	Solvent	Conv. (%)*	Yield (%)*
1	THF	100	83 ±2
2	TBME	100	83
3	DCM	100	32
4	toluene	100	56
5	DMF	100	66
6	dioxane	0	0

\*NMR yield: 2-chloro-5-fluoropyrimidine as internal standard

Tableau 3

Les éthers, le THF et le TBME, ont donné une conversion totale ainsi qu'un rendement identique de 83%. L'usage du DCM s'est montré peu efficace. Malgré une conversion complète, le rendement observé a été seulement de 32%. De la même manière l'utilisation du toluène a rapporté un rendement de 56% et celle du DMF un rendement de 66%. Enfin dans le 1,4-dioxane la réaction n'a pas eu lieu. Aucune conversion n'a été observée.

L'ajout d'un additif a été étudié visant à diminuer l'acidité du milieu réactionnel et de cette manière amoindrir les possibilités de réaction de dégradation du produit de départ (Tableau 4). La 3-pentanone, connu dans la littérature pour piéger l'acide cyanhydrique sous forme de cyanhydrine, a permis d'élever le rendement de la réaction à 95%.<sup>94</sup> L'emploi d'une base organique telle que le DBU, la DIPEA s'est révélé respectivement inefficace et peu efficace. En revanche l'ajout de pyridine dans le milieu réactionnel a fourni un rendement similaire à des conditions dépourvues d'additif basique. Enfin l'emploi d'une base minéral telle que le carbonate de potassium n'a offert qu'un rendement de 67%.

<sup>94</sup> (a) Martin, R. E.; Morawitz, F.; Kuratli, C.; Alker, A. M.; Alanine, A. I. *Eur. J. Org.Chem.* **2012**, 47; (b) Martin, R. E.; Lenz, M.; Alzieu, T.; Aebi, J. D.; Forzy, L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6703; (c) Matthews, C. N.; Minard, R. D. *Faraday. Discuss.* **2006**, 133, 193.



Entry	Additive	Yield (%)*
1	3-pentanone (3 eq.)	95
2	DBU (2 eq.)	0
3	Pr <sub>2</sub> NEt (2 eq.)	53
4	Pyridine (2 eq.)	86
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 eq.)	67

\*NMR yield: 2-chloro-5-fluoropyrimidine as internal standard

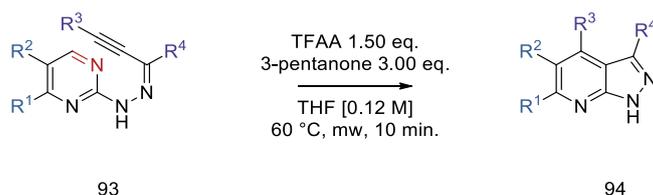
**Tableau 4**

Les conditions retenues l'étude du champ d'application de la séquence domino hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder ont été celles de l'entrée 1, utilisant 1,50 équivalent d'anhydride trifluoroacétique comme agent protecteur et activateur et 3,00 équivalents de 3-pentanone permettant de réduire l'acidité du milieu par le piégeage de l'acide cyanhydrique formé durant l'étape de rétro Diels-Alder et d'empêcher son éventuelle polymérisation.

#### III.5.4. Champ d'application

La séquence domino hétéro Diels-Alder/rétro Diels-Alder a été exemplifiée en utilisant les conditions optimisées précédemment. 27 7-azaindazoles originaux ont pu être ainsi obtenus.

Le substrat de départ, l'hydrazone **93**, a été solubilisé dans le THF, puis a été ajouté 1,50 équivalents d'anhydride trifluoroacétique et 3,00 équivalents de 3-pentanone (Schéma 89). Le mélange a été chauffé à 60 °C sous irradiation micro-onde pendant 10 minutes pour offrir après un traitement basique et une purification par chromatographie le 7-azaindazole **94** désiré.



**Schéma 89**

Tout d'abord nous nous sommes intéressés à la synthèse des 3-méthyl-7-azaindazoles (Figure 33).

La réaction a donné un rendement de 83% du produit **94a** comportant un atome de fluor en position 5. Il a été possible d'obtenir un rendement similaire (85%) du 7-azaindazole **94b** comportant un groupement TMS en position 4. De plus il a été possible d'obtenir, avec un rendement plus modeste de 67%; le 3-méthyl-7-azaindazole **94c** portant un noyau pyridine en position 4. Des 3-méthyl-7-azaindazoles comportant un groupement CF<sub>3</sub> en position 6 ont aussi pu être synthétisés avec succès. Le composé 4-phényle **94d** a offert un rendement de 90%, tandis que le composé 4-TMS **94e** a été obtenu avec un rendement de 81%. Enfin le substrat **94f**, poly substitué, a été obtenu avec un rendement de 81% démontrant la tolérance de la méthode pour une pyrimidine de départ substituée en position 4 et 5. Dans le même temps cette réaction valide la résistance d'une fonction ester dans nos conditions réactionnelles, créant ainsi sur le substrat final un point de post fonctionnalisation d'intérêt. Le substrat 5-bromo-3-méthyle **94g** a été synthétisé avec un rendement 81%. Ce substrat bromé est un composé particulièrement intéressant puisqu'il constitue une plateforme de diversification importante, de par la possibilité des couplages croisés qu'il ouvre pour des modifications ultérieures du squelette.

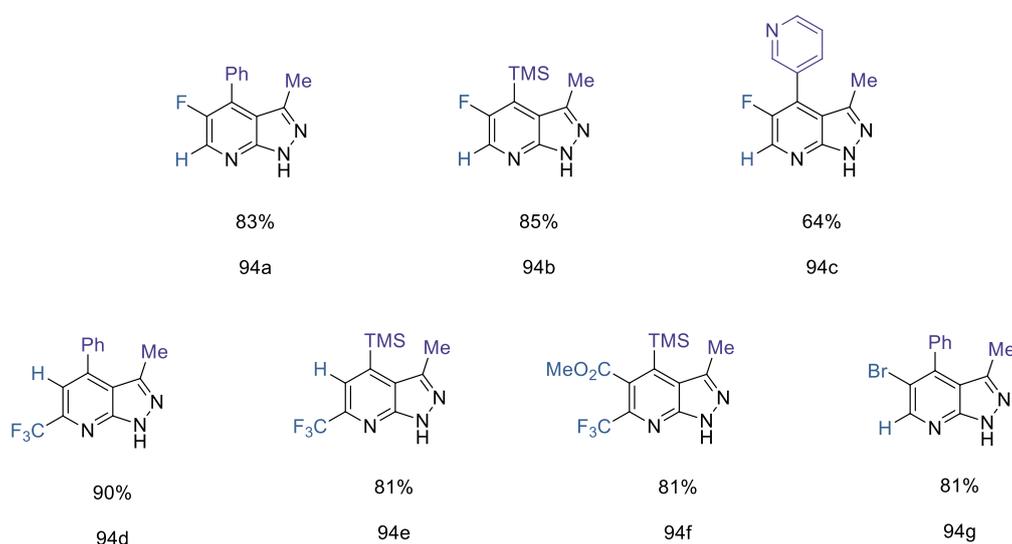
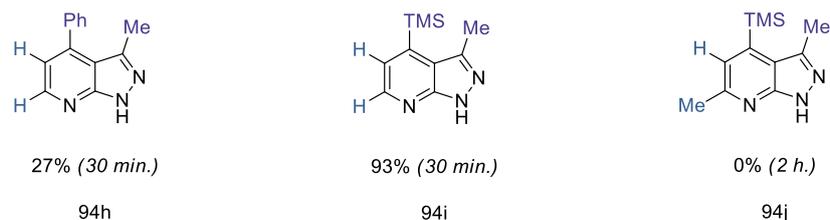


Figure 33

Le substrat **94h** n'a été obtenu qu'avec un rendement de 27% après 30 minutes sous irradiation micro-onde (Figure 34). Ceci s'explique par le fait que la pyrimidine de départ est électroniquement neutre et que l'alcyne est légèrement appauvri par le groupement phényle. Il en résulte une différence d'énergie entre la HOMO et la LUMO+1 plus importante que dans

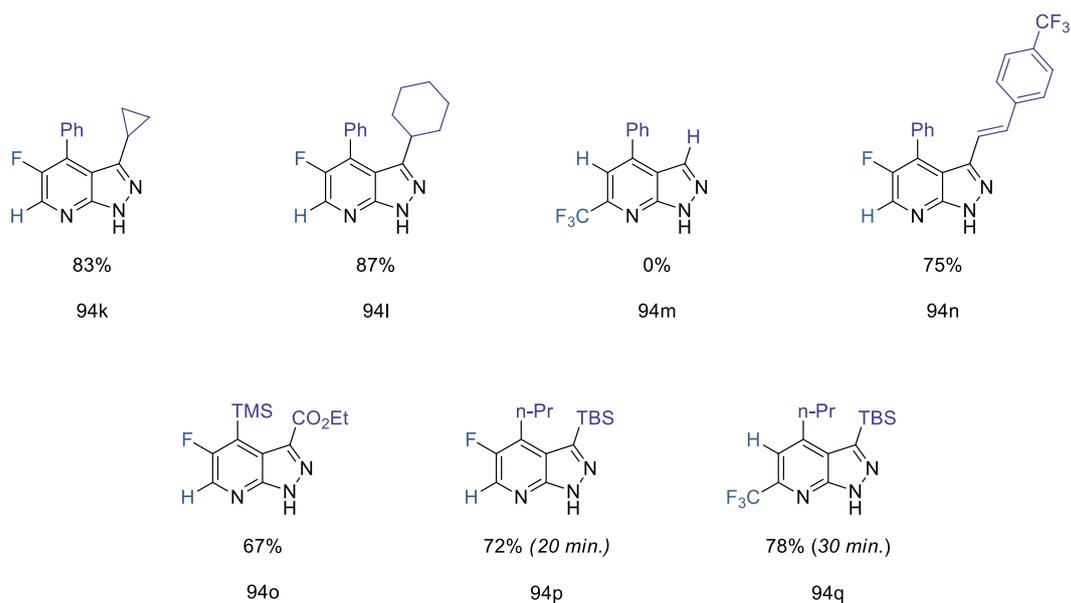
les exemples précédents. Toutefois il a été possible de synthétiser le substrat **94i** avec l'excellent rendement de 93%. L'enrichissement du diénophile par la présence du groupement TMS s'est révélée suffisante pour amorcer la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse. Elle a seulement nécessité un temps réactionnel plus long (30 minutes). En revanche il n'a pas été possible de synthétiser le composé **94j**. La protection de l'hydrazone **94j** a été observée par CCM et RMN du fluor. Cependant l'intermédiaire protégé s'est révélé non réactif après deux heures sous irradiation micro-onde à 60 °C.



**Figure 34**

Par la suite nous nous sommes intéressés aux possibilités de diversification de la position 3 du squelette final (Figure 35).

Le produit **94k** comportant un cyclopropane en position 3 a été obtenu avec un rendement de 83%. De même le composé **94l** portant un cyclohexyle a été synthétisé avec un rendement de 87%. Il n'a pas été possible d'obtenir le produit **94m**. Il n'a été observé que la dégradation du réactif de départ. Cependant le composé **94n** comportant un dérivé de styrène en position 3 a été obtenu avec un rendement de 75%. Le composé **94o** a été synthétisé avec un rendement de 67% démontrant une nouvelle fois que les fonctions ester sont suffisamment robustes lors de la séquence domino *ihDA/rDA*. Enfin il a été possible de synthétiser les produits **94p** et **94q** possédant un groupement silylé en position 3, offrant respectivement des rendements de 72% et 78%. Dans ces deux derniers exemples les temps de réaction ont été allongés à 20 à 30 minutes.



**Figure 35**

Une autre série de 3-cyclohexyl-7-azaindazoles a été synthétisée illustrant le fort potentiel de diversification sur la position 4 du squelette moléculaire final de notre méthodologie de synthèse (Figure 36).

Dans un premier temps, nous avons synthétisé des composés portant différents cycles aromatiques. Ainsi les 7-azaindazoles **94r** et **94s** portant un aryle électroniquement appauvri par un atome d'halogène ont été obtenus respectivement avec un rendement de 88% et 74%. Un thiophène a été largement toléré par offrir la molécule **94t** avec l'excellent rendement de 99%. Un aryle électroniquement riche a offert la molécule **94u** avec un rendement de 84%. Il est à noter que le produit de cycloaddition **94v** comportant un noyau m-tolyle en position 4 a été obtenu avec un rendement de 99%. Différents cycles non aromatiques ont pu être introduits en position 4 de l'azaindazole final. De cette façon la molécule **94w** comportant un cyclopropane a été synthétisée avec un rendement de 65%. De même un cyclohexyle a été toléré pour offrir le produit **94x** de cycloaddition avec un rendement de 64%. Le 7-azaindazole **94y** portant un substituant cyclohexène en position 4 a été isolé avec 84%. Enfin le 7-azaindazole **94z** comportant en position 4 une courte chaîne éthylique terminée par un noyau phényle a été obtenu avec un rendement de 66%.

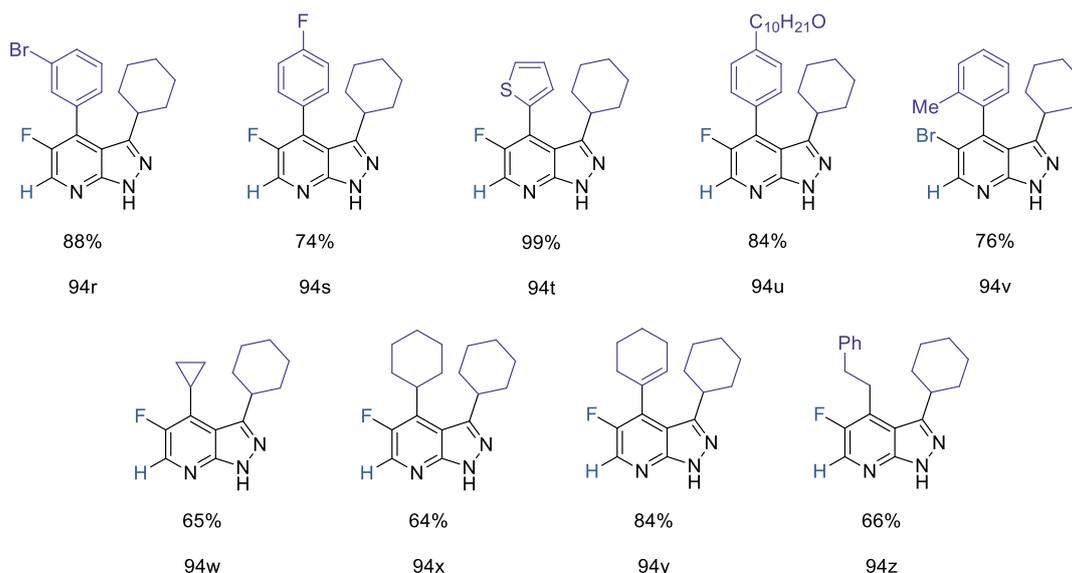


Figure 36

Enfin des 3-phényl-7-azaindazoles ont pu être obtenus par le biais de notre méthodologie (Figure 37).

Ainsi le composé **94aa** portant un second phényle en position 4 a été isolé avec un rendement de 80%. De même le substrat **94ab**, comportant cette fois-ci une chaîne décyle en position 4 a été obtenu avec un rendement de 87%.

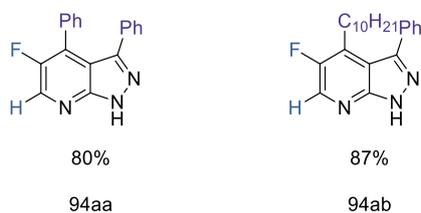


Figure 37

Au cours de l'exploration du champ d'application de notre nouvelle méthodologie *ihDA/rDA* utilisant une activation au TFFA du substrat de départ, nous sommes parvenus à synthétiser 28 7-azaindazoles. Ceux-ci sont des composés originaux rapportés par aucune autre méthode de la littérature à notre connaissance. Une grande diversité a été illustrée par la méthodologie, proposant notamment des groupements post fonctionnalisables tels que des esters, des halogènes et des alcènes. Nous avons pu démontrer qu'une pyrimidine électroniquement neutre pouvait réaliser la séquence bien qu'un temps réactionnel plus long soit requis. En revanche il n'a pas été possible de faire réagir une pyrimidine électroniquement riche dans ces conditions réactionnelles.

### III.6. Extension du champ d'application

Dans le cadre d'un partenariat avec l'entreprise suisse SpiroChem® une série d'acides carboxyliques, comportant des substituants de type bicycle et spirocycle, nous a été fournie dans le but de les introduire sur un squelette de type 7-azaindazoles *via* notre nouvelle méthodologie de synthèse.<sup>95</sup>

Ces substituants particuliers sont d'un grand intérêt en chimie médicinale puisqu'il s'agit de bioisostères, des groupements pouvant se substituer à d'autres tout en conservant certaines des propriétés de la molécule originelle et en en modulant d'autres. Par exemple le bicyclo[1.1.1]pentane est un bioisostère du phényle.<sup>96</sup> Les deux groupements occupent un volume de l'espace très similaires. Cependant ils diffèrent par leurs propriétés électroniques. Le phényle possède un caractère légèrement électroattracteur tandis que le bicycle est purement inductif donneur. De plus le bicyclo[1.1.1]pentane ne peut réaliser d'interaction type  $\pi$ -stacking dans le site actif d'une protéine. La substitution d'un groupement par l'autre permet de moduler l'interaction du principe actif avec sa cible et donc d'impacter sur son activité. De la même façon les deux groupements ne seront pas métabolisés de la même manière et des considérations d'importance comme la clairance et la toxicité des métabolites se retrouveront aussi impactées.

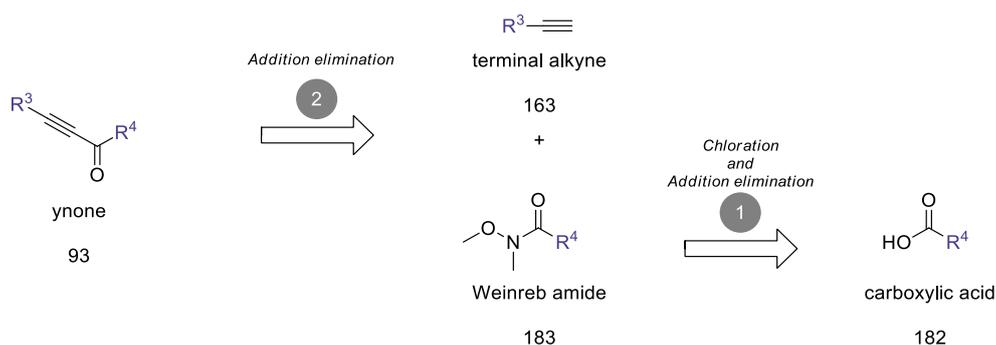
L'incorporation de bioisostère est un enjeu majeur de la chimie médicinale pour le développement de nouvelles molécules actives et présentant un minimum d'effets secondaires.

Les acides carboxyliques **182** ont servi de précurseur pour les ynones **162** intervenant dans la réaction de condensation avec les 2-pyrimidinylhydrazines **165** pour fournir le substrat de pré cyclisation **93** (Figure 38).

---

<sup>95</sup> Carreira, E., M.; Fessard, T. C. *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 8257.

<sup>96</sup> (a) Kanazawa, J.; Uchiyama, M. *Synlett.* **2019**, *30*, 1; (b) Mykhailiuk, P. K. *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 2839.

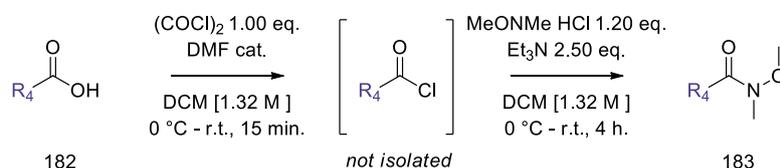


**Figure 38**

Une formation *in situ* du chlorure d'acyle pour réaliser par la suite un couplage de Sonogashira s'étant révélée infructueuse, nous avons choisi de transformer dans un premier temps les acides carboxyliques **182** en amides de Weinreb **183**. Ces derniers pouvaient être aisément transformés en ynones **93** en présence d'un alcyne terminal **163** dans une transformation ionique type addition élimination.

### III.6.1. Synthèse des amides de Weinreb

Les amides de Weinreb ont été synthétisés à partir de l'acide carboxylique correspondant en formant *in situ* le chlorure d'acyle (Schéma 90).<sup>97</sup>



**Schéma 90**

Le chlorure d'acyle a été formé en présence de dichlorure d'oxalyle et d'une quantité catalytique de DMF. L'ajout des réactifs a été fait à 0 °C et le mélange réactionnel a été réchauffé jusqu'à température ambiante pour une durée de 15 minutes. La formation du chlorure d'acyle a été suivie par RMN <sup>1</sup>H. Par la suite la réaction a été une nouvelle fois plongée dans la glace et un léger excès du sel hydrochloré de *N,O*-diméthylhydroxylamine (1,20 eq.) a été ajouté au mélange réactionnel ainsi que de la triéthylamine (2,50 eq.). La réaction a ensuite été agitée à température ambiante. Après 4 heures de réaction il a été possible d'isoler les amides de Weinreb **183** désirés (Figure 39).

<sup>97</sup> Johnson, R. J.; O'Mahony, D., J. R.; Edwards, W. T.; Duncton, M. A. *J. Org. Biomol. Chem.*, **2013**,*11*, 1358.

Dans un premier temps il a été possible de synthétiser l'amide **183a** portant un cyclobutane avec un rendement de 64%. Les composés **183b** et **183c** comportant un bicyclo[1.1.1]pentane ont été isolés avec succès avec respectivement un rendement de 59% et de 83%. L'amide **183d** ayant une pipéridine protégée d'un groupement Boc a offert un rendement de 74%. Enfin le substrat **183e** a été isolé avec un rendement de 67% ajoutant ainsi le spiro[2.2]pentane à notre collection.

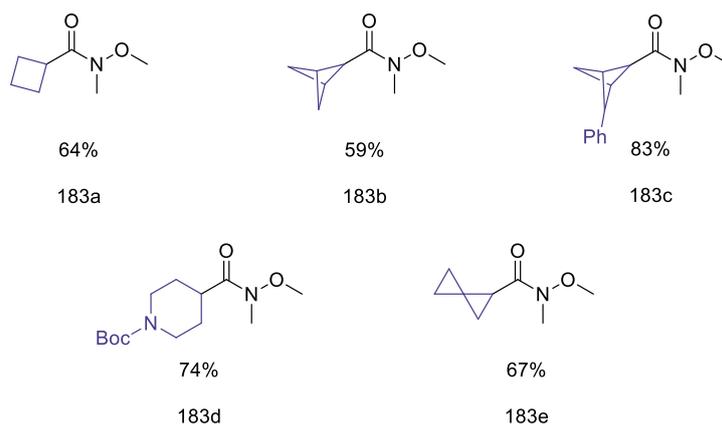


Figure 39

### III.6.2. Synthèse des ynones

Les amides de Weinreb **183** ont été transformés en ynone **162** par réaction de type addition élimination ionique par action d'un réactif de Grignard (Schéma 91).



Schéma 91

Dans un premier temps le réactif de Grignard a été formé à partir de l'alkyne vrai **163** et du bromure d'éthylmagnésium à 0 °C. Puis le mélange a été canulé à froid dans une solution d'amide de Weinreb **183** refroidie dans un bain de glace. Enfin le mélange a été réchauffé à température ambiante et agité toute la nuit pour offrir après isolation l'ynone **162** correspondante (Figure 40).

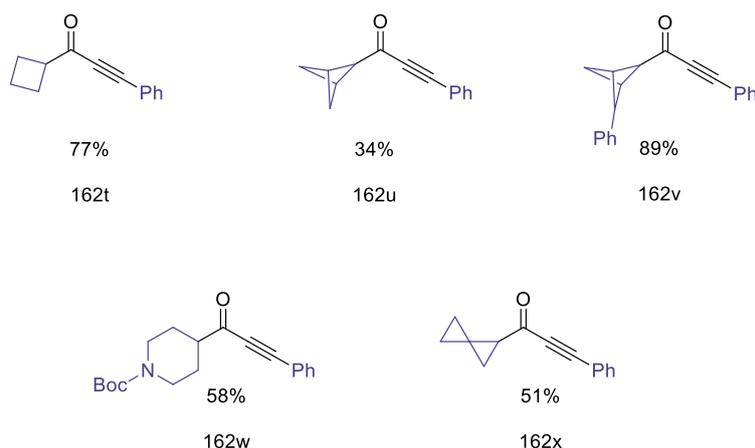


Figure 40

Ainsi il a été possible d'obtenir la 1-cyclobutyl-3-phenylprop-2-yn-1-one **162t** avec un rendement de 77%. De même les ynones **162u** et **162v** comportant un bicyclo[1.1.1]pentane ont été isolées respectivement avec un rendement de 34% et 89%. Il a été possible d'obtenir l'ynone **162w** avec un rendement de 58%, ouvrant la possibilité de la synthèse d'un substrat possédant un hétérocycle saturé. Enfin le substrat **162x** portant le spirocycle [2.2]pentane a été synthétisé avec un rendement de 51%.

### III.6.3. Synthèse des hydrazones

Les hydrazones **93** ont été synthétisées selon les conditions précédemment décrites, en réalisant la condensation des 2-pyrimidinylhydrazines **165** avec les ynones **162** en catalyse acide (Schéma 92).

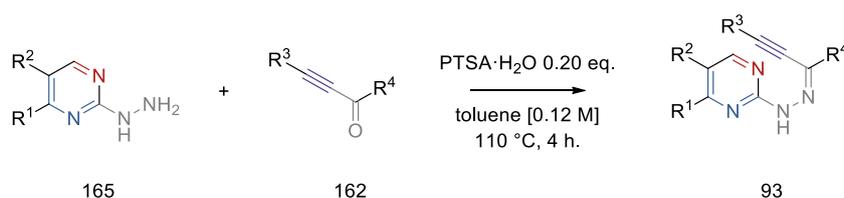
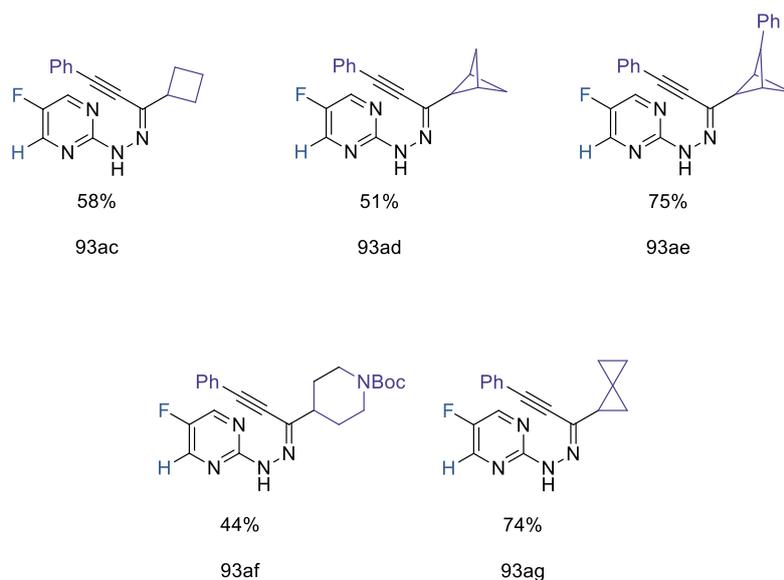


Schéma 92

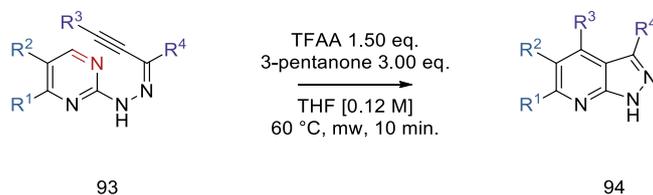
De cette façon il a été possible de synthétiser l'hydrazone **93ac** avec un rendement de 58% après 4 heures de reflux au toluène (Figure 41). Il a été possible d'isoler les hydrazones possédant un motif bicyclo[1.1.1]pentane **93ad** et **93ae** avec respectivement un rendement de 51% et de 75%. L'hydrazone **93af** a été obtenue avec un rendement de 44%. Enfin le substrat **93ag** comportant un spiro[2.2]pentane a été synthétisé avec un rendement de 74%.



**Figure 41**

### III.6.4. Synthèse des 7-azaindazoles

Pour ces substrats particuliers les conditions de la séquence *ihDA/rDA* sont restées identiques à celles développées précédemment (Schéma 93). Aucune nouvelle optimisation n'a été nécessaire.



**Schéma 93**

L'hydrazone 2 de départ a été activée par le TFAA dans le THF en présence de 3-pentanone. Le mélange a été chauffé à 60 °C sous irradiation micro-onde pendant 10 minutes.

Ainsi il a été possible d'obtenir le 3-cyclobutyl-7-azaindazole **94ac** avec l'excellent rendement de 94%. Les composés **94ad** et **94ae** comportant le bicyclo[1.1.1]pentane en position 3 ont été isolés respectivement avec un rendement de 86% et de 89%. Il a été possible d'obtenir un substrat comportant un hétérocycle en position 3 en isolant le composé **94af** avec un rendement de 70%. Enfin le 7-azaindazole **94ag** possédant un spiro[2.2]pentane en position 3 a été obtenu avec un rendement de 74%.

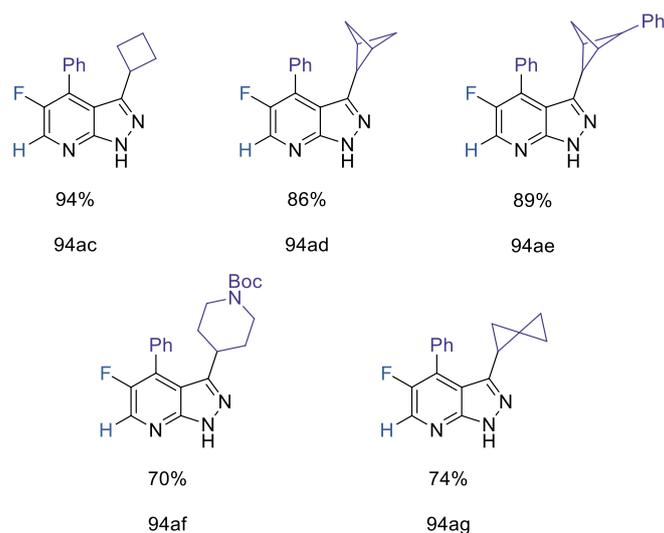


Schéma 94

Par ces résultats nous avons pu démontrer l'utilité de notre méthode *ihDA/rDA* dans la synthèse de 7-azaindazole comportant des groupements bioisostères. En conservant la même route synthétique il nous a été possible de synthétiser 5 d'entre eux à partir d'acides carboxyliques de départ fourni par l'entreprise bâloise SpiroChem®. Ces résultats de cycloaddition démontrent une nouvelle fois la robustesse de la séquence et le fort potentiel de diversité structurale qu'elle apporte.

### III.7. Etude computationnelle

Une étude computationnelle de notre méthodologie a été réalisée en collaboration avec les groupes de K. Houk de l'Université de Californie et de F. Liu de l'Université de d'Agriculture de Nanjing.

L'objectif de cette étude était de déterminer le rôle joué par le groupement trifluoroacétique sur la molécule de départ **93** ; cela dans le but de valider, ou non, nos hypothèses quant à son rôle d'activateur conformationnel et électronique.

#### III.7.1. Orbitales moléculaires frontières

Dans un premier temps les orbitales moléculaires frontières de l'hydrazone de départ **93** ont été simulées et leur niveau d'énergie quantifié. Afin de faciliter les calculs le substrat a été simplifié en hydrazone **184** et hydrazone *N*-trifluoroacétylée **185** (Figure 42).

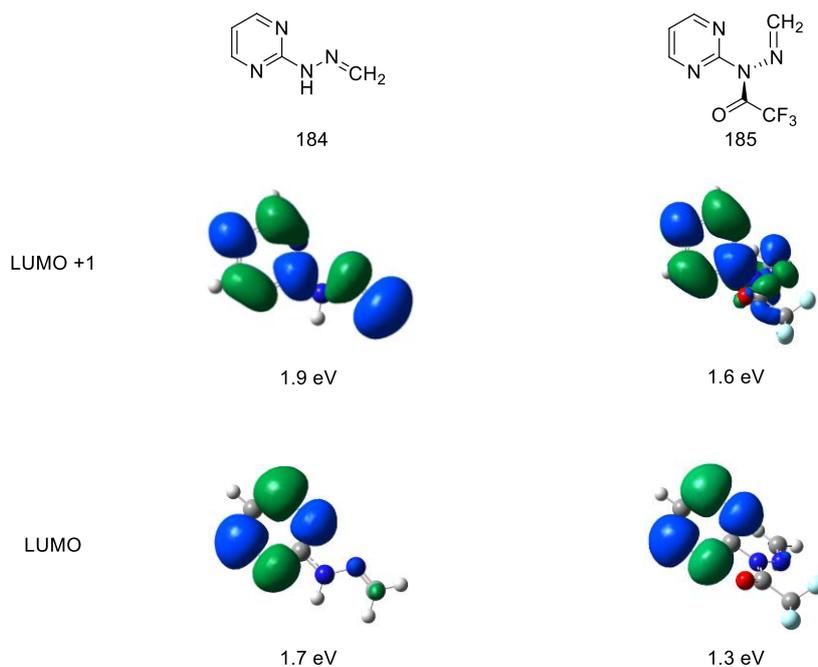


Figure 42

Tout d'abord il est à noter que les orbitales LUMO des substrats **184** et **185** possèdent deux nœuds en position 2 et 5 du cycle pyrimidine. Cela tend à confirmer que la réaction de Diels-Alder n'opère pas par un recouvrement des orbitales HOMO et LUMO. En revanche les illustrations des orbitales LUMO+1 des substrats **184** et **185** démontrent clairement la présence de lobe de même phase sur les positions 2 et 5 de la pyrimidine, rendant possible un recouvrement entre les orbitales HOMO et LUMO+1 au cours de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse.

Par la suite nous remarquons que la présence du groupement trifluoroacétate sur l'atome d'azote influe sur le niveau d'énergie de l'orbitale considérée, qu'il s'agisse de la LUMO ou de la LUMO+1. Sur l'orbitale LUMO nous observons une diminution du niveau d'énergie de 0,4 eV lorsque le groupement trifluoroacétate est présent. Quant à l'orbitale LUMO+1 une baisse de 0,3 eV est constatée.

La présence du groupement trifluoroacétate induit bien une diminution de l'énergie de l'orbitale LUMO+1 comme supposé.

### III.7.2. Modèle de la pré organisation

Pour élaborer les calculs computationnels sur la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse l'hypothèse d'un modèle de pré organisation a été émise. Celle-ci postulait que la réaction de Diels-Alder passait dans un premier temps par une étape de pré

organisation pour simuler l'équilibre entre les conformères *trans* et *cis* de l'hydrazone **93** de départ. Le conformère *trans* représente l'état initial de plus faible énergie (bleu) et le conformère *cis* représente l'état réactif (vert). Ce dernier est le seul à pouvoir passer à l'état de transition (rouge).

Selon ce modèle l'énergie d'activation de la réaction  $\Delta E^\ddagger$  se divise en deux termes bien distincts, un premier terme  $\Delta_{po}^\ddagger$  permettant de passer du conformère *trans* au conformère *cis*, autrement dit de l'état initial à l'état réactif (Figure 43). Le second terme est l'énergie d'activation du cœur de la réaction  $\Delta E_{core}^\ddagger$  permettant d'atteindre l'état de transition à partir de l'état réactif. Ce dernier terme est le terme prédominant de la réaction.

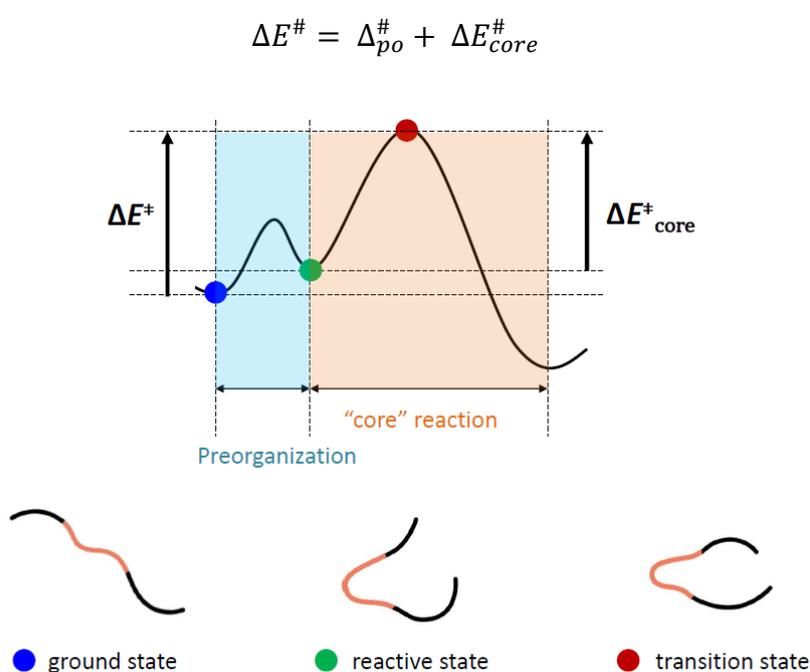
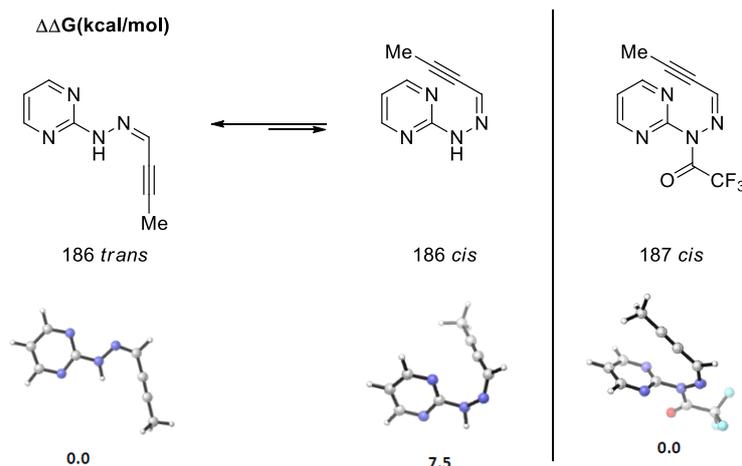


Figure 43

Ce modèle de pré organisation a été appliqué aux substrats **12** et **12p** afin de déterminer l'influence du groupement trifluoroacétate (Schéma 37).

En absence de groupement protecteur une étape de pré organisation a nécessité 7,5 kcal/mol au substrat **186** pour passer de son état initial à son état réactif, autrement dit de se retrouver dans la conformation *cis*. En présence du groupement trifluoroacétate il a été déterminé que l'état initial correspondait à l'état réactif. Autrement dit le substrat **187** se trouve naturellement en conformation *cis*.



**Figure 44**

Cette approche théorique a permis de conforter l'hypothèse que l'introduction d'un groupement protecteur sur l'hydrazone **93** de départ joue un rôle d'activateur conformationnel. Il permet d'inverser l'équilibre conformationnel de l'hydrazone **93** et de favoriser le conformère *cis*, le conformère réactif. De cette façon une énergie moindre est requise pour réaliser la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse (7,5 kcal dans l'exemple précédent).

Par la suite un calcul détaillé des enthalpies et de l'entropie de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse a été réalisé. L'objectif était de déterminer l'impact du groupement protecteur, de l'état initial jusqu'à l'état de transition. Trois substrats ont été étudiés (**186**, **188** et **190**) ainsi que leur pendant protégé (**187**, **189**, **191**) par un groupement trifluoroacétate.

Le composé **186** a nécessité 7,5 kcal/mol d'énergie pour passer de l'état initial à l'état réactif, dont -0,5 kcal/mol d'entropie (Figure 45). Le passage à l'état de transition a nécessité 33,1 kcal/mol supplémentaire. Le substrat **188**, possédant un noyau 4-CF<sub>3</sub> pyrimidine, possède une énergie de pré organisation de 7,6 kcal/mol. L'énergie de son état de transition a été évaluée à 40,6 kcal/mol. Enfin une énergie de pré cyclisation de 7.6 kcal/mol a été calculée pour le substrat **190**, ainsi qu'une énergie de 38.4 kcal/mol pour son état de transition.

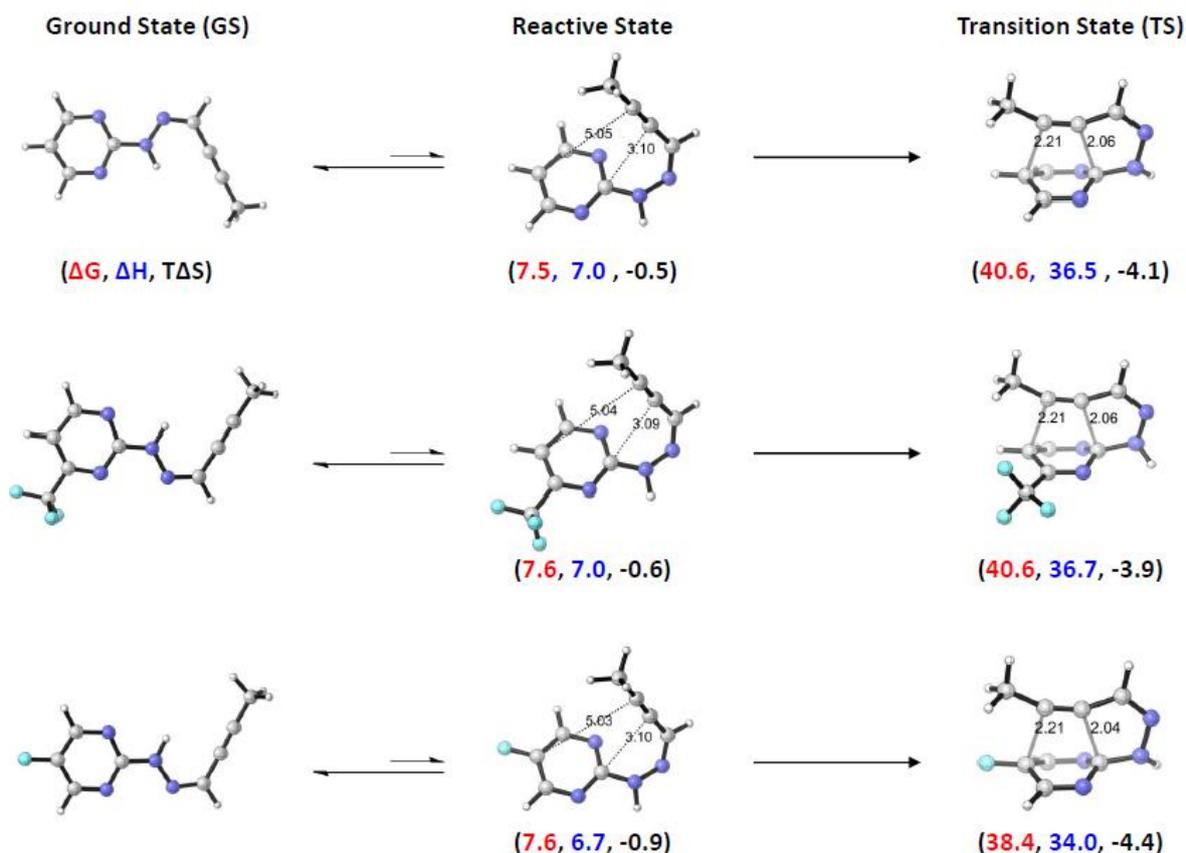


Figure 45

De ces calculs il apparaît que la richesse électronique de la pyrimidine n'influe en rien l'énergie nécessaire pour passer de l'état initial à l'état actif de la molécule. En revanche la 5-fluoropyrimidine **190** possède un état de transition plus bas en énergie que les substrats **186** et **188**.

Il a à noter que la distance moyenne des deux partenaires de la réaction de Diels-Alder est homogène sur les trois substrats (état réactif). Une distance moyenne de 5.04 Å a été déterminée pour la liaison avec le carbone C5 de la pyrimidine, ainsi qu'une distance moyenne de 3.10 Å pour la liaison avec le carbone C2.

Les mêmes calculs ont été réalisés sur les substrats protégés **187**, **189** et **191** (Figure 46). Pour chacun d'eux aucune étape de pré cyclisation n'a été nécessaire puisque la présence du groupement trifluoroacétate faisait de l'état initial, l'état réactif.

Le composé **187** a été calculé avec un état de transition de 27,3 kcal/mol dont -3,3 kcal/mol d'entropie. Le substrat **189** a été déterminé avec un état de transition plus bas en énergie, 26,6

kcal/mol. Enfin l'état de transition de la molécule **191** a fourni un état de transition de 25,7 kcal/mol.

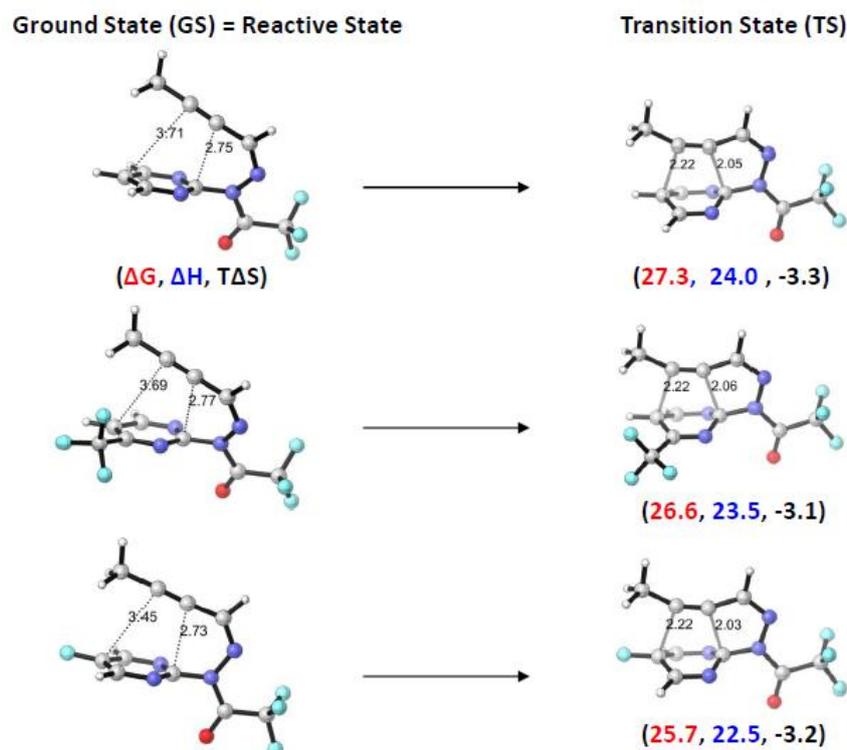


Figure 46

Dans cette série l'énergie des états de transition est drastiquement inférieure à celle calculée pour les substrats déprotégés. En moyenne un abaissement de la barrière d'énergie de 13,0 kcal/mol a été mesuré. De plus un rapprochement des deux partenaires de la réaction de Diels-Alder est aussi notable. En effet une distance moyenne de 3,62 Å a été déterminée pour la formation de la liaison sur le carbone C5 ainsi qu'une distance moyenne de 2,75 Å pour la liaison sur le carbone C2.

De manière générale un abaissement de 12 à 14 kcal/mol de l'énergie d'activation de la réaction de Diels-Alder a été calculé en présence du groupement trifluoroacétate. Deux différentes contributions ont été associées à sa présence. La contribution principale est son influence sur l'état initial de l'hydrazone de départ. Il a été démontré par calcul qu'en présence du groupement trifluoroacétate l'état initial correspondait à l'état réactif de la molécule. Ainsi le terme d'énergie de pré organisation  $\Delta_{po}^{\#}$  se trouvait nul, représentant un gain moyen de 8,0 kcal/mol sur l'énergie totale d'activation  $\Delta E^{\#}$ . La seconde contribution est de nature entropique. Par ajout du groupement protecteur le substrat se retrouve davantage

contraint et un rapprochement des deux partenaires de la réaction a été noté. Cette seconde contribution, de moindre importance, a été quantifiée en moyenne à 1,0 kcal/mol.

### III.8. Suivi réactionnel

Dans le but de rassembler davantage d'informations expérimentales sur notre nouvelle méthodologie *ihDA/rDA*, nous avons procédé à un suivi réactionnel de l'une de nos transformations. Pour ce faire nous avons choisi d'étudier la réactivité du substrat **931** comportant un atome de fluor en position 5 de la pyrimidine, un groupement phényle en position terminale de l'alcyne et enfin un groupement cyclohexyle en position  $\alpha$  de la double liaison carbone azote.

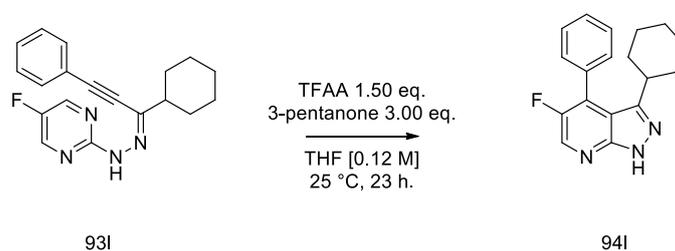


Schéma 95

La réaction a été réalisée dans les conditions standards de la méthode développée, à l'exception de la température qui a été maintenue de façon contrôlée à 25 °C. Le suivi a été réalisé par RMN du fluor, à raison d'un point toutes les heures pendant 7 heures et d'un huitième point après 23 heures de réaction. Après ces vingt-trois heures de réaction le graphique suivant a été obtenu (Figure 47).

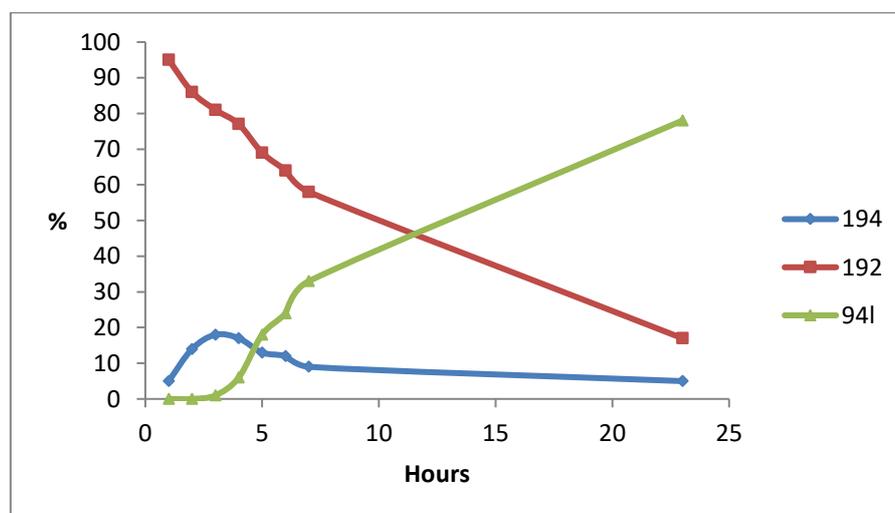


Figure 47

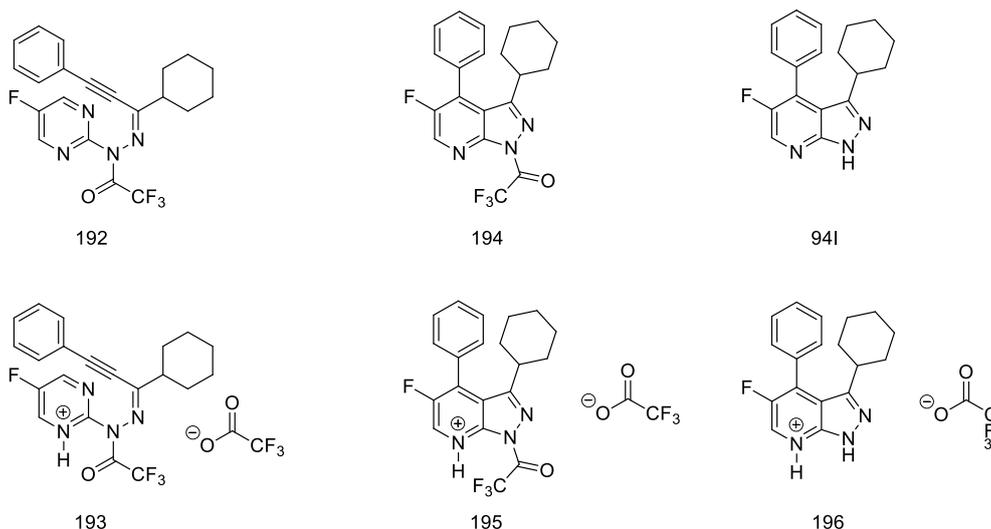


Figure 48

Au cours de ce suivi réactionnel, deux espèces formées ont été observées, chacune bien déterminée par son déplacement chimique propre en RMN du fluor.

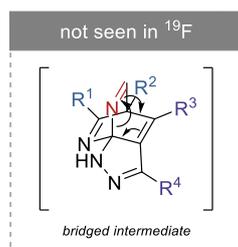
Afin de caractériser les produits formés les standards des différents composés possibles, notamment des espèces protonées, ont été réalisés par analyse RMN  $^{19}\text{F}$  (Figure 48). Il en a résulté que le premier produit formé (bleu), dès les premières minutes de la réaction correspondait au produit **194**, le 7-azaindazole protégé par un groupement trifluoroacétate issu directement de la réaction domino *ihDA/rDA*. Le second produit formé (ligne verte) était le 7-azaindazole final déprotégé **941** (Tableau 5).

Time (h)	Relative %		
	192	194	941
1	95	5	0
2	86	14	0
3	81	18	1
4	77	17	6
5	69	13	18
6	64	12	24
7	58	9	33
23	17	5	78

Tableau 5

Au terme d'un dernier relevé après 23 heures de réaction, il a été mesuré une conversion de 95% du réactif de départ protégé **192**, ainsi qu'un rendement cumulé des espèces protégés **194** et non protégé **941** de 95%.

Deux autres points ressortent de ce suivi réactionnel. Tout d'abord le réactif de départ protégé et protoné n'est pas observé. Cela tend à montrer que la réaction de Diels-Alder se produit bien entre une pyrimidine et un alcyne, et non pas entre un pyrimidinium (une espèce encore plus pauvre en électron) et un alcyne. Enfin il est à noter que l'intermédiaire bi cyclique ponté n'a pas été observé dans ces conditions réactionnelles, à savoir une température plus douce de 25°C (Figure 49).



**Figure 49**

Cela tend à démontrer que la réaction limitante de cette séquence est bien la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse, autrement une accumulation de l'intermédiaire ponté aurait été observée sur le suivi en RMN du fluor. Il est à noter que les études DFT réalisées par Houk et Liu supportent cette observation expérimentale.

### III.9. Synthèse multi grammes

Dans l'objectif d'apporter un intérêt supplémentaire à notre méthodologie, nous avons étudié la possibilité d'optimiser la synthèse de 7-azaindazole afin de réaliser facilement et efficacement une synthèse à l'échelle du multi grammes.

Pour ce faire nous avons légèrement modifié notre chemin rétrosynthétique afin de rendre la synthèse du produit final plus attractive d'un point de vue temps et praticité (Schéma 98).

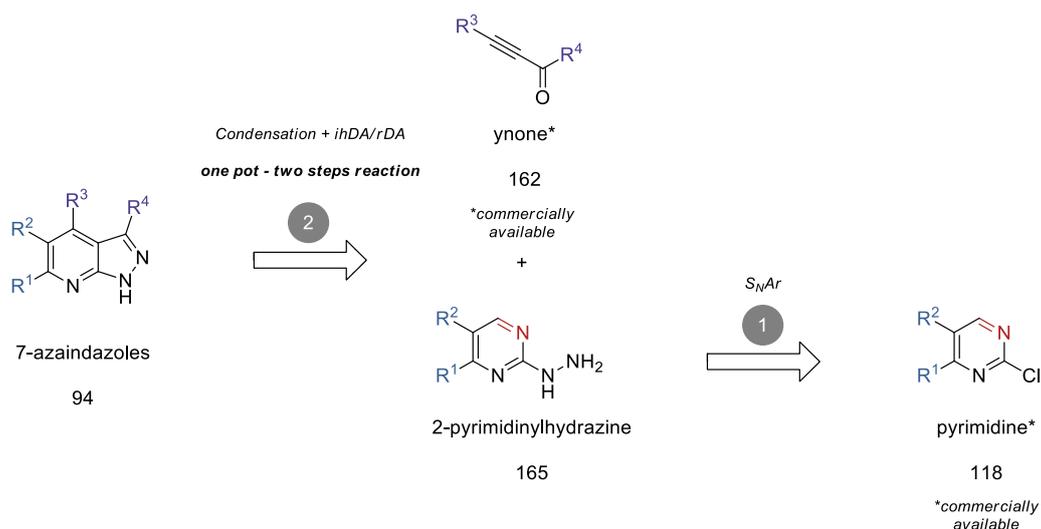


Schéma 96

Un premier défi à relever a été de réaliser successivement la réaction de condensation entre la 2-pyrimidinylhydrazine **165** et l'ynone **162** et la séquence domino *ihDA/rDA*. Le second défi a été de s'émanciper de toute étape de purification par chromatographie flash afin de rendre la purification du produit final sur grande échelle plus pratique et moins dispendieuse.

Pour réaliser cette optimisation de notre méthodologie, nous avons choisi de réaliser la synthèse du substrat **94g** (Figure 50).



Figure 50

Celui-ci a été choisi pour plusieurs raisons. Tout d'abord nous avons observé lors de la synthèse des 2-pyrimidinylhydrazines que la 5-bromo-2-pyrimidinylhydrazine **165c** était la molécule du champ d'application la plus commode à purifier à l'échelle du gramme. Enfin nous avons choisi de faire réagir cette dernière avec la 4-phenylbut-3-yn-2-one car celle-ci offrait les réactions de condensation les plus rapides et les plus efficaces. Dans l'objectif d'optimiser une réaction « *one pot two steps* » ces choix nous paraissaient appropriés.

### III.9.1 Substitution nucléophile aromatique

Dans un premier temps les conditions standards ont été appliquées pour la formation de la 2-pyrimidinylhydrazine **165c**. En présence de 5,26 équivalents d'hydrazine monohydrate, dans

l'éthanol à 60 °C, il a été possible d'obtenir 7,5 grammes du composé **165c**, soit un rendement quantitatif (Schéma 99).

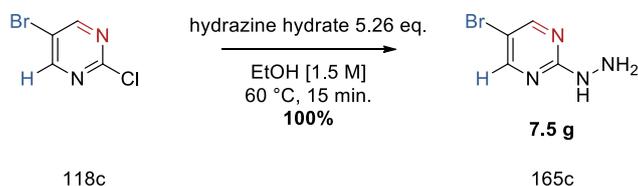


Schéma 97

Le produit **165c**, insoluble dans l'éthanol, a été obtenu par simple filtration sur Büchner après un lavage à l'éthanol et à l'éther. Par la suite une optimisation de la réaction a permis de réduire la quantité d'hydrazine monohydrate à 2,00 équivalents. Un équivalent supplémentaire a été conservé pour éviter la protonation du produit final (Schéma 100).

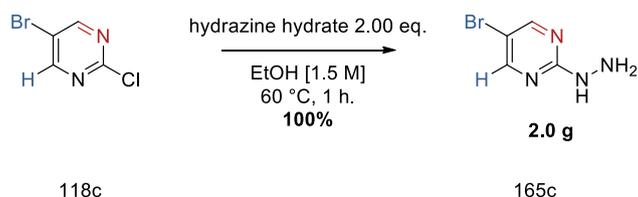


Schéma 98

Dans ces conditions, après 1 heure à 60 °C il a été obtenu 2,0 g du composé **165c** pour un rendement 100%. La méthode de purification est restée identique à celle décrite précédemment.

Ainsi il a été possible d'obtenir à l'échelle du multi grammes la 2-pyrimidinylhydrazine **165c** en minimisant la quantité d'hydrazine utilisée et la récupérant pure par simple filtration.

### III.9.2. Optimisation des conditions « one-pot two steps »

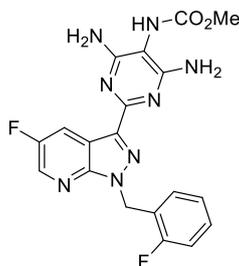
La mise en place d'une réaction « one-pot two steps » a donné lieu à une optimisation de la séquence sur petite échelle (100 mg) résumée dans le tableau ci-dessous (Tableau 6).



Actuellement ces essais sur plus grande échelle utilisant les nouvelles conditions réactionnelles sont en cours au laboratoire.

### III.10. Synthèse d'un principe actif : « Vericiguat »

La synthèse d'une molécule bioactive nous apparaissait une application très concrète pour illustrer au mieux notre nouvelle méthodologie *ihDA/rDA* et démontrer le potentiel qu'elle recelait. Pour cela nous nous sommes intéressés à la synthèse du Vericiguat **197** (BAY 1021189), un stimulateur de la sCG actuellement en phase clinique III chez l'entreprise Bayer dans le cadre d'insuffisance cardiaque chronique (Figure 51).<sup>98</sup> Le composé possède un châssis moléculaire de type 5-fluoro-7-azaindazole. Des atomes d'hydrogènes se trouvent en position 4 et 6. La position 3 est occupée par une diaminopyrimidine. Enfin l'atome d'azote N1 est protégé par un groupement *o*-fluorobenzyle.



Vericiguat (BAY 1021189)

197

Figure 51

Dans la synthèse rapportée par Bayer le Vericiguat **197** est obtenu en 6 étapes à partir de l'intermédiaire clé **198** (Figure 52). L'ensemble de ces étapes sont exclusivement consacrées à la formation de l'hétérocycle en position 3 du squelette à partir d'une fonction ester. Nous avons choisi de cibler cet intermédiaire clé **198** pour mettre à profit notre nouvelle méthodologie de synthèse des 7-azaindazoles.

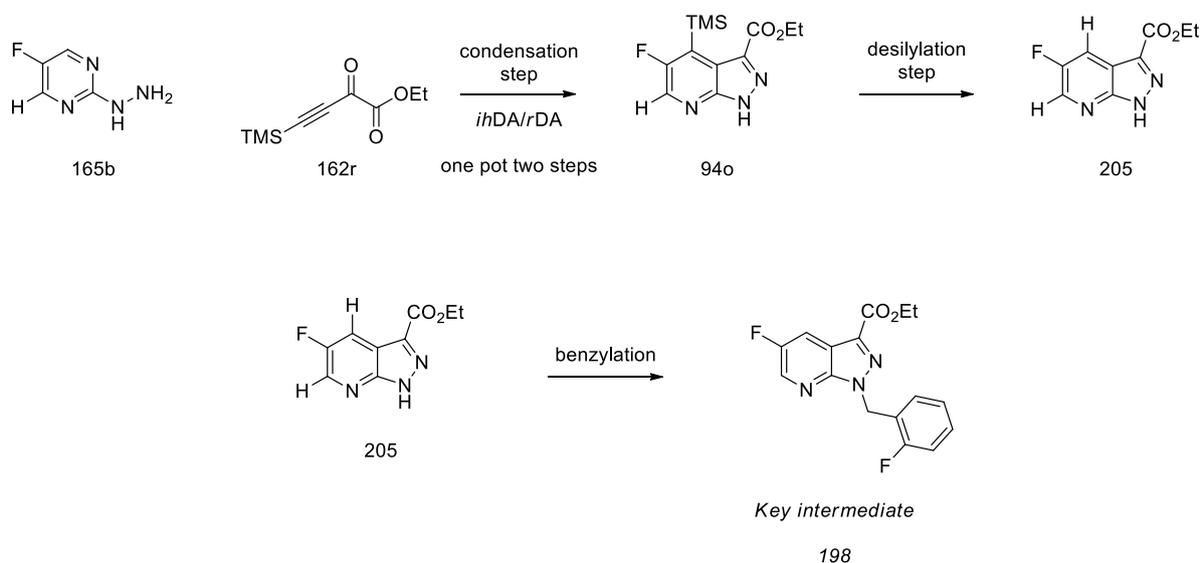
<sup>98</sup> (a) Follmann, M.; Ackerstaff, J.; Redlich, G.; Wunder, F.; Lang, D.; Kern, A.; Fey, P.; Griebenow, N.; Kroh, W.; Becker-Pelster, E.-M.; Kretschmer, A.; Geiss, V.; Li, V.; Straub, A.; Mittendorf, J.; Jautelat, R.; Schirok, H.; Schlemmer, K.-H.; Lustig, K.; Gerisch, M.; Knorr, A.; Tinel, H.; Mondritzki, T.; Trübel, H.; Sandner, P.; Stasch, J.-P. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 5146; (b) Follmann, M.; Griebenow, N.; Hahn, M. G.; Hartung, I.; Mais, F.-J.; Stoll, F.; Straub, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9442.



Enfin celui-ci réagit en réaction de condensation avec le 3-aminopyrazole **21** pour offrir l'intermédiaire clé **198** avec un rendement de 81%.

La synthèse de cet intermédiaire clé **198** comporte 5 étapes distinctes pour un rendement global de 41% en suivant la méthodologie développée par l'entreprise Bayer.

Par notre approche, nous nous proposons bien sûr d'utiliser la séquence *ihDA/rDA* comme réaction clé de la synthèse de l'intermédiaire **198**. Plus précisément notre objectif était de mettre à profit les conditions précédemment développées permettant de réaliser successivement la condensation et la séquence *ihDA/rDA*. De cette façon le 7-azaindazole **94o** proviendrait de la réaction entre la 2-pyrimidinylhydrazine **165b** et l'ynone **162r**. Une réaction de désilylation fournirait le 7-azaindazole **205**. Enfin la benzylation de celui-ci offrirait l'intermédiaire clé **198**.



La 2-pyrimidinylhydrazine **165b** et l'ynone **162r** ont réagi en condition de condensation en présence d'une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique dans le THF à 60 °C (Schéma 103). Après conversion totale, la 3-pentanone et le TFAA ont été ajoutés au milieu réactionnel. Lorsque la réaction a été complète, le mélange a été traité avec une solution aqueuse saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> pour donner 7-azaindazole **94o**. Celui-ci a été considéré suffisamment propre pour être engagé directement dans la réaction suivante sans purification au préalable.

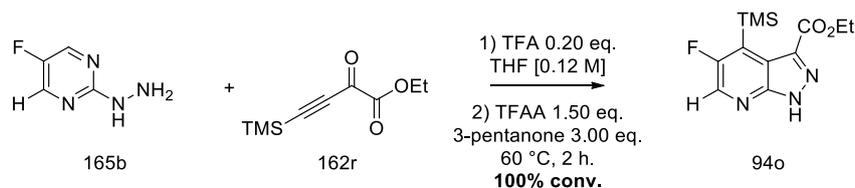


Schéma 101

Le composé **94o** a réagi en présence du TBAF dans le THF à 0 °C pendant 30 minutes pour offrir le composé correspondant désilylé **205** (Schéma 104).<sup>99</sup> Une conversion totale du réactif de départ a été observée et la formation d'un seul et unique produit. De la même manière le produit brut a été engagé directement dans l'étape suivante de benzylation.

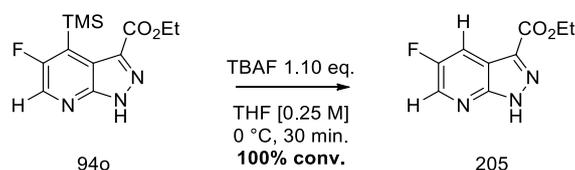


Schéma 102

Le réactif **205** a été benzylé en présence de carbonate de césium dans le DMF à température ambiante (Schéma 105).<sup>100</sup> Après une nuit une totale consommation du produit de départ a été constatée ainsi que la formation des produits **198** et **206** dans un rapport 60:40. Au terme d'une purification par colonne il a été possible d'isolé 494 mg de l'intermédiaire clé **198**, soit un rendement global sur les trois étapes de 40%.

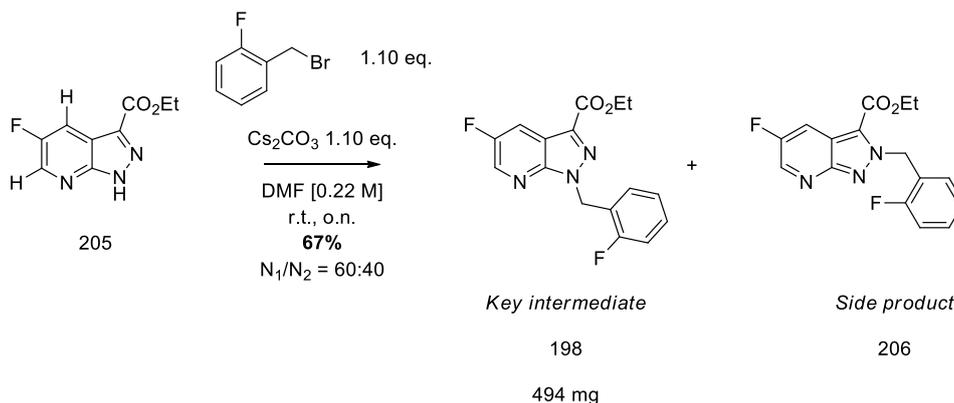


Schéma 103

<sup>99</sup> Conditions inspired by: Suzuki, D.; Nobe, Y.; Watai, Y.; Tanaka, R.; Takayama, Y.; Sato, F.; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 7474.

<sup>100</sup> Clutterbuck, L. A.; Posada, C. G.; Visintin, C.; Riddall, D. R.; Lancaster, B.; Gane, P. J.; Garthwaite, J.; Selwood, D. L. *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 2694.

Le faible rendement du composé **198** est dû à la formation compétitive du produit **206** où le groupement benzyle se retrouve en position deux du cycle 7-azaindazole. Un rapport 60:40 en faveur de l'intermédiaire **198** a été déterminé pour un rendement global de l'étape de benzylation de 67%.

Nous sommes parvenus à réaliser la synthèse de la molécule **198**, un intermédiaire clé dans la synthèse du Verciguat, un composé bioactif actuellement en phase clinique III. Cette synthèse a été réalisée en seulement 3 étapes et a offert un rendement global de 40% après une seule purification par colonne.

Ceci a permis mettre en évidence de façon concrète le potentiel synthétique de notre nouvelle méthodologie de synthèse des 7-azaindazoles. Grâce à elle il a été possible d'intercepter l'intermédiaire **198** plus rapidement (3 étapes seulement) que la synthèse rapportée par Bayer et en réalisant une seule purification.

#### IV. Conclusion et perspectives

Une nouvelle méthodologie de synthèse des 7-azaindazoles, des molécules à très fort potentiel thérapeutique, a été développée. Celle-ci comporte 3 à 5 étapes de synthèse dépendamment des substrats considérés et utilise une séquence domino hétéro Diels-Alder à demande électronique inverse / rétro Diels-Alder entre une pyrimidine (aza-diène) et un alcyne (diénophile) comme étape de clé.

Près d'une trentaine de 7-azaindazoles originaux ont pu être synthétisés en offrant de manière générale d'excellents rendements. Une importante diversité des substituants a été obtenue permettant d'intégrer au châssis moléculaire des groupements chimiques post fonctionnalisables, tel que des fonctions ester, des atomes halogènes ouvrant la voie à des couplages croisés subséquents ou encore des groupement alcènes offrant la possibilité de réaliser par la suite des réactions d'ozonolyse, d'époxydation ou encore d'halogénéation. De plus un partenariat avec l'entreprise bâloise SpiroChem a permis d'aboutir à des 7-azaindazoles comportant des biosostères de phényle tel que des bicyclo[1.1.1]pentanes. Enfin la synthèse de ces composés originaux a pu être valorisée par la vente d'une bibliothèque de cycloadduits auprès de l'entreprise FMC Agricultural basés aux Etats-Unis.

Outre la synthèse d'une large série de 7-azaindazoles originaux, cette méthodologie de synthèse a mis en lumière une séquence domino hétéro Diels-Alder à demande électronique inverse / rétro Diels-Alder efficace en utilisant une activation au TFAA du substrat de départ. Celle-ci constitue, à notre connaissance, la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse utilisant une pyrimidine possédant les conditions réactionnelles les plus douces et le champ d'application le plus vaste. Les conditions réactionnelles développées ont permis de réaliser la réaction à 60 °C sous irradiation micro-onde, soit quelque 200 °C inférieur aux températures usuelles pour ce type de réaction. De plus il a été démontré que la réaction se produisait spontanément à température ambiante lors de l'étude cinétique.

En collaboration avec les groupes de K. Houk et F. Liu une étude computationnelle poussée a été réalisée pour comprendre les raisons d'une telle facilité réactionnelle. Ces résultats théoriques ont soutenu nos hypothèses de départ en désignant le groupement trifluoroacétate greffé sur le substrat de départ comme vecteur du succès de la réaction. Celui-ci serait impliqué dans deux rôles. Son premier rôle, majeur, serait de diminuer l'énergie d'activation de la réaction de Diels-Alder en faisant de l'état initial de la molécule protégée, son état réactif. Enfin la présence du groupement protecteur jouerait dans une moindre mesure sur

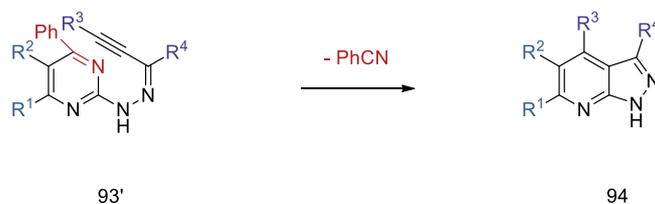
l'entropie de la réaction en rapprochant davantage les deux partenaires de la réaction dans l'état réactif de la molécule. Ces deux rôles auraient pour conséquence une diminution de l'énergie d'activation de la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse.

Par la suite un suivi réactionnel a été réalisé à température ambiante dans le but de déterminer les espèces interagissant au cours de la réaction. Les données obtenues suggèrent qu'aucune espèce protonée n'intervient dans le mécanisme réactionnel. Il est à noter que l'intermédiaire ponté n'a pas été observé au cours cette étude, suggérant que la première réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse est l'étape limitante de la séquence, en accord avec les données de modélisation moléculaire.

Une nouvelle optimisation des conditions réactionnelles a été réalisée en vue de synthétiser les 7-azaindazoles en une seule étape à partir des 2-pyrimidinyldiazines et des yrones. Ceci a été étudié avec l'objectif de réaliser le plus efficacement possible une synthèse multi grammes des 7-azaindazoles *via* la séquence *ihDA/rDA*. Le développement de nouvelles conditions permettant de réaliser successivement les étapes de condensation et de cycloaddition a été réalisé avec succès sur petite échelle. L'application sur l'échelle du gramme est actuellement en cours au laboratoire.

Enfin la méthode *ihDA/rDA* a été appliquée à un cas concret en chimie médicinale. Nous sommes parvenus à utiliser la séquence dans la synthèse du Vericiguat, une molécule développée par l'entreprise Bayer actuellement en phase clinique III pour le traitement d'insuffisance cardiaque. Avec notre approche nous avons intercepté un intermédiaire clé de la synthèse proposée par Bayer en seulement 3 étapes (contre 5 pour Bayer) et avec un rendement global identique.

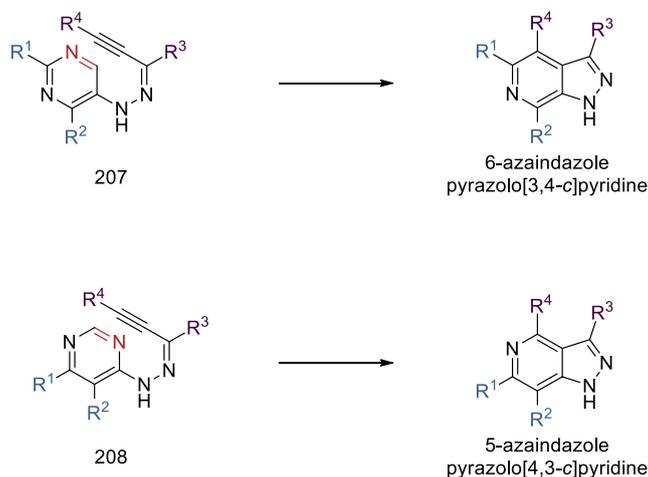
Plusieurs axes de recherche peuvent être envisagés pour la poursuite du projet. Un premier est l'investigation d'un nouveau groupement partant lors de la réaction de rétro Diels-Alder. Dans un premier temps il serait intéressant d'un point de vue purement académique de comparer l'efficacité de la séquence *ihDA/rDA* entre les deux groupements partants, déterminer si l'étape de rétro Diels-Alder est spontanée dans les deux cas ou s'il est possible d'intercepter l'intermédiaire ponté en changeant de groupement partant. L'acétonitrile étant issu d'une pyrimidine électroniquement riche ne pourrait pour l'instant pas être envisagé. En revanche le benzonitrile serait un candidat d'intérêt (Schéma 106).



**Schéma 104**

D'un point de vue pratique et sécurité l'élimination d'une molécule moins toxique que le cyanure d'hydrogène serait aussi une amélioration conséquente de la méthode, tout particulièrement pour des visées à large échelle.

Un deuxième axe de poursuite est le transfert des connaissances et du savoir pratique acquis à la synthèse de nouveaux hétérocycles (Schéma 107). En synthétisant les substrats de pré cyclisation **207** et **208**, notre méthodologie pourrait ouvrir la voie à une synthèse générale des 6-azaindazoles et des 5-azaindazoles. Toutefois cela demandera un certain travail d'optimisation. Dans le cas des 6-azaindazoles, le substrat de pré cyclisation serait issu d'une 5-pyrimidinyldiazine. À ce jour ces composés restent inconnus de la littérature. La position 5 d'une pyrimidine étant la position la moins activée vis-à-vis d'un nucléophile, la substitution nucléophile aromatique se révélera être une étape plus compliquée à développer que dans la synthèse des 7-azaindazoles.



**Schéma 105**

En revanche la synthèse de la 4-pyrimidinyldiazine ne devrait pas rencontrer ce type de problème, la position 4 de la pyrimidine étant la position la plus activée. Cependant la séquence *ihDA/rDA* nécessitera de nouvelles optimisations. En effet dans la formation de ce produit la première étape de cycloaddition vise à former une liaison carbone-carbone ainsi

qu'une liaison carbone-azote. Cette dernière est enthalpiquement difficile à achever. Une nouvelle optimisation des conditions réactionnelles sera nécessaire pour réussir leur synthèse.

## V. Partie expérimentale

### V.1. Method

NMR spectra were recorded on Bruker AV 300, AV 400 or AV 500 spectrometer at 300 MHz, 400 MHz or 500 MHz for  $^1\text{H}$  NMR, at 75 MHz, 100 MHz or 125 MHz for  $^{13}\text{C}$  NMR and at 282 MHz and 471 MHz for  $^{19}\text{F}$ . The spectra were calibrated using undeuterated solvent peaks as internal reference for  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR. Coupling constants ( $J$ ) were reported in Hertz. Multiplicities are designed as singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), quintuplet (quint), multiplet (m), broad (br) and possible combinations between them. High resolution mass spectra (HRMS) in positive modes were recorded using a 6520 series quadrupole time-of-flight (Q-TOF) mass spectrometer (Agilent) fitted with a multimode ion source (in mixed mode that enables both electrospray ionization, ESI, and atmospheric pressure chemical ionization, APCI). All sensitive reactions were carried out in oven-dried glassware under a nitrogen atmosphere using dry solvents, unless otherwise noted. Infrared spectra were recorded using a Spectrum Two FT-IR Spectrometer (PerkinElmer). THF was distilled under nitrogen from sodium-benzophenone. All other anhydrous solvents were purchased from Sigma-Aldrich. Reagents were purchased from Aldrich, Acros, TCI, FluoroChem or Alfa Aesar and used without further purification, unless otherwise noted. Concentration under reduced pressure was performed by rotary evaporation at appropriate temperature and pressure. Yields refer to chromatographically and spectroscopically ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{19}\text{F}$  NMR) homogenous materials, unless otherwise noted. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) carried out on Merck TLC silica gel 60 F254 glass-coated plates, using UV light, potassium permanganate or vanillin (2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde) as visualizing agents. All separations were performed by column chromatography on Merck silica gel 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ). Microwave reactions were performed in a CEM Intelligent Explorer (Model 541416) microwave.

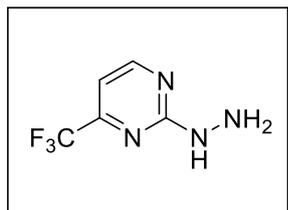
### V.2. Experimental details and analytical data

#### V.2.1. Synthesis of 2-pyrimidinylhydrazines

##### General procedure A

To a solution of the appropriate 2-chloropyrimidine (1.00 equiv.) in EtOH (1.50 M) at 60°C, was added hydrazine hydrate (2.00 equiv.). The reaction mixture was stirred at 60°C until

total consumption of the starting material (monitored by TLC). The reaction mixture was diluted in DCM and washed with water. The aqueous layer was extracted with DCM (5 times). Organic layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under vacuum to afford the corresponding 2-pyrimidinylhydrazine that was used without further purification.

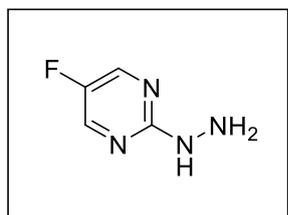


#### 2-Hydrazinyl-4-(trifluoromethyl)pyrimidine (165a)

Prepared according to general procedure A; (824 mg, 80% yield).

These data are in agreement with the literature.<sup>101</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 8.85 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm):** δ 164.4, 161.1, 154.8 (q, *J* = 39.4 Hz, 1C), 120.8 (q, *J* = 273.8 Hz, 1C), 104.9; **<sup>19</sup>F NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 376 MHz, ppm):** δ -69.37; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 1595, 1431, 1315, 1225, 831, 671, 644, 493; **Mp:** 101 °C

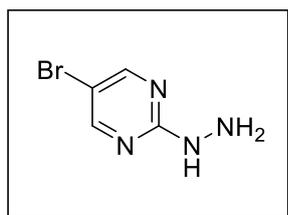


#### 5-Fluoro-2-hydrazinylpyrimidine (165b)

Prepared according to general procedure A (5.20 g, 100% yield).

These data are in agreement with the literature.<sup>101</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 8.40 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 4.13 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm):** δ 161.8, 151.8 (d, *J* = 242.3 Hz, 1C), 145.4 (d, *J* = 21.8 Hz; 2C); **<sup>19</sup>F NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 376 MHz, ppm):** -156.84; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 1453, 1240, 1190, 1159, 929, 783, 690, 645, 576, 459; **Mp:** 129 °C

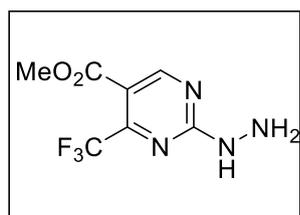


#### 5-Bromo-2-hydrazinylpyrimidine (165c)

<sup>101</sup> Wu, X.; Fang, Z.; Yang, B.; Zhong, L.; Yang, Q.; Zhang, C.; Huang, S.; Xiang, R.; Suzuki, T.; Li, L.-L.; Yang, S.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 2284.

Prepared according to general procedure A (977 mg, 90% yield).

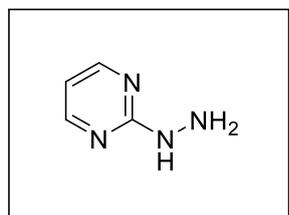
**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm)** δ 8.47 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 4.20 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm)**: δ 162.7, 157.9, 105.2; **IR (cm<sup>-1</sup>)**  $\nu_{max}$ : 1561, 1520, 1363, 941, 787, 664, 643, 527, 504, 406; **Mp**: 202 °C



**Methyl 2-hydrazinyl-4-(trifluoromethyl)pyrimidine-5-carboxylate (165d)**

Prepared according to general procedure A (294 mg, 100% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm)**: δ 8.95 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 3.92 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm)**: δ 163.3, 163.0, 162.6, 155.9 (q, *J* = 36 Hz, 1C), 119.7 (d, *J* = 276 Hz, 1C); **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz, ppm)**: -67.2; **IR (cm<sup>-1</sup>)**  $\nu_{max}$ : 3299, 2957, 1725, 1583, 1519, 1434, 1298, 1267, 1187, 1144, 1062, 951, 931, 810, 717, 666, 512 ; **Mp**: 61 °C

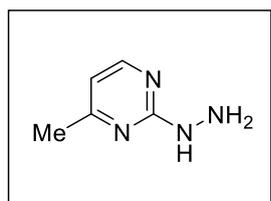


**2-Pyrimidinylhydrazine (165e)**

Prepared according to general procedure A; (526 mg, 55% yield).

These data are in agreement with the literature.<sup>101</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm)**: δ 8.30 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 6.59 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm)**: δ 164.5, 157.9, 110.5; **IR (cm<sup>-1</sup>)**  $\nu_{max}$ : 1571, 1234, 1455, 1409, 1364, 1270, 1176, 804, 640, 489; **Mp**: 106 °C



**2-Pyrimidinylhydrazine (165f)**

Prepared according to general procedure A; (150 mg, 78% yield).

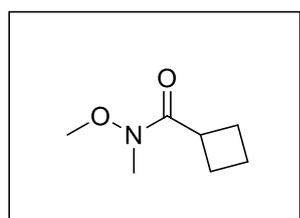
These data are in agreement with the literature.<sup>101</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 8.24 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.31 (br s, 1H), 3.91 (br s, 2H), 2.40 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 168.1, 164.2, 157.5, 111.0, 23.9;

### V.2.2. Synthesis of Weinreb amides

Genral procedure A'

In a flask under nitrogen, the appropriate carboxylic acid (1.00 eq.) was solubilized in DCM (1.32 M). Then was added (COCl)<sub>2</sub> (1.00 eq.) and drops of DMF as a catalyst. When the bubbling stopped, methoxy(methyl)azanum chloride (1.20 eq.) was added to the mixture with triethylamine (1.50 eq.). The mixture was stirred at room temperature during 4 hours. The mixture was then diluted in water and extracted two times with DCM. The organic layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub> and then the solvents were removed under vaccuum. The crude product was purified on flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate).

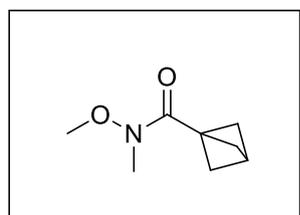


***N*-methoxy-*N*-methylcyclobutanecarboxamide (183a)**

Prepared according to general procedure A' (146 mg, 64% yield).

These data are in agreement with the litterature.<sup>102</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 3.61 (s, 3H), 3.44 (br s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.82 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 207.3, 61.1, 36.0, 32.2, 24.8, 18.2;



***N*-methoxy-*N*-methylbicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxamide (183b)**

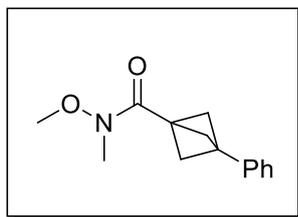
Prepared according to general procedure A' (81 mg, 59% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 3.68 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.17 (S, 3H), 2.15 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 128.1, 61.5, 52.2, 49.0, 32.4, 28.4, 14.2; **IR (cm<sup>-1</sup>)**

<sup>102</sup> Muir, C. W.; Kennedy, A. R.; Redmond, J. M.; Watson, A. J. B. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**,*11*, 3337.

$\nu_{max}$ : 2974, 2879, 1646, 1463, 1418, 1381, 1205, 1173, 1140, 995, 938, 696, 567, 508, 442;

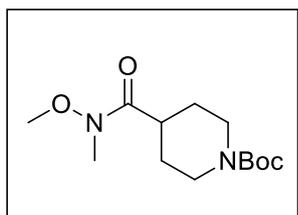
**HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 156.10191; found, 156.10201



***N*-methoxy-*N*-methyl-3-phenylbicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxamide (183c)**

Prepared according to general procedure A' (153 mg, 83% yield).

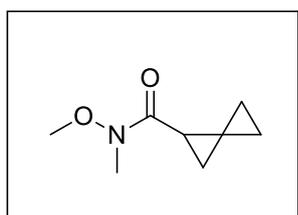
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):**  $\delta$  7.35-7.23 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.41 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):**  $\delta$  140.0, 128.3, 126.8, 126.1, 61.6, 54.0, 42.3, 38.1, 32.5; **IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{max}$ :** 2976, 1644, 1461, 1445, 1417, 1382, 1182, 1002, 992, 953, 748, 696, 530, 499, 447, 407; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 232.13321; found, 232.13325



**tert-butyl 4-(methoxy(methyl)carbamoyl)piperidine-1-carboxylate (183d)**

Prepared according to general procedure A' (128 mg, 74% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):**  $\delta$  4.26-4.01 (m br, 2H), 3.73 (3H), 3.21 (s, 3H), 2.90-2.75 (br m, 3H), 1.80-1.63 (m, 4H), 1.48 (s, 9H);



***N*-methoxy-*N*-methylspiro[2.2]pentane-1-carboxamide (183e)**

Prepared according to general procedure A' (233 mg, 67% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):**  $\delta$  3.59 (m, 3H), 3.12 (m, 3H), 2.42 (br s, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 0.91-0.74 (m, 4H) **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):**  $\delta$  173.9, 61.4, 32.5, 18.5, 17.6, 13.9, 6.5, 5.2, 4.9; **IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{max}$ :** 3003, 1656, 1462, 1414, 1379, 1177, 1148, 1102, 998, 987, 935, 875, 731, 607, 502, 437; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 156.10191; found, 156.10191

### V.2.3. Synthesis of ynones

#### General procedure B

In a flask under nitrogen, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.02 equiv.) and CuI (0.04 equiv.) were added to dry THF (0.30 M). Et<sub>3</sub>N (1.00 equiv.), the appropriate alkyne (1.10 equiv.) and acyl chloride (1.00 equiv.) were then added to the solution. The reaction mixture was stirred at room temperature until total consumption of the starting material, as monitored by TLC. The solution was diluted with Et<sub>2</sub>O and washed with water. The organic layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvents were removed under vacuum. The crude product was purified on flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate).<sup>103</sup>

#### General procedure C

In a flask under nitrogen was added CuI (0.05 equiv.) to dry THF (0.30 M). Et<sub>3</sub>N (2.00 equiv.) was added dropwise, followed by the alkyne (1.00 equiv.) and ethyl oxalyl monochloride (2.00 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight (18 hours). The solution was diluted with Et<sub>2</sub>O and washed with water. The organic layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvents were removed under vacuum. The crude product was purified on flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate).<sup>104</sup>

#### General procedure D

The appropriate alkyne (1.35 equiv.) was dissolved in dry THF (0.12 M) under nitrogen and the solution was cooled down to 0 °C. Ethylmagnesium bromide (1.44 equiv. of a 3 M solution in diethyl ether) was added dropwise to the solution and the reaction mixture was warmed to room temperature over 1 h. In a separate flask, a solution of *N*-methoxy-*N*-methylacetamide (1.00 equiv.) in THF (0.58 M) was prepared. This solution was cooled to 0°C and the Grignard reagent prepared in the first step was slowly cannulated into it. The reaction was stirred at 0 °C for 15 minutes then warmed to room temperature overnight (18 hours). The solution was quenched with water and extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvents were removed under vacuum. The crude product was purified on flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate).<sup>105</sup>

#### General Procedure E

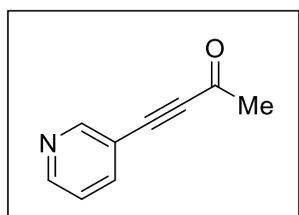
---

<sup>103</sup> Adapted from: Asikainen, M.; Lewis, W.; Blake, A. J.; Woodward, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6454.

<sup>104</sup> Adapted from: Guo, M.; Li, D.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10172.

<sup>105</sup> Adapted from: Sadamitsu, Y.; Komatsuki, K.; Saito, K.; Yamada, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3191.

To a solution of propargylic alcohol (1 equiv.) in acetone (0.6 M) was added dropwise Jones reagent ( $\text{CrO}_3$  in  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 2.23 equiv. of a 1.2 M solution in acetone) at  $0^\circ\text{C}$  until the reaction mixture became red. Isopropanol was then added until the reaction became green (approximately 13 equiv.). After removal of the solvents under vacuum, the reaction mixture was diluted with an aqueous saturated solution of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified on flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate).<sup>106</sup>

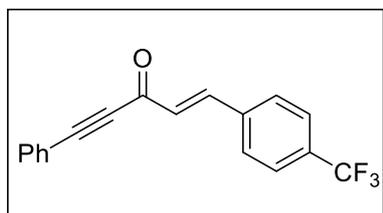


**4-(Pyridin-3-yl)but-3-yn-2-one (162b)**

Prepared according to general procedure D (340 mg, 100% yield).

These data are in agreement with the literature.<sup>107</sup>

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):**  $\delta$  8.73 (s, 1H), 8.60 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.80 (dt,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 2.41 (s, 3H);  **$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm):**  $\delta$  185.9, 153.1, 150.7, 139.8, 123.2, 117.1, 90.6, 86.0, 32.6



**(E)-5-Phenyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pent-1-en-4-yn-3-one (162c)**

Prepared according to general procedure D (91 mg, 60% yield).

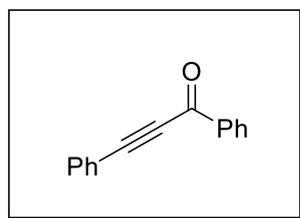
**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):**  $\delta$  7.90 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 6H), 7.51-7.40 (m, 3H), 6.91 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H);  **$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm):**  $\delta$  177.7, 145.7, 137.5, 133.0, 132.4 (q,  $J = 32.5$  Hz, 1H), 130.9, 130.5, 128.8, 128.8, 126.0 (q,  $J = 3.7$  Hz, 1C), 123.8 (q,  $J = 270.8$  Hz, 1C), 120.0, 92.2, 86.6;  **$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 471 MHz, ppm):**  $\delta$  -

<sup>106</sup> Adapted from : Cox, R. J.; Ritson, D. J.; Dane, T. A.; Berge, J.; Charmant, J. P. H.; Kantacha, A. *Chem. Commun.* **2005**, 1037.

<sup>107</sup> Ye, L.-M.; Qian, L.; Zhang, X.-J.; Yan, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 550.

62.9; IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{max}$ : 3056, 2209, 1609, 1166, 1156, 1107, 1066, 973, 827, 759, 689, 536;

HRMS (ESI<sup>+</sup>) ( $m/z$ ): calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 301.08348; found, 301.80301



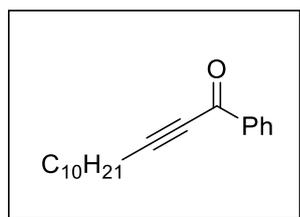
### 1,3-Diphenylprop-2-yn-1-one (162e)

Prepared according to general procedure B (1.50 g, 96% yield).

These data are in agreement with the literature.<sup>108</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  8.22 (m, 2H), 7.74-7.58 (m, 3H), 7.58-7.39 (m, 5H);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  177.7, 136.8, 134.2, 133.0, 130.9, 129.5, 128.7, 128.6, 120.0, 93.1, 87.0

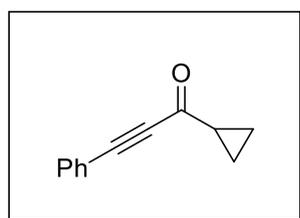


### 1-Phenyltridec-2-yn-1-one (162f)

Prepared according to general procedure B (1.07 g, 54% yield).

These data are in agreement with the literature.<sup>109</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):  $\delta$  8.14 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 2.48 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.26 (br, 12H), 0.87 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):  $\delta$  178.3, 137.0, 133.9, 129.6, 128.5, 96.9, 79.7, 31.9, 29.6 (d,  $J$  = 7.93 Hz, 1C), 29.3, 29.1 (d,  $J$  = 7.93 Hz, 1C), 27.8, 22.7, 19.2, 14.1



### 1-Cyclopropyl-3-phenylprop-2-yn-1-one (162g)

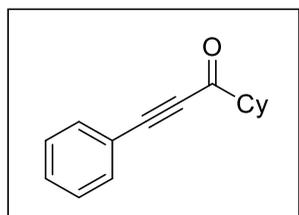
Prepared according to general procedure B (865 mg, 46% yield).

These data are in agreement with the literature.<sup>107</sup>

<sup>108</sup> Tang, T.; Fei, X.-D.; Ge, Z.-Y.; Chen, Z.; Zhu, Y.-M.; Ji, S.-J. *J. Org. Chem.* **2013** 78, 3170.

<sup>109</sup> Dudnik, A. S. D.; Sromek, A. W.; Rubina, M.; Kim, J. T.; Kel'i, A. V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1440.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 7.55 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.32 (m, 2H), 1.11 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)** δ 188.3, 133.0, 130.7, 128.6, 120.0, 90.4, 86.2, 24.6, 11.2

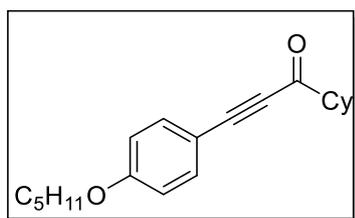


**1-Cyclohexyl-3-phenylprop-2-yn-1-one (162h)**

Prepared according to general procedure B (531 mg, 77% yield).

These data are in agreement with the literature.<sup>110</sup>

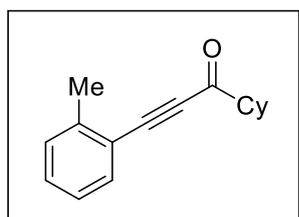
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 7.57 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.34 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 191.5; 133.0; 130.6; 128.6; 120.2; 91.4; 87.3; 52.3; 28.3; 25.8; 25.4



**1-Cyclohexyl-3-(4-(pentyloxy)phenyl)prop-2-yn-1-one (162i)**

Prepared according to general procedure B (209 mg, 48% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.48 (tt, *J* = 11.2 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.69 (m, 1H), 1.59-1.14 (m, 9H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 191.7, 161.2, 135.1, 114.8, 111.7, 92.7, 87.1, 68.2, 52.3, 28.8, 28.5, 28.1, 25.9, 25.5, 22.4, 14.0; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *v*<sub>max</sub>: 2930, 2858, 2189, 1657, 1601, 1508, 1249, 1141, 1068, 1046, 1003, 831; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 299.20056; found, 299.20077

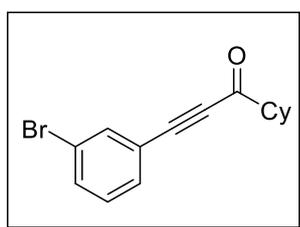


**1-Cyclohexyl-3-(o-tolyl)prop-2-yn-1-one (162j)**

Prepared according to general procedure B (231 mg, 71% yield).

<sup>110</sup> Zygalski, L.; Middel, C.; Harms, K.; Koert, U. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5071.

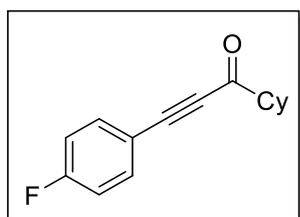
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.51 (tt, *J* = 11.2 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.41-1.19 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 191.6, 142.0, 133.5, 130.6, 129.8, 125.8, 120.1, 91.1, 90.5, 52.5, 28.4, 25.9, 25.4, 20.8; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 2929, 2853, 2192, 1659, 1449, 1258, 1143, 1116, 1085, 1068, 1004, 757, 735, 713, 454; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 227.143042; found, 227.143556



**3-(3-bromophenyl)-1-cyclohexylprop-2-yn-1-one (162k)**

Prepared according to general procedure B (326 mg, 75% yield).

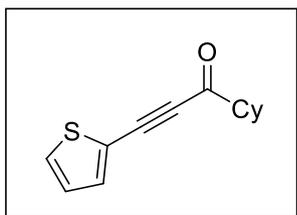
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 7.69 (s, 1H), 7.56 (1H), 7.49 (1H), 7.23 (1H), 2.48 (tt, *J* = 11.2 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.46 (m, 2H), 1.38-1.18 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 191.1, 135.5, 133.7, 131.5, 130.1, 122.4, 122.2, 89.0, 87.8, 52.3, 28.3, 25.8, 25.4; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 2928, 2853, 2200, 1663, 1471, 1449, 1141, 1094, 1067, 1004, 985, 893, 881, 782, 678;



**1-Cyclohexyl-3-(4-fluorophenyl)prop-2-yn-1-one (162l)**

Prepared according to general procedure B (575 mg, 85% yield).

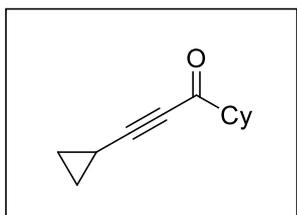
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 7.58 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 2.50 (tt, *J* = 11.2 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 191.2, 163.9 (d, *J* = 252.1 Hz, 1C), 135.2 (d, *J* = 8.7 Hz, 1C), 116.2, 116.0, 90.2, 87.1, 52.2, 28.3, 25.8, 25.4; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -106.5; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 231.117970; found, 231.118168



### 1-Cyclohexyl-3-(thiophen-2-yl)prop-2-yn-1-one (162m)

Prepared according to general procedure B (348 mg, 95% yield).

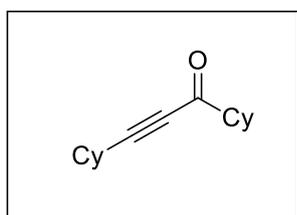
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 7.45 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 4.0 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.47 (tt, *J* = 10.8 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.53-1.37 (m, 2H), 1.36-1.23 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 191.0, 136.5, 131.5, 127.7, 119.9, 92.0, 85.2, 52.0, 28.3, 25.8, 25.4; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *v*<sub>max</sub>: 3112, 2929, 2858, 2177, 1653, 1250, 1196, 996, 909, 853, 728, 707; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+Na]<sup>+</sup>, 219.08381; found, 219.08356



### 1-Cyclohexyl-3-cyclopropylprop-2-yn-1-one (162n)

Prepared according to general procedure B (140 mg, 53% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):** δ 2.36 (tt, *J* = 3.5 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.47-1.18 (m, 6H), 0.96 (m, 4H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 191.3, 99.4, 75.9, 52.1, 28.3, 25.8, 25.4, 9.7, -0.3; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *v*<sub>max</sub>: 2929, 2854, 2203, 1658, 1449, 1242, 1163, 949, 867, 837; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 177.12739; found, 177.12748

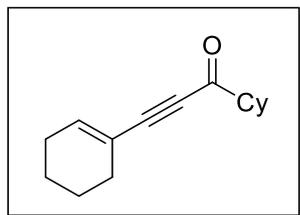


### 1,3-dicyclohexylprop-2-yn-1-one (162o)

Prepared according to general procedure B (407 mg, 64% yield).

These data are in agreement with the literature.<sup>110</sup>

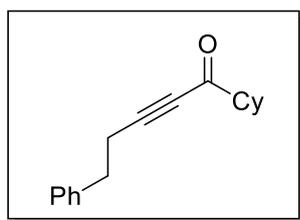
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm)** δ: 2.52 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.85-1.54 (m, 8H), 1.54-1.08 (m, 12H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)** δ: 191.8, 98.5, 80.0, 52.3, 31.7, 29.1, 28.4, 25.8, 25.6, 25.4, 24.6



### 3-(Cyclohex-1-en-1-yl)-1-cyclohexylprop-2-yn-1-one (162p)

Prepared according to general procedure B (330 mg, 90% yield).

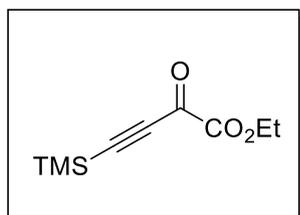
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 6.37 (s, 1H), 2.33 (tt, *J* = 10.8 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.10 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.57 (m, 5H), 1.41-1.09 (m, 5H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 191.5; 142.0; 119.1; 93.8; 85.5; 52.2; 28.4, 28.3; 26.1, 25.8; 25.4; 21.9, 21.1; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *v*<sub>max</sub>: 2930, 2181, 1658, 1449, 1243, 1209, 1066, 908, 728, 647; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 239.1406; found, 239.1399



### 1-Cyclohexyl-5-phenylpent-2-yn-1-one (162q)

Prepared according to general procedure B (430 mg, 61% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 7.31 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 2.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (tt, *J* = 10.8 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.39-1.14 (m, 5H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 191.6, 139.8, 128.6, 128.5, 126.7, 93.7, 80.7, 52.3, 34.0, 28.2, 25.8, 25.4, 21.2; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *v*<sub>max</sub>: 2928, 2853, 2209, 1664, 145, 1239, 1215, 1191, 1162, 1125, 964, 774, 746, 697, 507; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z):** calcd for [M+Na]<sup>+</sup>, 263.140636; found, 263.141222



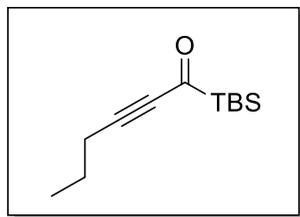
### Ethyl 2-oxo-4-(trimethylsilyl)but-3-ynoate (162r)

Prepared according to general procedure C (567 mg, 41% yield).

These data are in agreement with the literature.<sup>111</sup>

<sup>111</sup> Honda, K.; Mikami, K. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2838.

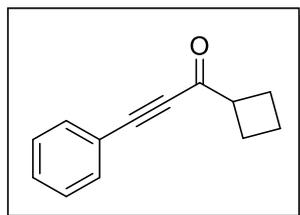
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 4.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.29 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 169.3, 159.0, 106.8, 100.1, 63.3, 13.9, -1.0



**1-(tert-Butyldimethylsilyloxy)hex-2-yn-1-one (162s)**

Prepared according to general procedure E (190 mg, 37% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 2.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.65 (m, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.23 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 226.1, 103.0, 85.9, 26.4, 21.4, 21.4, 16.9, 13.5, -7.4; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 2958, 2930, 2859, 2185, 1589, 1463, 1249, 1134, 837, 820, 804, 777, 678, 573, 442; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 211.1513; found, 211.1530

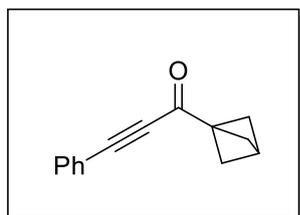


**1-Cyclobutyl-3-phenylprop-2-yn-1-one (162t)**

Prepared according to general procedure D (96 mg, 77% yield).

These data are in agreement with the literature.<sup>112</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 7.57 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 3.43 (m, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.93 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 189.8, 133.1, 130.7, 128.6, 120.1, 91.9, 86.7, 47.6, 24.7, 17.9; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3328, 2967, 2180, 1497, 1422, 1387, 1238, 1138, 752, 684, 643, 499, 404



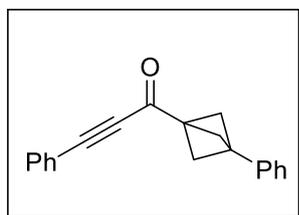
**1-(Bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-3-phenylprop-2-yn-1-one (162u)**

Prepared according to general procedure D (50 mg, 34% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 7.57 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.17 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 185.0, 133.2,

<sup>112</sup> Yu, B.; Sun, H.; Xie, Z.; Zhang, G.; Xu, L.-W.; Zhang, W.; Gao, Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3298.

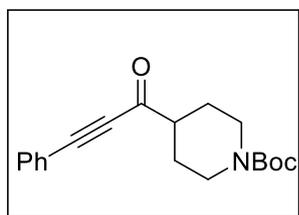
130.8, 128.7, 120.3, 93.9, 86.4, 51.5, 27.5, 22.6; **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2981, 2913, 2884, 2193, 1754, 1652, 1488, 1310, 1203, 1046, 911, 775, 756, 730, 687, 647, 634, 535; **HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ) ( $m/z$ ): calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 197.09609; found, 197.09561



**3-Phenyl-1-(3-phenylbicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)prop-2-yn-1-one**  
**(162v)**

Prepared according to general procedure D (161 mg, 89% yield).

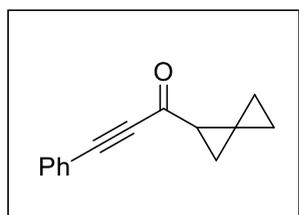
**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta$  7.65 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.32 (m, 3H), 2.46 (s, 6H);  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm):  $\delta$  185.3, 139.6, 133.3, 131.0, 128.8, 128.4, 127.1, 126.2, 120.0, 93.9, 86.5, 53.3, 44.6, 41.4; **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2976, 2197, 2031, 1651, 1608, 1199, 1172, 1147, 770, 755, 752, 746, 716, 687, 675; **HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ) ( $m/z$ ): calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 273.12739; found, 273.12745



**tert-Butyl 4-(3-phenylpropioloyl)piperidine-1-carboxylate**  
**(162w)**

Prepared according to general procedure D (207 mg, 58% yield).

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta$  7.59-7.57 (m, 2H), 7.47 (1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 4.10 (br s, 2H), 2.89 (t,  $J = 11.5$  Hz, 2H), 2.64 (tt,  $J = 11.0$  Hz,  $J = 4.00$  Hz, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.47 (s, 9H);  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz, ppm):  $\delta$  189.5, 154.8, 133.2, 130.9, 128.7, 119.9, 92.4, 68.8, 79.7, 50.2, 43.3, 28.4, 27.4; **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2979, 2858, 2197, 1688, 1662, 1418, 1364, 1282, 1228, 1160, 1129, 1110, 1014, 996, 979, 757, 688; **HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ) ( $m/z$ ): calcd for  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 336.1570; found, 336.1593



**3-Phenyl-1-(spiro[2.2]pentan-1-yl)prop-2-yn-1-one (162x)**

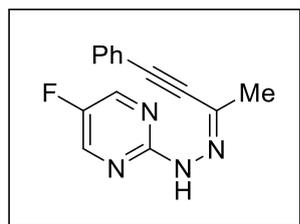
Prepared according to general procedure D (151 mg, 51% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 7.54 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 2.44 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.86 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.61 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.10 (m, 2H), 0.98 (m 2H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 188.4, 132.9, 130.6, 128.6, 120.2, 90.8, 86.9, 31.9, 21.0, 17.7, 6.7, 5.9; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *v*<sub>max</sub>: 3074, 3005, 2197, 1641, 1299, 1189, 1096, 915, 756, 730, 688, 534; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 197.09609; found, 197.09549

#### V.2.4. Synthesis of 2-pyrimidinylhydrazones

##### General Procedure F

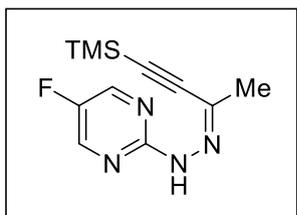
The appropriate 2-pyrimidinylhydrazine (1.00 equiv.) and PTSA monohydrate (0.20 equiv.) were dissolved in toluene (0.12 M) under inert atmosphere. The corresponding ynone (1.00 equiv.) was then added to the solution. The reaction mixture was stirred at reflux until completion of the reaction (TLC monitoring). The solvent was removed under vacuum and the crude reaction was purified by flash chromatography to afford the desired hydrazone.



**(Z)-5-fluoro-2-(2-(4-phenylbut-3-yn-2-ylidene)hydrazinyl)pyrimidine (93a)**

Prepared according to general procedure F (145 mg, 73% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 9.13 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** δ 156.1, 153.5 (d, *J* = 251.3 Hz, 1C), 146.3 (d, *J* = 22.8 Hz, 1C), 132.2, 130.1, 130.0, 128.8, 121.0, 102.4, 80.2, 22.8; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm):** δ -150.7; **Mp:** 129 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *v*<sub>max</sub>: 3328, 2920, 2164, 1506, 1425, 1241, 756, 690, 646, 524, 510, 489, 417; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 255.10405; found, 255.10463



**(Z)-5-Fluoro-2-(2-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-ylidene)hydrazinyl)pyrimidine (93b)**

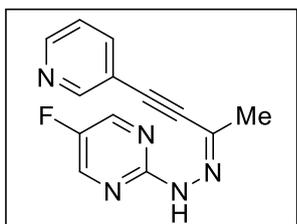
Prepared according to general procedure F (140 mg, 72% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 9.05 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 0.27 (s, 9H);

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** δ: 166.2, 153.4 (d, *J* = 251.3 Hz, 1C), 146.2 (d, *J* = 21.8 Hz, 1C), 129.8, 109.6, 95.2, 22.4, -0.23; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm):** δ -150.7; **Mp:**

98 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *ν*<sub>max</sub>: 3328, 3033, 2958, 2135, 1497, 1419, 1388, 1251, 1231, 1145, 872,

840, 760, 633; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 251.11228; found, 251.1187



**(Z)-5-Fluoro-2-(2-(4-(pyridin-3-yl)but-3-yn-2-ylidene)hydrazinyl)pyrimidine (93c)**

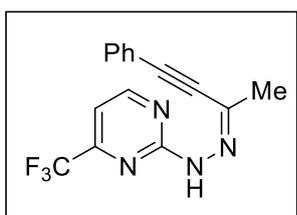
Prepared according to general procedure F (130 mg, 65% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 9.13 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.88 (dt, *J* = 8 Hz, *J* = 2 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 5 Hz, *J* = 3 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H); **<sup>13</sup>C**

**NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 155.8, 153.4 (d, *J* = 252 Hz, 1C), 152.4, 150.1, 146.2 (d, *J* = 22 Hz, 1C), 138.9, 129.1, 123.2, 118.2, 89.6, 83.0, 22.6; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz,**

**ppm):** δ -150.1; **Mp:** 124 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *ν*<sub>max</sub>: 3326, 3045, 2199, 2172, 1503, 1425, 1387,

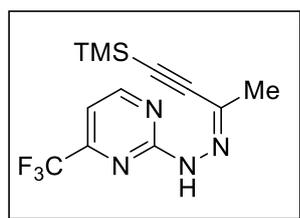
1241, 1141, 781, 705, 647, 483, 418; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 256.0993; found, 256.0991



**(Z)-2-(2-(4-Phenylbut-3-yn-2-ylidene)hydrazinyl)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine (93d)**

Prepared according to general procedure F (181 mg, 84% yield).

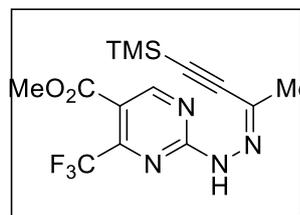
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 9.24 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 7.1 Hz; 1H), 2.32 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 161.3, 159.5, 156.7 (q, *J* = 35.8 Hz, 1C), 132.1, 131.9, 130.1, 128.7, 120.6, 120.4 (q, *J* = 273.7 Hz, 1C), 108.6, 102.7, 79.9, 22.9; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -70.4; **Mp:** 90 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3157, 3020, 2924, 2225, 1578, 1528, 1412, 1188, 1120, 1087, 830, 756, 689, 681; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 305.10086; found, 305.10103



**(Z)-4-(Trifluoromethyl)-2-(2-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-ylidene)hydrazinyl)pyrimidine (93e)**

Prepared according to general procedure F (392 mg, 93% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 9.20 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 0.31 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 161.3, 159.4, 156.9 (q, *J* = 35.9 Hz, 1C), 131.6, 120.4 (q, *J* = 273.4 Hz, 1C), 110.1, 108.6, 94.8, 22.5, -0.4; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm):** δ -70.4; **Mp:** 73 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3187, 2963, 2156, 1578, 1530, 1414, 1338, 1294, 1251, 1189, 1128, 1087, 993, 884, 839, 824, 759, 687; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 301.1091; found, 301.1082

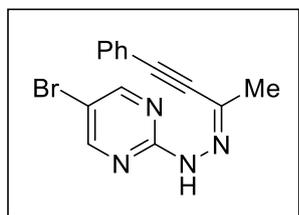


**Methyl (Z)-4-(trifluoromethyl)-2-(2-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-ylidene)hydrazinyl)pyrimidine-5-carboxylate (93f)**

Prepared according to general procedure F (63 mg, 67% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 9.39 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 0.33 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 163.8, 159.6, 134.6, 120.1, (q, *J* = 274.8 Hz, 1C), 115.3, 111.7, 94.9, 77.7, 76.8, 53.3, 23.0, 0.0; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm):** δ -67.1; **Mp:** 60 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3307, 2965, 1737, 1588, 1528, 1248, 1214, 1185, 1164,

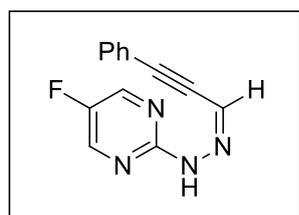
1119, 1060, 884, 841, 809, 761, 677, 553; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 359.114563; found, 359.113609



**(Z)-2-(2-(4-(Trimethylsilyl)but-3-yn-2-ylidene)hydrazinyl)pyrimidine (93g)**

Prepared according to general procedure F (123 mg, 74% yield).

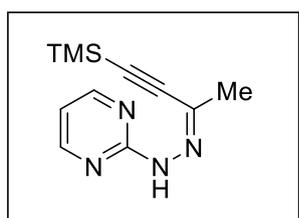
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 9.12 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 2.33 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** δ 159.0, 157.7, 132.2, 131.1, 130.1, 128.8, 120.8, 109.8, 102.6, 80.1, 22.9; **Mp:** 106 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>:** 3326, 3024, 2913, 2199, 1566, 1500, 1488, 1408, 1375, 1150, 1112, 756, 644, 501; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 315.02399; found, 315.02379



**(Z)-2-(2-(3-phenylprop-2-yn-1-ylidene)hydrazinyl)-5-(fluoro)pyrimidine (93h)**

Prepared according to general procedure F (211 mg, 75% yield).

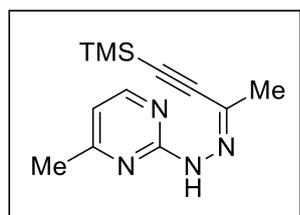
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) δ:** 9.44 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 6.88 (s, 1H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) δ:** 155.8, 153.8 (d, *J* = 252.4 Hz, 1C), 146.2 (d, *J* = 22.1 Hz, 1C), 132.0, 130.0, 128.7, 125.2, 120.5, 103.0, 78.7; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm) δ:** -149.33; **Mp:** 81 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>:** 3319, 3118, 3041, 2216, 2180, 2017, 1955, 1629, 1595, 1582, 1573, 1557, 1536, 1518, 1499, 1491, 1487, 1453, 1426, 1395, 1385, 1362, 1341, 1330, 1319; **HRMS ESI (m/z):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 241.088401; found, 241.087107



**(Z)-2-(2-(4-(Trimethylsilyl)but-3-yn-2-ylidene)hydrazinyl)pyrimidine (93i)**

Prepared according to general procedure F (852 mg, 81% yield).

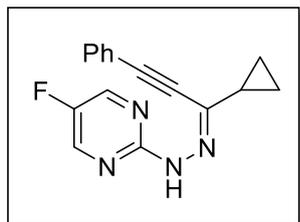
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 9.11 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 6.77 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 0.30 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 159.2, 158.5, 129.6, 113.6, 109.2, 95.1, 22.3, -0.4; **Mp:** 40 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3328, 2993, 2197, 1564, 1500, 1447, 1397, 1145, 765, 693, 639, 527, 496;



**(Z)-4-methyl-2-(2-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-ylidene)hydrazinyl)pyrimidine (93j)**

Prepared according to general procedure F (220 mg, 83% yield).

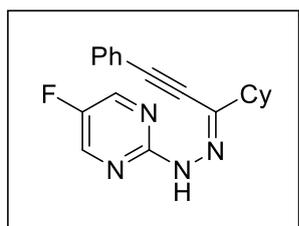
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 8.91 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 0.16 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 168.6, 159.0, 158.0, 129.0, 113.3, 109.0, 95.4, 24.0, 22.2, -0.4; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3320, 2959, 2123, 1581, 1561, 1500, 1458, 1394, 1335, 1249, 1145, 891, 790, 775, 759, 681, 439;



**(Z)-2-(2-(1-cyclopropyl-3-phenylprop-2-yn-1-ylidene)hydrazinyl)-5-fluoropyrimidine (93k)**

Prepared according to general procedure F (284 mg, 65% yield).

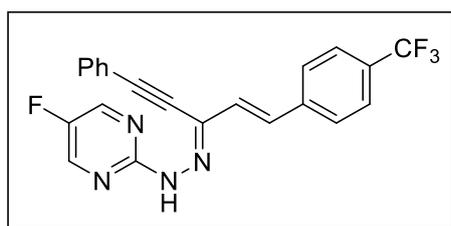
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 9.18 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 0.97 (m, 4H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 155.8, 153.3 (d, *J* = 199 Hz, 1C), 146.1 (d, *J* = 18 Hz, 1C), 137.5, 132.1, 130.0, 128.7, 128.5, 120.6, 103.1, 16.3, 6.1; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -151.9; **Mp:** 112 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3339, 3038, 2188, 1501, 1421, 1237, 1123, 750, 685, 644, 523, 473, 410; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 281.119701; found, 281.118892



**(Z)-2-(2-(1-Cyclohexyl-3-phenylprop-2-yn-1-ylidene)hydrazinyl)-5-fluoropyrimidine (93l)**

Prepared according to general procedure F (425 mg, 82% yield).

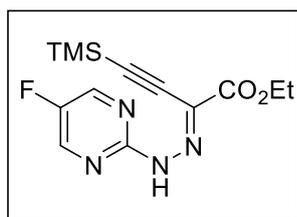
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):** δ 9.14 (s, 1H), 8.34(s, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 2.65 (tt, *J* = 12 Hz, *J* = 4 Hz, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.40-1.18 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 156.1, 153.3 (d, *J* = 250.8 Hz, 1C), 146.2 (d, *J* = 21.9 Hz, 1C), 139.3, 132.1, 129.8, 128.6, 121.1, 103.9, 78.7, 44.6, 30.9, 25.8, 25.7; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -159.8; **Mp:** 124 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3324, 2924, 2849, 2195, 2170, 1501, 1486, 1425, 1388, 1242, 1143, 1115, 781, 761, 690, 642, 536, 529, 506, 439; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 323.166651; found, 323.168727



**5-Fluoro-2-(2-((1E,3Z)-5-phenyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pent-1-en-4-yn-3-ylidene)hydrazinyl)pyrimidine (93n)**

Prepared according to general procedure F (66 mg, 60% yield).

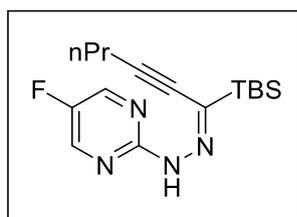
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 9.45 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.59 (m, 4H), 7.47 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 155.5, 153.9 (d, *J* = 253 Hz, 1C), 146.4 (d, *J* = 22 Hz, 1C), 139.9, 133.3, 132.5, 132.2, 130.3, 130.0 (q, *J* = 32 Hz, 1C), 128.9, 127.1, 126.5, 125.8 (q, *J* = 4 Hz, 1C), 124.2 (q, *J* = 270 Hz, 1C), 120.7, 104.8, 76.7; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -62.5, -149.0; **Mp:** 150 °C ; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3320, 3031, 2193, 1495, 1423, 1323, 1234, 1154, 1115, 1066, 825, 758, 501; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 411.12274; found, 411.12203



**Ethyl (E)-2-(2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)hydrazineylidene)-4-(trimethylsilyl)but-3-ynoate (93o)**

Prepared according to general procedure F (184 mg, 76% yield).

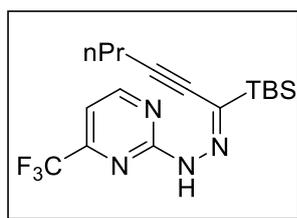
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 9.50 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 4.27 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.22 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 161.8, 154.6 (d, *J* = 2.0 Hz, 1C), 154.4 (d, *J* = 255.2 Hz, 1C), 146.4 (d, *J* = 27.8 Hz, 1C), 122.8, 114.0, 91.7, 62.1, 14.1, -0.5; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -146.4; **Mp:** 91 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3286, 2968, 2148, 1718, 1521, 1498, 1424, 1385, 1278, 1243, 1217, 1202, 1114, 841, 761, 636, 557, 541, 498; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 309.117757; found, 309.117036



**(E)-2-(2-(1-(tert-Butyldimethylsilyl)hex-2-yn-1-ylidene)hydrazinyl)-5-fluoropyrimidine (93p)**

Prepared according to general procedure F (214 mg, 63% yield).

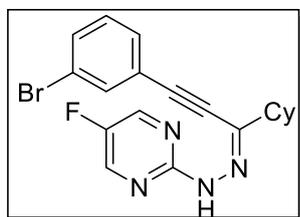
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):** δ 9.68 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 2.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.63 (m, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.24 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 156.1, 153.3 (d, *J* = 251.1 Hz, 1C), 146.1 (d, *J* = 21.8 Hz, 1C), 139.2, 108.0, 74.8, 26.7, 22.0, 21.9, 17.3, 13.6, 6.6; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -150.7; **Mp:** 75 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3316, 2936, 2858, 2199, 1504, 1471, 1420, 1381, 1237, 1176, 1113, 835, 820, 807, 776, 733, 675, 545, 431; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 321.19053; found, 321.19052



**(E)-2-(2-(1-(tert-Butyldimethylsilyl)hex-2-yn-1-ylidene)hydrazinyl)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine (93q)**

Prepared according to general procedure F (180 mg, 54% yield).

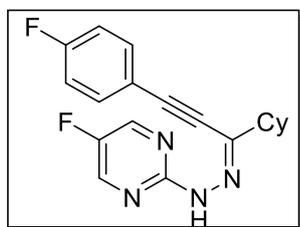
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):** δ 9.79 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 2.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.68 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), -0.29 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 161.2, 159.6, 156.8 (q, *J* = 36.1 Hz, 1C), 141.6, 156.8 (q, *J* = 36.1 Hz, 1C), 120.3 (q, *J* = 273.8 Hz, 1C), 108.6, 108.5, 74.6, 26.6, 21.9, 17.3, 13.5, -6.7; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -70.5; **Mp:** 116 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3315, 2933, 2864, 2201, 1579, 1515, 1461, 1393, 1338, 1325, 1189, 1149, 1137, 1104, 1080, 821, 806, 777, 668; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 371.187334; found, 371.187444



**(Z)-2-(2-(3-(3-Bromophenyl)-1-cyclohexylprop-2-yn-1-ylidene)hydrazinyl)-5-fluoropyrimidine (93r)**

Prepared according to general procedure F (120 mg, 76% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 9.13 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.26 (t, *J* = 20.0 Hz, 1H), 2.66 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.32 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 156.0, 153.6 (d, *J* = 256 Hz, 1C), 146.2 (d, *J* = 22 Hz, 1C), 138.7, 134.6, 133.0, 130.7, 130.1, 123.0, 122.5, 101.9, 79.7, 44.6, 31.0, 25.8, 25.7; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -150.5; **Mp:** 120 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3326, 2925, 2850, 2188, 1713, 1529, 1500, 1476, 1443, 1423, 1394, 1381, 1357, 1244, 1232, 1212; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 401.07716; found, 401.07668

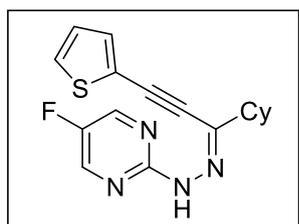


**(Z)-2-(2-(1-Cyclohexyl-3-(4-fluorophenyl)prop-2-yn-1-ylidene)hydrazinyl)-5-fluoropyrimidine (93s)**

Prepared according to general procedure F (315 mg, 71% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 9.08 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.52 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 3.6 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.62 (tt, *J* = 12.0 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.39-1.12 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):**

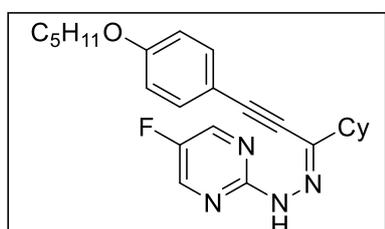
$\delta$  163.3 (d,  $J$  = 250.8 Hz, 1C), 156.0, 153.3 (d,  $J$  = 251.1 Hz, 1C), 146.1 (d,  $J$  = 22.0 Hz, 1C), 139.0, 134.1 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1C), 117.2 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1C), 116.1 (d,  $J$  = 22.3 Hz, 1C), 102.7, 78.5, 44.6, 30.9, 25.8, 25.7;  **$^{19}\text{F}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):**  $\delta$  -108.0, -150.7; **Mp:** 121 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\text{max}}$ :** 3331, 2925, 2853, 2180, 1499, 1420, 1383, 1232, 1218, 1147, 1117, 831, 811, 780, 628, 526, 499, 436, 403; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) ( $m/z$ ):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 341.157229; found, 341.155977



**(Z)-2-(2-(1-Cyclohexyl-3-(thiophen-2-yl)prop-2-yn-1-ylidene)hydrazinyl)-5-fluoropyrimidine (93t)**

Prepared according to general procedure F (150 mg, 66% yield).

**$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):**  $\delta$  9.07 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.28 (m, 3H);  **$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):**  $\delta$  156.0, 153.1 (d,  $J$  = 251 Hz, 1C), 146.1 (d,  $J$  = 22 Hz, 1C), 138.9, 134.0, 129.6, 127.5, 120.7, 96.9, 82.6, 44.6, 30.9, 25.8, 25.7;  **$^{19}\text{F}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):**  $\delta$  -150.7; **Mp:** 132 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\text{max}}$ :** 3326, 3067, 2925, 2853, 2175, 1499, 1421, 1246, 1142, 1115, 739, 706, 536, 497, 439; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) ( $m/z$ ):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 329.12307; found, 329.12306

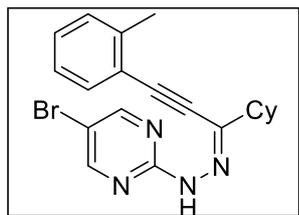


**(Z)-2-(2-(1-Cyclohexyl-3-(4-(pentyloxy)phenyl)prop-2-yn-1-ylidene)hydrazinyl)-5-fluoropyrimidine (93u)**

Prepared according to general procedure F (234 mg, 85% yield).

**$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):**  $\delta$  9.10 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.43 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 3.90 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (tt,  $J$  = 11.8 Hz,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.42-1.14 (m, 7H), 0.87 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H);

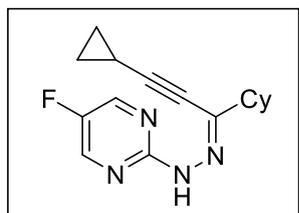
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 160.3, 156.0, 153.0 (d, *J* = 251 Hz, 1C), 145.9 (d, *J* = 22 Hz, 1C), 139.7, 133.6, 114.6, 112.6, 104.4, 77.7, 68.0, 44.5, 30.9, 28.7, 28.0, 25.7, 25.7, 22.3, 13.9; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -151.1; **Mp:** 156 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *v*<sub>max</sub>: 3334, 2928, 2853, 2172, 1504, 1423, 1380, 1252, 1233, 1166, 1144, 1115, 824, 493; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 409.23982; found, 409.24008



**(Z)-5-Bromo-2-(2-(1-cyclohexyl-3-(o-tolyl)prop-2-yn-1-ylidene)hydrazinyl)pyrimidine (93v)**

Prepared according to general procedure F (243 mg, 69% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):** δ 9.15 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.37-7.18 (m, 3H), 2.70 (tt, *J* = 12.0 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.42-1.16 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 158.9, 157.8, 140.5, 140.5, 132.6, 130.0, 129.8, 125.9, 120.9, 109.5, 103.1, 82.4, 44.7, 31.0, 25.8, 25.8, 21.2; **Mp:** 122 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *v*<sub>max</sub>: 3317, 2921, 2850, 2177, 2921, 1567, 1545, 1503, 1459, 1406, 1370, 1310, 1146, 1106, 781, 773, 758, 637, 520; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 397.102235; found, 397.100555

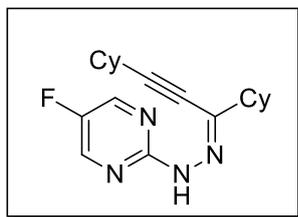


**(Z)-2-(2-(1-Cyclohexyl-3-cyclopropylprop-2-yn-1-ylidene)hydrazinyl)-5-fluoropyrimidine (93w)**

Prepared according to general procedure F (201 mg, 88% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 8.95 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 2.46 (m, 1H), 1.72 (m, 4H), 1.59 (m, 1H), 1.33 (m, 6H), 0.93 (m, 2H), 0.82 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 156.2, 153.1 (d, *J* = 251 Hz, 1C), 151.2, 146.0 (d, *J* = 22 Hz, 1C), 140.0, 109.6, 66.0, 44.6, 30.7, 25.7, 9.7, 0.3; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -151.5; **Mp:** 106 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)**

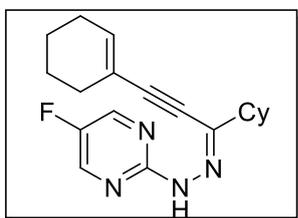
$\nu_{max}$ : 3328, 3048, 2920, 2850, 2207, 1508, 1424, 1390, 1242, 1145, 1115, 1028, 781, 506, 435; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z)**: calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 287.16665; found, 287.16546



**(Z)-2-(2-(1,3-dicyclohexylprop-2-yn-1-ylidene)hydrazinyl)-5-fluoropyrimidine (93x)**

Prepared according to general procedure F (190 mg, 84% yield).

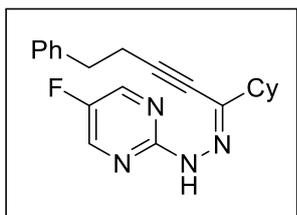
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm)**  $\delta$ : 8.95 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.49 (m, 1H) 1.49 (m, 20H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)**  $\delta$ : 156.2, 153.1 (d,  $J = 250$  Hz, 1C), 146.0 (d,  $J = 21$  Hz, 1C), 140.2, 110.3, 70.8, 44.5, 32.3, 30.8, 29.8, 25.7, 25.7, 25.6, 24.6; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm)**  $\delta$ : -151.54; **Mp**: 103 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)**  $\nu_{max}$ : 3328, 2051, 2920, 2856, 2201, 1739, 1500, 1421, 1389, 253, 1239, 1145, 1117, 524, 510; **HRMS ESI (m/z)**: calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 328.20578; found, 328.20437



**(Z)-2-(2-(3-(Cyclohex-1-en-1-yl)-1-cyclohexylprop-2-yn-1-ylidene)hydrazinyl)-5-fluoropyrimidine (93y)**

Prepared according to general procedure F (129 mg, 85% yield).

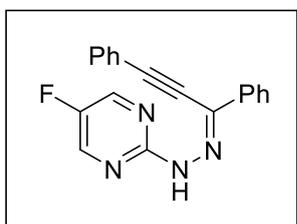
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm)**:  $\delta$  9.01 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 2.59 (tt,  $J = 12$  Hz,  $J = 4$  Hz, 1H), 2.22 (m, 4H), 1.89-1.59 (m, 9H), 1.53-1.14 (m, 5H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm)**:  $\delta$  156.2, 153.2 (d,  $J = 250.4$  Hz, 1C), 146.1 (d,  $J = 21.9$  Hz, 1C), 140.0, 139.0, 119.5, 106.1, 76.3, 44.6, 30.9, 29.0, 25.9, 25.8, 25.7, 22.1, 21.2; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm)**:  $\delta$  -151.3; **Mp**: 83 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)**  $\nu_{max}$ : 3333, 3034, 2921, 2850, 2177, 2921, 1499, 1422, 1388, 1287, 1240, 1142, 1115, 782, 704, 646, 554, 516, 487, 437; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z)**: calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 327.197951; found, 327.198742



**(Z)-2-(2-(1-Cyclohexyl-5-phenylpent-2-yn-1-ylidene)hydrazinyl)-5-fluoropyrimidine (93z)**

Prepared according to general procedure F (193 mg, 66% yield).

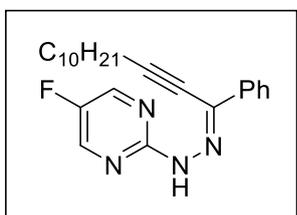
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 9.00 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.28 (m, 5H), 2.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.41-1.09 (m, 5H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 156.2, 153.1 (d, *J* = 250.6 Hz, 1C), 146.1 (d, *J* = 21.9 Hz, 1C), 139.8 (d, *J* = 19.9 Hz, 1C), 128.6, 128.5, 126.7, 105.1, 71.8, 44.6, 34.6, 30.7, 25.7, 25.7, 21.9; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -151.3; **Mp:** 132 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3323, 3029, 2925, 2855, 2214, 1572, 1505, 1423, 1388, 1278, 1232, 1144, 1118, 926, 783, 738, 696, 519, 487, 435; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 351.197951; found, 351.196364



**(Z)-2-(2-(1,3-Diphenylprop-2-yn-1-ylidene)hydrazinyl)-5-fluoropyrimidine (93aa)**

Prepared according to general procedure F (115 mg, 45% yield).

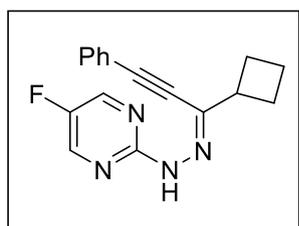
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 9.50 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.05 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.43 (m, 6H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 156.0, 153.6 (d, *J* = 252 Hz, 1C), 146.3 (d, *J* = 22 Hz, 1C), 134.9, 132.2, 131.6, 130.1, 129.4, 128.8, 128.5, 126.5, 120.9, 104.7, 78.4; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm):** δ -149.7; **Mp:** 114 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3321, 3042, 2191, 1516, 1484, 1419, 1382, 1238, 1156, 754, 688, 524, 508; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 317.1197; found, 317.11976



**(Z)-5-Fluoro-2-(2-(1-phenyltridec-2-yn-1-ylidene)hydrazinyl)pyrimidine (93ab)**

Prepared according to general procedure F (130 mg, 24% yield).

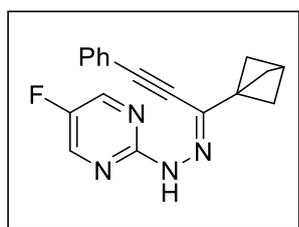
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 9.41 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.99 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 2.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.27 (br, 12H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 156.1, 153.5 (d, *J* = 251.8 Hz, 1C), 146.2 (d, *J* = 22.0 Hz, 1C), 135.1, 132.3, 129.2, 128.3, 126.5, 107.4, 70.9, 31.9, 29.6, 29.5, 29.3, 29.1, 29.0, 28.4, 22.7, 19.8, 14.1; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -150.3; **Mp:** 52 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *ν*<sub>max</sub>: 3307, 2925, 2850, 2204, 1529, 1505, 1488, 1420, 1380, 1316, 1236, 1177, 1164, 764, 691, 569, 549, 505, 486; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 381.244902; found, 381.242416



**(Z)-2-(2-(1-Cyclobutyl-3-phenylprop-2-yn-1-ylidene)hydrazinyl)-5-fluoropyrimidine (93ac)**

Prepared according to general procedure F (89 mg, 58% yield).

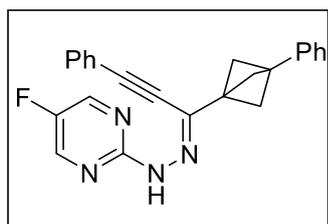
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):** δ 9.13 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 3.57 (m, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.90 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 156.1, 153.5 (d, *J* = 251.2 Hz, 1C), 146.3 (d, *J* = 22.0 Hz, 1C), 138.2, 132.3, 130.1, 128.8, 121.1, 104.2, 78.6, 40.7, 26.9, 18.6; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -150.7; **Mp:** 125 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *ν*<sub>max</sub>: 3328, 3034, 2970, 2182, 1497, 1422, 1387, 1310, 1238, 1138, 947, 782, 752, 684, 643, 526, 516, 499, 404; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 295.13535; found, 295.13516



**(Z)-2-(2-(1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-3-phenylprop-2-yn-1-ylidene)hydrazineyl)-5-fluoropyrimidine (93ad)**

Prepared according to general procedure F (40 mg, 51% yield).

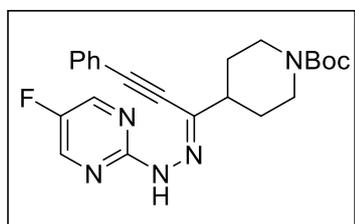
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 9.16 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 2.53 (s, 1H), 2.15 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 155.9, 153.4 (d, *J* = 251.5 Hz, 1C), 146.2 (d, *J* = 22.0 Hz, 1C), 133.2, 132.1, 129.9, 128.6, 121.0, 103.8, 78.3, 51.5, 45.3, 27.8; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -159.5; **Mp:** 145 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3325, 2987, 2969, 2911, 2867, 2199, 1510, 1499, 1421, 1384, 1236, 1202, 1171, 1129, 1068, 781, 756, 686, 641, 527, 500; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 307.13535; found, 307.13552



**(Z)-5-Fluoro-2-(2-(3-phenyl-1-(3-phenylbicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)prop-2-yn-1-ylidene)hydrazineyl)pyrimidine (93ae)**

Prepared according to general procedure F (169 mg, 75% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):** δ 9.31 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.33 (m, 5H), 2.46 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 155.9, 153.5 (d, *J* = 251.6 Hz, 1C), 146.3 (d, *J* = 22.0 Hz, 1C), 140.4, 132.7, 132.2, 130.0, 128.7, 128.3, 126.7, 126.2, 121.0, 130.9, 78.4, 53.5, 42.0, 39.8; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -150.1; **Mp:** 164 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3323, 2976, 2875, 2203, 1512, 1500, 1452, 1434, 1421, 1395, 1170, 1154, 1132, 693, 689, 674, 522, 512; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 383.16665; found, 383.16665

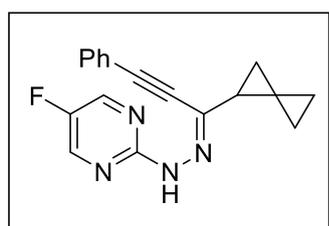


**tert-Butyl (Z)-4-(1-(2-(5-fluoropyrimidin-2-yl)hydrazinylidene)-3-phenylprop-2-yn-1-yl)piperidine-1-carboxylate (93af)**

Prepared according to general procedure F (72 mg, 44% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 9.18 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 4.21 (br. s, 2H), 2.77 (m, 3H), 1.81 (m, 4H), 1.46 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 155.9 (d, *J* = 1.4 Hz, 1C), 154.9, 153.5 (d, *J* = 251.5 Hz, 1C), 146.2 (d, *J* = 22.0 Hz,

1C), 137.1, 132.1, 130.1, 128.7, 120.7, 104.6, 79.5, 78.1, 43.4, 42.8, 29.9, 28.5; <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm): δ -150.3; Mp: 142 °C; IR (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3328, 283, 2938, 2855, 2228, 2190, 1691, 1503, 1423, 1384, 1365, 1236, 1163, 1137, 755, 727, 688; HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z): calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 424.2143; found, 424.2138



(Z)-5-Fluoro-2-(2-(3-phenyl-1-(spiro[2.2]pentan-1-yl)prop-2-yn-1-ylidene)hydrazineyl)pyrimidine (93ag)

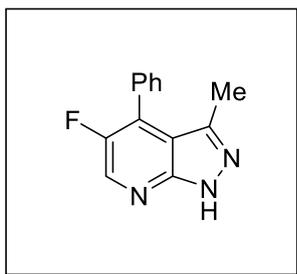
Prepared according to general procedure F (87 mg, 74% yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm): δ 9.17 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 3H), 2.51 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.02-0.84 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm): δ 155.9, 153.2 (d, *J* = 250.7 Hz, 1C), 146.1 (d, *J* = 21.9 Hz, 1C), 137.2, 131.9, 129.9, 128.6, 120.9, 103.4, 77.7, 23.3, 15.8, 13.3, 5.9, 5.4; <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm): δ -151.0; Mp: 149 °C; IR (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 3331, 3029, 2193, 1506, 1424, 1389, 1245, 1232, 1141, 1119, 781, 750, 693, 682, 523, 487, 443, 412; HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z): calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 307.1354; found, 307.1350

#### V.2.5. Synthesis of 7-azaindazoles

##### General Procedure G

In a microwave tube the appropriate hydrazone (1.00 equiv.) was dissolved in THF (0.20 M) under inert atmosphere. The tube was sealed and 3-pentanone (3.00 equiv.) and TFAA (1.50 equiv.) were added dropwise to the solution, through the septa. The tube was placed in the microwave and irradiated at 60 °C (150 W) during 10 min (ramp time: 45 seconds). The reaction mixture was cooled down to room temperature, diluted with EtOAc and washed twice with an aqueous saturated solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under vacuum. The crude residue was purified by flash chromatography to offer the desired 7-azaindazole.



**5-Fluoro-3-methyl-4-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (94a)**

Prepared according to general procedure G (74 mg, 83% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 12.60 (br. s, 1H), 8.56 (s, 1H),

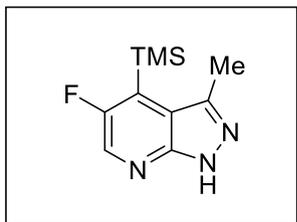
5.12 (m, 5H), 2.20 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):**

δ 151.5 (d, *J* = 241 Hz, 1C), 150.0, 142.6, 138.6 (d, *J* = 32.3 Hz, 1C), 131.0 (d, *J* = 15.8 Hz,

1C), 130.4, 129.8, 129.2, 128.3, 113.2, 14.8 ; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm):** δ -144.8;

**Mp:** 113 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *v*<sub>max</sub>: 3162, 2931, 1601, 1294, 1254, 979, 910, 758, 721, 697, 602,

477; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 228.09315; found, 228.09311



**3-Cyclohexyl-4-cyclopropyl-5-fluoro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine**

**(94b)**

Prepared according to general procedure G (76 mg, 85% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 12.29 (br. s, 1H), 8.36 (s, 1H), 2.72 (s, 3H), 0.53 (s,

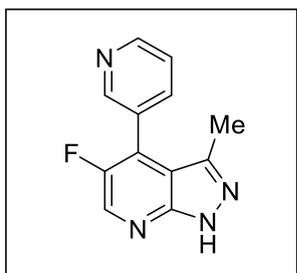
9H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** δ 159.1 (d, *J* = 237.8 Hz, 1C), 149.0, 142.5 (d, *J* =

5.3 Hz, 1C), 138.0 (d, *J* = 39.8 Hz, 1C), 128.2 (d, *J* = 27 Hz, 1C), 117.3 (d, *J* = 9 Hz, 1C),

16.6, 1.7; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm):** δ -122.5; **Mp:** 126 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *v*<sub>max</sub>: 3193,

2938, 1300, 1248, 1220, 985, 840, 803, 758, 717, 634, 588; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for

[M+H]<sup>+</sup>, 224.10138; found, 224.10129



**5-Fluoro-3-methyl-4-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine**

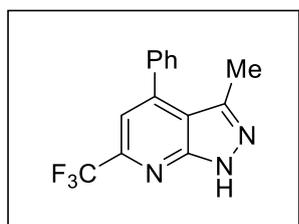
**(94c)**

Prepared according to general procedure G (57 mg, 64% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 12.81 (br. s, 1H), 8.79 (m,

2H), 8.57 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 6 Hz, *J* = 4 Hz, 1H), 2.22

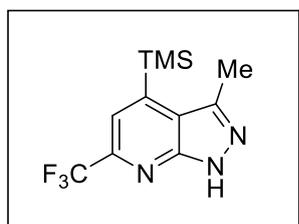
(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm):  $\delta$  151.9 (d,  $J = 244$  Hz, 1C), 150.3, 150.1, 150.1, 142.2 (d,  $J = 6$  Hz, 1C), 138.8 (d,  $J = 32$  Hz, 1C), 137.4 (d,  $J = 1$  Hz, 1C), 126.9 (d,  $J = 16$  Hz, 1C), 126.8, 123.3, 112.8 (d,  $J = 2$  Hz, 1C), 15.0;  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 471 MHz, ppm):  $\delta$  -144.4; **Mp**: 144 °C; **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3144, 2754, 1600, 1420, 1300, 1238, 1026, 975, 918, 798, 768, 731, 712, 681, 628, 619, 600, 476; **HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ) ( $m/z$ ): calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 229.088401; found, 229.089247



**3-Methyl-4-phenyl-6-(trifluoromethyl)-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (94d)**

Prepared according to general procedure G (49 mg, 90% yield).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm):  $\delta$  7.54 (m, 5H), 7.44 (s, 1H), 2.34 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm):  $\delta$  152.5, 148.5, 146.7 (q,  $J = 35$  Hz, 1C), 143.2, 136.6, 129.6, 129.2, 128.7, 122.0 (q,  $J = 273$  Hz, 1C), 114.7, 113.6, 15.6;  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz, ppm):  $\delta$  -66.5; **Mp**: 161 °C; **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3200, 3151, 2936, 1596, 1188, 1145, 1108, 979, 864, 811, 747, 723, 711, 701; **HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ) ( $m/z$ ): calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 278.08996; found, 278.08944

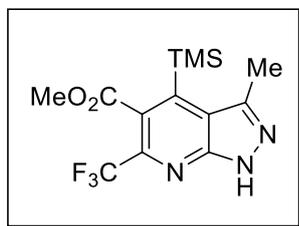


**3-Methyl-6-(trifluoromethyl)-4-(trimethylsilyl)-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (94e)**

Prepared according to general procedure G (74 mg, 81% yield).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta$  7.61 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 0.52 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz, ppm)  $\delta$  150.4, 149.0, 145.1 (q,  $J = 24$  Hz, 1C), 143.3, 122.1 (q,  $J = 273$  Hz, 1C), 120.4, 118.0, 16.0, 0.0;  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 471 MHz, ppm):  $\delta$  -66.5; **Mp**: 169 °C; **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3190, 3069, 2957, 2845, 1595, 1292, 1253, 1187, 1125, 1071, 998, 987, 869,

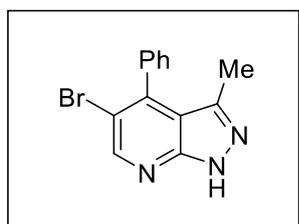
842, 817, 784, 756, 724, 708, 627; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z)**: calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 274.09819; found, 274.09818



**Methyl 3-methyl-6-(trifluoromethyl)-4-(trimethylsilyl)-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxylate (94f)**

Prepared according to general procedure H (30 mg, 81% yield).

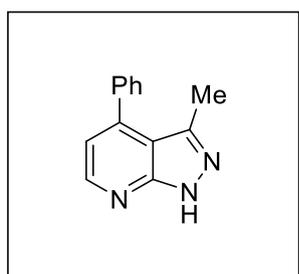
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm)**: δ 3.95 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 0.50 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm)**: δ 168.4, 149.2, 148.6, 143.6, 141.9 (q, *J* = 34 Hz, 1C), 126.7, 121.6 (q, *J* = 274 Hz, 1C), 119.8, 53.1, 17.3, 1.6; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm)**: δ -63.5; **Mp**: 150 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>**: 3187, 3112, 1739, 1252, 1197, 1179, 1139, 1105, 1015, 843, 818, 790, 760; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z)**: calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 332.10366; found, 332.10362



**5-Bromo-3-methyl-4-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (94g)**

Prepared according to general procedure G (68 mg, 81% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)**: δ 8.73 (s, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 2.00 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm)**: δ 151.6, 150.7, 145.6, 142.8, 136.1, 129.0, 128.9, 128.4, 115.2, 113.2, 14.4; **Mp**: 172°C; **IR (cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>**: 3332, 3126, 2920, 1566, 1435, 1286, 1211, 954, 849, 774, 756, 699, 630; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z)**: calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 288.01309; found, 288.01249

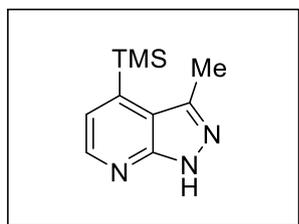


**3-Methyl-4-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (94h)**

Prepared according to general procedure G (24 mg, 27% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm)**: δ 13.31 (br. s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.51 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 2.32 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm)**: δ 153.3, 148.3, 146.5, 142.2, 137.6, 129.1, 128.7, 128.3, 117.0, 112.9, 15.5;

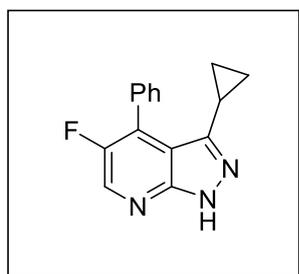
**Mp:** 161 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)**  $\nu_{max}$ : 3147, 1581, 1491, 1443, 1390, 1280, 1176, 1153, 1102, 833, 758, 729, 699, 671, 645, 593; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 2010.10257; found, 210.10307



**3-Methyl-4-(trimethylsilyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (94i)**

Prepared according to general procedure G (84 mg, 93% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):**  $\delta$  8.50 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 0.48 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):**  $\delta$  151.6, 147.1, 146.0, 142.7, 122.4, 118.3, 16.0, 0.1; **Mp:** 83°C; **IR (cm<sup>-1</sup>)**  $\nu_{max}$ : 3194, 3120, 2930, 2890, 1590, 1272, 1252, 971, 843, 819, 754, 695, 633, 584, 518; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 206.1108; found, 206.11089

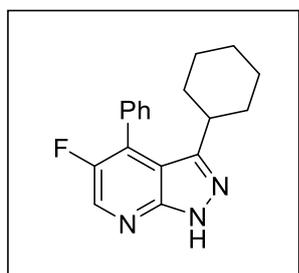


**3-Cyclopropyl-5-fluoro-4-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine**

**(1k)**

Prepared according to general procedure G (60 mg, 83% yield).

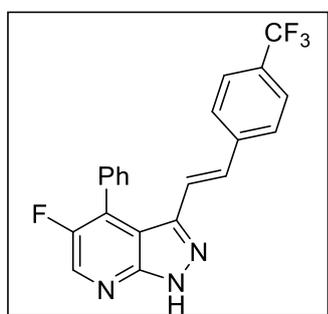
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):**  $\delta$  8.54 (s, 1H), 7.54 (m, 5H), 1.52 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.71 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):**  $\delta$  146.9 (d,  $J$  = 241 Hz, 1C), 145.4, 143.0 (d,  $J$  = 6 Hz, 1C), 133.8 (d,  $J$  = 33 Hz, 1C), 126.3 (d,  $J$  = 16 Hz, 1C), 125.9, 125.3, 124.4, 123.4, 108.8, 4.8, 3.2; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm):**  $\delta$  -149.7; **Mp:** 116 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)**  $\nu_{max}$ : 3160, 3016, 2893, 1592, 1450, 1428, 1287, 1242, 978, 931, 909, 756, 697, 583; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 354.234; found, 354.23363



**3-Cyclohexyl-5-fluoro-4-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (94l)**

Prepared according to general procedure G (82 mg, 87% yield).

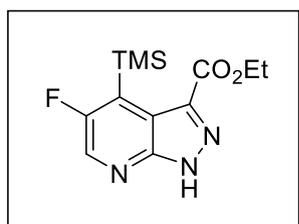
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 8.55 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 7.55-7.44 (m, 3H), 7.34-7.27 (m, 2H), 2.44 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 1.81-1.43 (m, 7H), 1.27-1.13 (m, 1H), 1.06-0.89 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 163.5 (d, *J* = 248 Hz, 1C), 151.8 (d, *J* = 242 Hz, 1C), 151.5 (d, *J* = 52 Hz, 1C), 149.8, 138.4 (d, *J* = 52 Hz, 1C), 131.2 (d, *J* = 8 Hz, 1C), 129.8 (d, *J* = 16 Hz, 1C), 126.9 (d, *J* = 4 Hz, 1C), 115.5 (d, *J* = 22 Hz, 1C), 112.1, 37.4, 32.5, 26.5, 25.9; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -111.8, -144.1; **Mp:** 204°C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3154, 2918, 2854, 3154, 2854, 1460, 1171, 1091, 1049, 947, 908; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 314.146330; found, 314.146333



**(*E*)-5-Fluoro-4-phenyl-3-(4-(trifluoromethyl)styryl)-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (94n)**

Prepared according to general procedure G (35 mg, 75% yield).

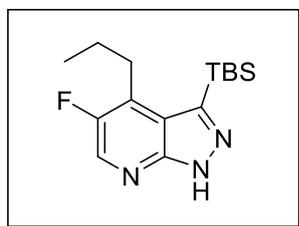
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):** δ 8.58 (s, 1H), 7.61 (m, 7H), 7.24 (m, 2H), 6.75 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 152.3 (d, *J* = 244 Hz, 1C), 149.8, 143.0 (d, *J* = 5 Hz, 1C), 140.1, 139.4 (d, *J* = 32 Hz, 1C), 130.6 (d, *J* = 16 Hz, 1C), 130.4, 130.1, 129.7, 129.6 (q, *J* = 32 Hz, 1C), 129.6, 128.6, 126.6, 125.6 (q, *J* = 4 Hz, 1C), 124.1 (q, *J* = 270 Hz, 1C), 120.5, 112.8; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -62.56, -154.50; **Mp:** 155 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3144, 3035, 2901, 1616, 1517, 1325, 1296, 1166, 1154, 1100, 1066, 823, 758, 744, 700; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 384.11184; found, 384.1113



**ethyl 5-fluoro-4-(trimethylsilyl)-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-3-carboxylate (94o)**

Prepared according to general procedure G (49 mg, 67% yield).

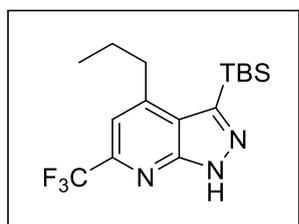
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):** δ 13.04 (br. s, 1H), 8.44 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.51 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 9H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 162.8, 160.9 (d, *J* = 241 Hz, 1C), 148.5, 139.1 (d, *J* = 40 Hz, 1C), 138.5 (d, *J* = 4 Hz, 1C), 130.3 (d, *J* = 29 Hz, 1C), 117.7 (d, *J* = 11 Hz, 1C), 61.7, 12.4, 1.2 (d, *J* = 5 Hz, 1C); **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -116.7; **Mp:** 112 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3198, 2979, 1717, 1439, 1241, 1078, 992, 845, 797, 775, 757, 578; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 282.10686; found, 282.10643



**3-(tert-Butyldimethylsilyl)-5-fluoro-4-propyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (94p)**

Prepared according to general procedure G (142 mg, 73% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):** δ 13.0 (br. s, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.02 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.50 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 154.3 (d, *J* = 240 Hz, 1C), 150.2, 144.9, 137.3 (d, *J* = 32 Hz, 1C), 132.7 (d, *J* = 15 Hz, 1C), 121.4, 29.8, 26.8, 23.3, 17.9, 14.2, -4.0; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -143.7; **Mp:** 124 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3162, 2925, 2853, 1600, 1245, 929, 835, 823, 800, 774, 683, 551, 420, 411; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 294.17963; found, 294.17985

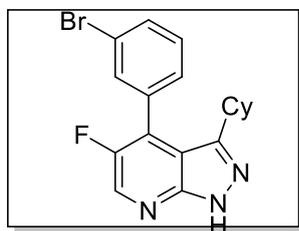


**3-(tert-Butyldimethylsilyl)-4-propyl-6-(trifluoromethyl)-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (94q)**

Prepared according to general procedure G (38 mg, 78% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):** δ 7.37 (s, 1H), 3.11 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.49 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 151.9, 150.1, 146.1 (q, *J* = 34 Hz, 1C), 146.0, 122.7, 121.9 (q, *J* = 273 Hz, 1C), 112.5, 35.8, 26.8, 23.5, 17.9, 14.0, -3.9; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -66.7; **Mp:** 128 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:**

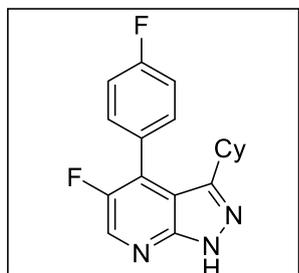
3208, 2928, 2858, 1600, 1269, 1249, 1174, 1133, 835, 822, 803, 793, 776, 766; **HRMS**  
**(ESI<sup>+</sup>) (m/z):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 344.17644; found, 344.17597



**4-(3-Bromophenyl)-3-cyclohexyl-5-fluoro-1H-pyrazolo[3,4-  
b]pyridine (94r)**

Prepared according to general procedure G (98 mg, 88% yield).

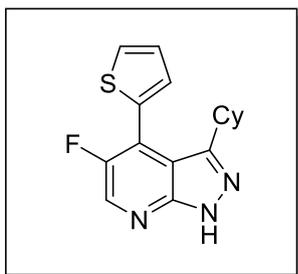
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):** δ 8.53 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.43 (s, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.68 (m, 6H), 1.17 (m, 2H), 0.97 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 151.7 (d, *J* = 242 Hz, 1C), 151.4 (d, *J* = 5 Hz, 1C), 149.7, 138.5 (d, *J* = 32 Hz, 1C), 132.9, 132.3, 132.2, 129.9, 129.0 (d, *J* = 16 Hz, 1C), 128.0, 122.3, 111.8, 37.5, 32.6, 26.6, 25.9; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -150.5; **Mp:** 186 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3160, 2933, 2850, 1590, 1445, 1304, 1295, 1242, 985, 906, 782, 753, 726, 696, 599; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 374.06627; found, 374.06571



**3-cyclohexyl-5-fluoro-4-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-  
b]pyridine (94s)**

Prepared according to general procedure G (82 mg, 74% yield).

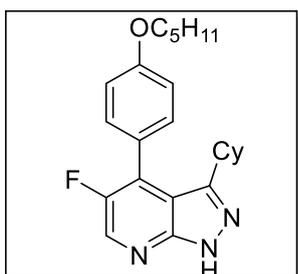
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ: 8.55 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 7.55-7.44 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 2.44 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 1.81-1.43 (m, 7H), 1.27-1.13 (m, 1H), 1.06-0.89 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 163.5 (d, *J* = 248 Hz, 1C), 151.8 (d, *J* = 242 Hz, 1C), 151.5 (d, *J* = 52 Hz, 1C), 149.8, 138.4 (d, *J* = 52 Hz, 1C), 131.2 (d, *J* = 8 Hz, 1C), 129.8 (d, *J* = 16 Hz, 1C), 126.9 (d, *J* = 4 Hz, 1C), 115.5 (d, *J* = 22 Hz, 1C), 112.1, 37.4, 32.5, 26.5, 25.9; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -111.8, -144.1; **Mp:** 204 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3154, 2918, 2854, 3154, 2854, 1460, 1171, 1091, 1049, 947, 908; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 314.146330; found, 314.146333



**3-Cyclohexyl-5-fluoro-4-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-  
b]pyridine (94t)**

Prepared according to general procedure G (137 mg, 99% yield).

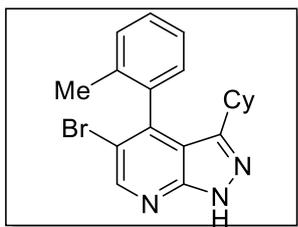
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):**  $\delta$  8.56 (s,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.57 (m, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.09 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):**  $\delta$  152.3 (d,  $J = 243$  Hz, 1C), 151.4 (d,  $J = 5$  Hz, 1C), 149.8, 138.1 (d,  $J = 32$  Hz, 1C), 130.0, 129.7, 128.1, 127.1, 124.2 (d,  $J = 16$  Hz, 1C), 112.5, 37.5, 32.7, 26.6, 26.0; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):**  $\delta$  -140.6; **Mp:** 174°C; **IR (cm<sup>-1</sup>)**  $\nu_{max}$ : 3157, 3069, 2929, 2853, 1301, 1271, 1241, 966, 816, 782, 755, 725, 702; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 302.11217; found, 302.11266



**3-Cyclohexyl-4-(4-(decyloxy)phenyl)-5-fluoro-1H-pyrazolo[3,4-  
b]pyridine (94u)**

Prepared according to general procedure G (126 mg, 63% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):**  $\delta$  8.47 (s, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.06 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.52 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.57 (m, 1H), 1.48 (m, 6H), 1.15 (m, 1H), 0.96 (m, 5H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):**  $\delta$  159.8, 151.8 (d,  $J = 243$  Hz, 1C), 151.5 (d,  $J = 5$  Hz, 1C), 149.9, 138.2 (d,  $J = 33$  Hz, 1C), 131.1 (d,  $J = 16$  Hz, 1C), 130.7, 122.8, 114.4, 112.5, 68.2, 37.3, 32.6, 28.9, 28.2, 26.6, 26.0, 22.5, 14.1; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):**  $\delta$  -144.6; **Mp:** 132 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)**  $\nu_{max}$ : 3157, 2930, 2853, 1297, 1284, 1244, 1173, 975, 908, 826, 789, 754, 589; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 382.22892; found, 382.22929

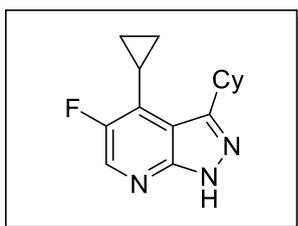


**5-Bromo-3-cyclohexyl-4-(*o*-tolyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine**

**(94v)**

Prepared according to general procedure G (71 mg, 76% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 11.30 (br. s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (tt, *J* = 12 Hz, *J* = 3 Hz, 1H), 1.70-1.35 (m, 7H), 1.21-1.07 (m, 1H), 0.89-0.71 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 151.8, 151.3, 150.6, 145.1, 136.1, 135.5, 130.1, 129.1, 128.2, 125.8, 113.9, 36.9, 33.0, 32.5, 26.5 (d, *J* = 13 Hz, 1C), 25.8, 19.6; **Mp:** 200 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *v*<sub>max</sub>: 3195, 1344, 3024, 2926, 2849, 1588, 1447, 1286, 1208, 1191, 873, 849, 754, 725, 697, 681, 656, 617; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 370.091336; found, 370.090555

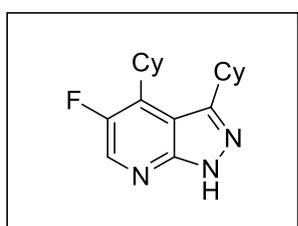


**3-Cyclohexyl-4-cyclopropyl-5-fluoro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine**

**(94w)**

Prepared according to general procedure G (111 mg, 65% yield).

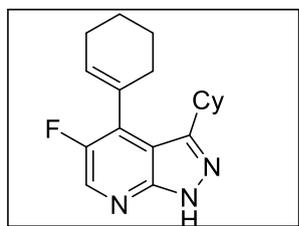
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):** δ 8.30 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.74 (m, 3H), 1.41 (m, 3H), 1.20 (m, 4H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 152.6 (d, *J* = 241 Hz, 1C), 151.6 (d, *J* = 5 Hz, 1C), 149.6, 138.7 (d, *J* = 33 Hz, 1C), 132.7 (d, *J* = 10 Hz, 1C), 114.1, 38.6, 33.1, 36.9, 26.1, 9.1, 8.1 (d, *J* = 6 Hz, 1C); **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -144.2; **Mp:** 123 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *v*<sub>max</sub>: 3208, 3144, 3093, 3024, 2923, 2845, 1601, 1308, 1234, 956, 891, 874, 803, 780, 754; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 260.15575; found, 260.15589



**3,4-dicyclohexyl-5-fluoro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (94x)**

Prepared according to general procedure G (112 mg, 64% yield).

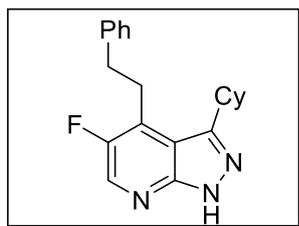
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm)** δ: 8.56 (s, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.57 (m, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.09 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm)** δ: 152.3 (d, *J* = 243 Hz, 1C), 151.4 (d, *J* = 5 Hz, 1C), 149.8, 138.1 (d, *J* = 32 Hz, 1C), 130.0, 129.7, 128.1, 127.1, 124.2 (d, *J* = 16 Hz, 1C), 112.5, 37.5, 32.7, 26.6, 26.0; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm)** δ: -140.6; **Mp**: 174 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *v*<sub>max</sub>: 3157, 3069, 2929, 2853, 1301, 1271, 1241, 966, 816, 782, 755, 725, 702; **HRMS ESI (m/z)**: calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 302.11217; found, 302.11266



**4-(Cyclohex-1-en-1-yl)-3-cyclohexyl-5-fluoro-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (94y)**

Prepared according to general procedure G (77 mg, 84% yield).

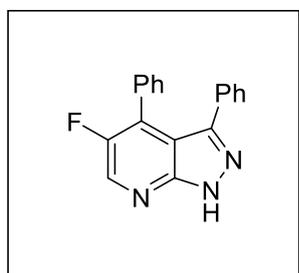
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm)**: δ 8.40 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.03 (tt, *J* = 12 Hz, *J* = 4 Hz, 1H), 2.55-1.57 (m, 15H), 1.34 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm)**: δ 151.9 (d, *J* = 240 Hz, 1C), 151.4 (d, *J* = 5 Hz, 1C), 150.0, 137.9 (d, *J* = 32 Hz, 1C), 133.5 (d, *J* = 17 Hz, 1C), 129.9, 129.4, 112.0, 37.7, 32.8, 29.1 (d, *J* = 1 Hz, 1C), 27.1, 26.2, 25.4, 22.7, 21.8; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm)**: δ -143.8; **Mp**: 170 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *v*<sub>max</sub>: 3157, 2931, 2853, 1596, 1446, 1314, 1293, 127, 1263, 1236, 1161, 952, 894, 784, 753, 717, 604; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z)**: calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 300.187052; found, 300.187081



**3-Cyclohexyl-5-fluoro-4-phenethyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (94z)**

Prepared according to general procedure G (73 mg, 66% yield).

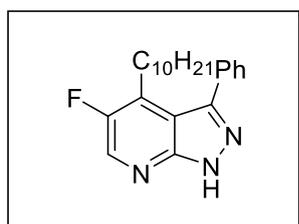
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 11.55 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.41-7.19 (m, 5H), 3.33 (m, 2H); 3.03 (m, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.77 (m, 3H), 1.42 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 153.8 (d, *J* = 240 Hz, 1C), 151.3 (d, *J* = 5 Hz, 1C), 149.7, 140.6, 138.0 (d, *J* = 32 Hz, 1C), 131.1 (d, *J* = 16 Hz, 1C), 128.7, 128.4, 126.6, 112.6 (d, *J* = 4 Hz, 1C), 38.3, 36.5, 33.1, 28.3, 26.8, 26.1; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -145.6; **Mp:** 194 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *v*<sub>max</sub>: 3155, 2914, 2848, 1606, 1459, 1318, 749, 699; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 324.187052; found, 324.186625



**5-Fluoro-3,4-diphenyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (94aa)**

Prepared according to general procedure G (44 mg, 80% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 8.64 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.20 (m, 5H), 7.09 (m, 4H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 152.2 (d, *J* = 243 Hz, 1C), 150.1, 147.0, 139.2 (d, *J* = 33 Hz, 1C), 132.5, 131.3 (d, *J* = 15 Hz, 1C), 130.2, 130.0, 129.2, 129.0, 128.1, 128.0, 127.8, 112.0; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz, ppm):** δ -143.1; **Mp:** 143 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *v*<sub>max</sub>: 3153, 1601, 1247, 902, 804, 752, 713, 693, 670, 630, 594, 529; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 290.1088; found, 290.10843

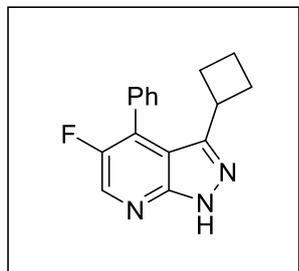


**4-Decyl-5-fluoro-3-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (94ab)**

Prepared according to general procedure G (64 mg, 87% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):** δ 12.50 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 2.79 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 1.36-1.06 (br. m, 16H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 153.7 (d, *J* = 240 Hz, 1C), 149.73, 146.6 (d, *J* = 5 Hz, 1C), 138.4 (d, *J* = 33 Hz, 1C), 133.9, 133.2 (d, *J* = 16 Hz, 1C), 129.6, 128.7, 128.4, 113.4 (d, *J* = 5 Hz, 1C), 31.9, 29.9, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 25.2, 22.7, 14.1; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -144.1; **Mp:** 73 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *v*<sub>max</sub>: 3152, 2918, 2849,

1718, 1320, 1240, 1077, 927, 817, 794, 763, 699; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 354.234; found, 354.23363

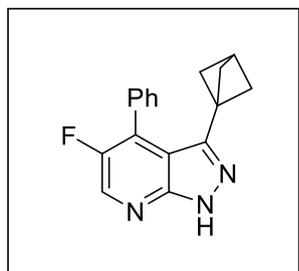


**3-Cyclobutyl-5-fluoro-4-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine**

**(94ac)**

Prepared according to general procedure G (60 mg, 94% yield).

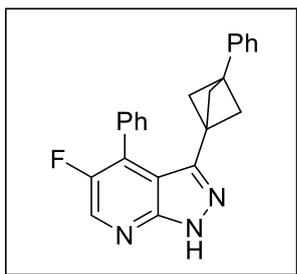
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):** δ 8.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.47 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.81 (m, 4H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 151.7 (d, *J* = 241.8 Hz, 1C), 150.3, 149.8 (d, *J* = 5.4 Hz, 1C), 138.4 (d, *J* = 32.3 Hz, 1C), 131.1, 131.0 (d, *J* = 15.6 Hz, 1C), 129.5, 129.2, 128.3, 112.4, 34.2, 27.6, 18.3; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -144.6; **Mp:** 125 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3144, 2938, 1519, 1443, 1301, 1285, 1240, 1189, 975, 896, 795, 753, 723, 697, 647, 586, 475; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 268.12445; found, 268.12437



**3-(Bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-5-fluoro-4-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (94ad)**

Prepared according to general procedure G (78 mg, 86% yield).

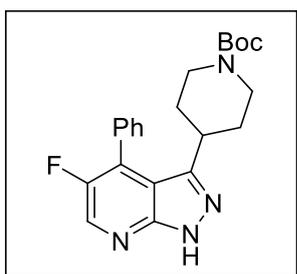
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 8.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 2.25 (s, 1H), 1.72 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 152.2 (d, *J* = 241.1 Hz, 1C), 150.0, 149.9 (d, *J* = 5.3 Hz, 1C), 138.3 (d, *J* = 32.3 Hz, 1C), 132.4, 131.2 (d, *J* = 17.1 Hz, 1C), 129.5, 129.2, 128.5, 113.4, 52.4, 41.9, 28.7; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -142.1; **Mp:** 191 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>) *v*<sub>max</sub>:** 3143, 2971, 2873, 1310, 1282, 1254, 1240, 1207, 1200, 977, 909, 891, 790, 753, 700, 655, 595, 498; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (m/z):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 280.12445; found, 280.12474



**5-Fluoro-4-phenyl-3-(3-phenylbicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (94ae)**

Prepared according to general procedure G (113 mg, 89% yield).

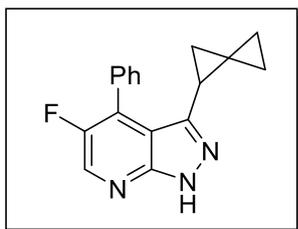
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):** δ 13.10 (s br., 1H), 8.62 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 2.05 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 152.3 (d, *J* = 241.0 Hz, 1C), 150.1, 145.4, 140.7, 138.4 (d, *J* = 32.4 Hz, 1C), 132.5, 131.3 (d, *J* = 16.8 Hz, 1C), 129.6, 129.4, 128.6, 128.1, 126.5, 126.0, 113.8, 54.3, 42.6, 36.1; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -142.0; **Mp:** 211 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *v*<sub>max</sub>: 3154, 2975, 2871, 1443, 1288, 1252, 1191, 978, 908, 883, 796, 754, 746, 696, 682, 654, 594, 516; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 356.15575; found, 356.1553



**tert-Butyl 4-(5-fluoro-4-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl)piperidine-1-carboxylate (94af)**

Prepared according to general procedure G (47 mg, 70% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 8.57 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 4.02 (br. s, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.36 (br. s, 2H); 1.60 (m, 4H), 1.44 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm):** δ 154.8, 151.8 (d, *J* = 242.0 Hz, 1C), 149.8, 149.5 (d, *J* = 5.5 Hz, 1C), 138.6 (d, *J* = 32.2 Hz, 1C), 131.0, 130.6 (d, *J* = 16.6 Hz, 1C), 129.4, 129.3, 128.5, 112.2, 79.4, 43.9, 35.7, 31.3, 28.5; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -143.7; **Mp:** 117 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *v*<sub>max</sub>: 3136, 2770, 1671, 1448, 1425, 1364, 1310, 1232, 1164, 1123, 975, 913, 755, 730, 701, 587; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+Na]<sup>+</sup>, 419.1854; found, 419.1825



**5-Fluoro-4-phenyl-3-(spiro[2.2]pentan-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (94ag)**

Prepared according to general procedure G (57 mg, 74% yield).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):** δ 8.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (m, 5H), 2.00 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.61 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.23 (dd, *J* = 8.00 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 0.65 (m, 2H), 0.46 (m, 1H), 0.21 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 151.6 (d, *J* = 242.3 Hz, 1C), 150.0, 146.8 (d, *J* = 5.4 Hz, 1C), 138.7 (d, *J* = 32.1 Hz, 1C), 130.6 (d, *J* = 15.6 Hz, 1C), 130.5, 129.9, 129.1, 128.3, 113.7, 17.9, 16.3, 12.7, 6.2, .5.6; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -144.8; **Mp:** 117 °C; **IR (cm<sup>-1</sup>)** *v*<sub>max</sub>: 3387, 2895, 1675, 1605, 1332, 1302, 1278, 1243, 989, 917, 884, 810, 793, 760, 724, 699, 654, 584, 549; **HRMS (ESI<sup>+</sup>) (*m/z*):** calcd for [M+H]<sup>+</sup>, 280.1245; found, 280.1251

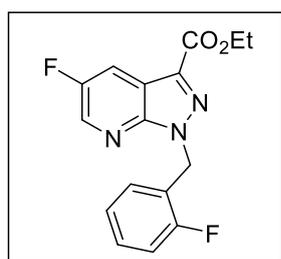
V.2.6. One-pot procedure for hydrazone formation and Diels-Alder sequence

The desired hydrazine (1.10 equiv.) was dissolved in THF (0.55 M), under nitrogen, in a flask equipped with a condenser. The appropriate ynone (1.00 equiv.) and TFA (20 mol%) were then successively added to the solution. After 20 min at 60 °C, TLC and/or <sup>1</sup>H NMR analysis of an aliquot demonstrated the total consumption of the starting materials. 3-Pentanone (3.00 equiv.) and TFAA (3.00 equiv.) were then added and the reaction mixture was stirred at 60 °C for 1 h. After complete consumption of the trifluoroacylated hydrazone, the solution was cooled to room temperature, diluted with EtOAc and washed twice with an aqueous saturated solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated under vacuum. The crude residue was purified by chromatography on silica gel to offer the desired 7-*aza*-indazole.

V.2.7. Synthesis of Vericiguat intermediate 198

To a solution of 5-fluoro-2-hydrazinylpyrimidine (500 mg, 3.90 mmol, 1.10 equiv.) in THF (0.55 M) were added ethyl 2-oxo-4-(trimethylsilyl)but-3-ynoate (704 mg, 3.55 mmol, 1.00 equiv.) and a catalytic amount of TFA (0.05 mL, 0.71 mmol, 0.20 equiv.) under nitrogen. The reaction mixture was warmed to 60 °C for 20 min at which point TLC and <sup>1</sup>H NMR analysis

of an aliquot demonstrated the total consumption of the starting materials. 3-Pentanone (1.12 mL, 10.64 mmol, 3.00 equiv.) and TFAA (1.48 mL, 10.64 mmol, 3.00 equiv.) were then added dropwise and stirring was continued for 1h. TLC and <sup>1</sup>H NMR demonstrated the total consumption of the trifluoroacetylated hydrazone previously formed. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with EtOAc and washed twice with an aqueous saturated solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent evaporated under vacuum. The crude residue was directly engaged in the desilylation step. To a 0 °C solution of the crude residue in THF (0.25 M) under nitrogen was added dropwise TBAF (3.55 mL, 1 M in THF, 3.55 mmol, 1.10 equiv.). After 2 hours, TLC showed total conversion of the intermediate. The mixture was diluted with EtOAc and washed with water. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent evaporated under vacuum. The crude residue was directly engaged in the protection step. To a solution of the residue in DMF (0.22 M) at room temperature was added cesium carbonate (873 mg, 4.05 mmol, 1.10 equiv.) followed by 1-(bromomethyl)-2-fluorobenzene (0.49 mL, 4.05 mmol, 1.10 equiv.). After 1 h, the solution was dissolved with EtOAc and washed with water. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated under vacuum. The crude product was analyzed by <sup>1</sup>H NMR and consisted of a clean mixture of two isomers resulting from the *N*-benzylation reaction (N1/N2 = 60:40). After purification on silica gel chromatography, ethyl 5-fluoro-1-(2-fluorobenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-3-carboxylate (494.2 mg) and ethyl 5-fluoro-2-(2-fluorobenzyl)-2*H*-indazole-3-carboxylate (330.5 mg) were isolated as colorless oils (67% combined yield).



**Ethyl 5-fluoro-1-(2-fluorobenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-3-carboxylate (198)**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm): δ 8.42 (q, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.09-7.06 (m,

1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 5.81 (s, 2H), 4.46 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); These data are in agreement with the reported <sup>1</sup>H NMR for this compound.<sup>113</sup>

<sup>113</sup> Follmann, M.; Ackerstaff, J.; Redlich, G.; Wunder, F.; Lang, D.; Kern, A.; Fey, P.; Griebenow, N.; Kroh, W.; Becker-Pelster, E.-M.; Kretschmer, A.; Geiss, V.; Li, V.; Straub, A.; Mittendorf, J.; Jautelat, R.; Schirok, H.; Schlemmer, K.-H.; Lustig, K.; Gerisch, M.; Knorr, A.; Tinel, H.; Mondritzki, T.; Trübel, H.; Sandner, P.; Stasch, J.-P. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 5146.

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 161.6, 160.3 (d, *J* = 248.2 Hz, 1C), 156.5 (d, *J* = 250.1 Hz, 1C), 147.9, 139.8 (d, *J* = 38.3 Hz, 1C), 134.5 (d, *J* = 6.5 Hz, 1C), 129.8 (d, *J* = 10.1 Hz, 1C), 129.8 (d, *J* = 4.3 Hz, 1C), 124.2 (d, *J* = 4.5 Hz, 1C), 122.9 (d, *J* = 18.1 Hz, 1C), 115.5 (d, *J* = 26.8 Hz, 1C), 115.5, 115.5 (d, *J* = 26.3 Hz, 1C), 61.4, 45.3 (d, *J* = 6.0 Hz, 1C), 14.4; **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 471 MHz, ppm):** δ -117.8, -133.6;

## CONCLUSION GENERALE

Ces travaux de thèse ont porté sur l'étude des séquences domino *ihDA/rDA* utilisant des pyrimidines comme aza-diène pauvre en électron. Cette séquence a été envisagée et étudiée dans le cadre de la synthèse des 4-azaindolines et des 7-azaindazoles.

Dans le cas de la synthèse des 4-azaindolines il n'a pas été possible de réaliser l'étude de la séquence. Les difficultés rencontrées dans la synthèse du substrat de pré cyclisation ont conduit à une réorientation du projet vers les 7-azaindazoles. Toutefois le travail effectué a permis de rapporter la première synthèse de *N*-vinylynamide par couplage au cuivre, un intermédiaire clé dans la synthèse envisagée des 4-azaindolines.

L'étude de la séquence domino *ihDA/rDA* s'est révélée plus satisfaisante dans le cadre de la synthèse des 7-azaindazoles. Une route simple et efficace menant à ces hétérocycles a été réalisée à partir de 2-chloropyrimidines et d'ynones. À partir des hydrazones correspondantes, il a été possible de synthétiser les 7-azaindazoles en utilisant une activation originale du substrat de départ par le TFAA. Trente-quatre 7-azaindazoles originaux ont ainsi été synthétisés et caractérisés. À notre connaissance il s'agit de la réaction la plus efficace utilisant une pyrimidine en réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse. Une étude computationnelle a permis de souligner l'importance centrale du groupement trifluoroacétate dans le processus réactionnel, indiquant une diminution significative de l'énergie d'activation de la première réaction de Diels-Alder. Un suivi cinétique réalisé à température ambiante a permis de déterminer un ordre 1 à la réaction et de démontrer que la réaction limitante est la première réaction de cycloaddition. Une nouvelle optimisation des conditions réactionnelles a permis de réaliser successivement les réactions de condensation de cycloaddition à partir de la 2-pyrimidinylhydrazine et de l'ynone, ceci dans le but de réaliser la transformation à grande échelle. Enfin la méthodologie a été appliquée à la synthèse d'un intermédiaire clé menant au Vericiguat, une molécule développée par Bayer actuellement en phase clinique III.

# Etude de la réactivité des pyrimidines dans des réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse

## Résumé

La séquence *ihDA/rDA* est une transformation d'intérêt en synthèse organique en raison de la complexité structurelle à laquelle elle donne accès facilement. A ce jour l'utilisation des pyrimidines dans de telles séquences est encore peu explorée en raison de leur faible réactivité. Dans ce manuscrit sont décrites deux stratégies impliquant des pyrimidines dans une séquence *ihDA/rDA* pour la synthèse de 4-azaindolines et de 7-azaindazoles.

Dans le cadre de la synthèse des 4-azaindolines, les travaux rapportés se concentrent sur la synthèse d'une série d'intermédiaires clés de la synthèse des 4-azaindolines, les *N*-vinylnamides.

Dans le cadre des 7-azaindazoles, une synthèse en 3 à 5 étapes de l'hétérocycle est rapportée utilisant la séquence *ihDA/rDA* comme étape clé. 30 exemples sont illustrés, ainsi que les résultats faisant suite à un suivi de réactivité, une étude théorique, une montée en échelle et enfin une application concrète de cette nouvelle méthodologie par application sur un composé bioactif connu.

Mots-clés : demande électronique inverse; Diels-Alder; 7-azaindoline; *N*-vinylnamide; 7-azaindazole

## Résumé en anglais

*ihDA/rDA* sequence is a very useful transformation for organic synthesis, allowing an easy access to hetero polycyclic structures. Pyridimines reactivity has been under-investigated due to their low reactivity in such sequence. In this manuscript are described two strategies using them in *ihDA/rDA* sequence for the synthesis of 4-azaindolines and 7-azaindazoles.

For the 4-azaindolines, the results reported are focused on the synthesis of key intermediates of the synthesis, *N*-vinylnamides.

For the 7-azaindazoles, a short and efficient synthesis has been developed using the *ihDA/rDA* sequence as a key step. 30 molecules had been made that way, followed by a reactivity study, a theoretical study, a scale-up perspective and finally an application of our new methodology on a bioactive compound.

Key-words: inverse electronic demand; Diels-Alder; 7-azaindoline; *N*-vinylnamide; 7-azaindazole