



HAL
open science

Synthesis and functionalization of 5-5 polynitrogenated bicycles : pyrazolo [3,4-d]thiazoles and pyrazolo[3,4-c]pyrazoles

Nicu-Cosmin Ostache

► **To cite this version:**

Nicu-Cosmin Ostache. Synthesis and functionalization of 5-5 polynitrogenated bicycles : pyrazolo [3,4-d]thiazoles and pyrazolo[3,4-c]pyrazoles. Other. Université d'Orléans; Universitatea Vasile Alecsandri din Bacău (România), 2019. English. NNT : 2019ORLE3015 . tel-03191648

HAL Id: tel-03191648

<https://theses.hal.science/tel-03191648>

Submitted on 7 Apr 2021

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 SANTE, SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT

**Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) / Centre de Chimie Appliquée
et Génie des Procédés (CAIP)**

THÈSE EN COTUTELLE INTERNATIONALE présentée par :

Nicu-Cosmin OSTACHE

Soutenue le : 4 Avril 2019

pour obtenir le grade de :

**Docteur de l'Université d'Orléans
et de l'Université « Vasile Alecsandri » de Bacău**

Discipline : Chimie Organique

**Synthèse et fonctionnalisation de bicycles 5:5 polyazotés :
pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles et pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles**

THÈSE dirigée par :

Mme. Adriana-Luminița FÎNARU

M. Franck SUZENET

M. Gérard GUILLAUMET

Professeur, Université « Vasile Alecsandri » de Bacău

Professeur, Université d'Orléans

Professeur émérite, Université d'Orléans

RAPPORTEURS :

Mme. Mihaela GULEA

M. Ion GROSU

D.R. CNRS, Université de Strasbourg

Professeur, Université Babeș-Bolyai de Cluj-Napoca

JURY :

Mme. Adriana-Luminița FÎNARU

M. Ion GROSU

M. Gérard GUILLAUMET

Mme. Mihaela GULEA

Mme. Liane Gloria Raluca STAN

M. Franck SUZENET

Professeur, Université « Vasile Alecsandri » de Bacău

Professeur, Université Babeș-Bolyai de Cluj-Napoca

Professeur émérite, Université d'Orléans

D.R. CNRS, Université de Strasbourg

Professeur, Université Polytechnique de Bucarest

Professeur, Université d'Orléans

Remerciements

Les travaux décrits dans ce manuscrit de thèse ont été réalisés (en co-tutelle) au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) à l'Université d'Orléans, sous la direction du Professeur Franck Suzenet, et au centre de Chimie Appliquée et Génie des Procédés (CAIP) du Professeur Adriana-Luminița Fînaru de l'Université « Vasile Alecsandri » de Bacău (Roumanie) et co-dirigés par le Professeur Gérard Guillaumet. L'activité a été également supervisée par le Docteur Marie-Aude Hiebel et par le collectif universitaire de Bacău formé par : Docteur Irina-Claudia Grig Alexa, Docteur Oana-Irina Patriciu et Docteur Elena-Mirela Suceveanu.

Je tiens à remercier profondément le Professeur Adriana-Luminița Fînaru et le Professeur Franck Suzenet, directeurs de ma thèse pour la confiance dont ils ont fait preuve à mon égard en me proposant ce sujet. Je les remercie infiniment pour leur soutien, leur enthousiasme et leur conseils éclairés que j'ai eu l'opportunité de recevoir pendant les trois années de thèse.

Je tiens également à remercier vivement le Professeur Gérard Guillaumet, co-directeur de ma thèse, pour sa très grande disponibilité, sa bonne humeur, ses « impulses » – quand la chimie n'avancait pas – mais surtout pour la rigueur scientifique que j'ai eu la chance d'acquérir à ses côtés suite à nos très fréquentes réunions.

Je suis reconnaissant à Madame Mihaela Gulea, Directeur de recherche au CNRS à l'Université de Strasbourg, à Madame Liane Gloria Raluca Stan, Professeur à l'Université Polytechnique de Bucharest et à Monsieur Ion Grosu, Professeur à l'Université Babes-Bolyai de Cluj-Napoca, pour l'intérêt qu'ils ont montré pour ce travail et l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de le juger.

Mes remerciements vont aussi vers mes encadrants de thèse Docteur Marie-Aude Hiebel, Docteur Irina-Claudia Grig Alexa, Docteur Oana-Irina Patriciu et Docteur Elena-Mirela Suceveanu pour leur support, leur patience et pour leurs encouragements permanents.

Je remercie chaleureusement les collègues actuels et anciens de l'équipe CHeMBioLITE : Dr. Doina S., Dr. Célia S., Dr. Floris B., Dr. Nicolas C., Dr. Régis D., Dr. Fanny M., Dr. Jabrane J., Dr. Mohammed N., Dr. Zahira T., Dr. Mohammed L., Matthieu D., Vincent G., Khadija G., Marie G., Cécile C., Soukaina F., Abdelmoula E. A. et

Kamal J. pour les discussion scientifiques et les bons moment passés ensemble tant au laboratoire qu'en dehors de l'Université.

Je remercie sincèrement les stagiaires de l'équipe que j'ai eu l'opportunité d'encadrer et/ou de rencontrer pendant ces trois années : Magda Z., Diana V., Magda K., Laura L., Mohamed D. et Anna K. pour leur effort et leur investissement dans mes travaux de thèse et ceux du laboratoire.

Merci aux collègues de l'Institut : Dr. Loïc H., Dr. Maxime B., Dr. Sylvain B.; Dr. Giuliano C., Dr. Grégory J., Dr. Ghazi A., Alexandru S., Dr. Sandra C., Dr. Iryna D., Joana S. C., Aga Ž., Abdelaziz E. et Thomas L. ainsi qu'au personnel de l'ICOA avec qui j'ai eu l'ocassion d'avoir d'agréables discussions.

Je tiens à remercier ceux qui oeuvrent au quotidien pour nous permettre de travailler dans les meilleures conditions possibles en particulier Marie-Madeleine, Sophie, Christophe, Stéphane et Alain-Michel.

Ma profonde gratitude est exprimée vers ceux très proches qui m'ont accompagné pendant mon aventure et surtout qui ont rendu mon séjour inoubliable et m'ont supporté au quotidien : Dr. Doina S., Dr. Floris B., Matthieu D., Vincent G., Khadija G. et Dr. Loïc H. Je leur suis entièrement reconnaissant ! Vous allez me manquer !

Enfin, je remercie de tout mon cœur toute ma famille et plus particulièrement mes parents, mes sœurs et mon frère pour m'avoir soutenue pendant toutes mes études ! Une pensée va dernièrement à mes amis les plus proches pour leur soutien moral et pour avoir cru en moi !

Abréviations

Ac	Acétyle
APTS	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique
Ar	Aryle
BINAP	2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
BODIPY	Bore-dipyrométhène (4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène)
br	Broad (RMN)
CAN	Ceric Ammonium Nitrate
cat.	Catalyseur ou catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
CMD	Concerted Metalation-Deprotonation
<i>coll.</i>	Collaborateurs
C _q	Carbone quaternaire
CuMeSal	3-Méthylsalicylate de cuivre (I)
CuTC	Thiophène-2-carboxylate de cuivre (I)
Cy	Cyclohexyle
d	Doublet (RMN)
dba	1,3-Dibenzylidèneacétone
dd	Doublet de doublet (RMN)
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DCU	Dicyclohexylurée
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DMADMF	Diméthylacétal du <i>N,N</i> -diméthylformamide
DMEDA	<i>N,N'</i> -Diméthyléthylènediamine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPBP	2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényl
DPEphos	Bis[(2-diphénylphosphino)phényl]éther
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
EDCI	1-Éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
eq.	Équivalent molaire
ESI	Electrospray Ionization
GEA	Groupement électro-attracteur
GED	Groupement électro-donneur
GFP	Green fluorescent proteine
GP	Groupe protecteur
h	Heures
HATU	Hexafluorophosphate de (diméthylamino)- <i>N,N</i> -diméthyl(3 <i>H</i> -[1,2,3]triazolo[4,5- <i>b</i>]pyridin-3-yloxy)méthaniminium
Het	Hétéro
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HOBt	Hydroxybenzotriazole
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry

Hz	Hertz
IC	Ion Chromatography
IR	Infra-rouge
j	Jours
<i>J</i>	Constante de couplage
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
m	Multiplet (RMN)
min.	Minutes
MO	Micro-ondes
M.p.	Melting point
MS	Mass Spectrometry
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
n.d.	Non déterminé
NMM	<i>N</i> -Méthylmorpholine
NMP	<i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
OLED	Organic Light-Emitting Diode
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program
PCC	Chlorochromate de pyridinium
P.D.	Produit de départ
PE	Petroleum ether
PF	Protéines fluorescentes
Ph	Phényle
Piv	Pivalyle
PMB	<i>p</i> -Méthoxybenzyle
ppm	Partie par million (RMN)
Py	Pyridine
q	Quadruplet (RMN)
QD	Quantum dots
rac	Racémique
Rdt.	Rendement
R _f	Rapport frontal
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
R-X	Rayons X
S _E Ar	Substitution électrophile aromatique
S _N Ar	Substitution nucléophile aromatique
SEM	2-(Triméthylsilyl)éthoxyméthyle
S.P.	Sous-produit
SSTR5	Récepteur somatostatine de sous-type 5
t	Triplet (RMN)
T.a. ou t.a.	Température ambiante
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyle
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
Temp.	Température
Tf	Triflate (trifluorométhylsulfonate)
TFA	Acide trifluoroacétique
TFP	Tri-(2-furyl)-phosphine
THF	Tétrahydrofurane
TLC	Thin layer chromatography
Tol	Tolyle

UV	Ultraviolet
VIS	Visible
W	Watt
wt%	Pourcentage massique
Xantphos	4,5-Bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène
YFP	Yellow fluorescent proteine

Note :

Les composés décrits dans la littérature (numérotés **LX**) et les produits synthétisés (numérotés **X**) sont incrémentés indépendamment les uns des autres.

Sommaire

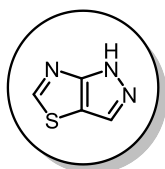
Introduction générale.....	11
Partie I – Les pyrazolo[3,4- <i>d</i>]thiazoles.....	13
Introduction.....	14
Chapitre 1 : Rappels bibliographiques sur les pyrazoles[3,4- <i>d</i>]thiazoles.....	15
A. Principales voies d'accès aux pyrazolo[3,4- <i>d</i>]thiazoles.....	15
A. 1. Synthèse à partir du noyau thiazole.....	15
A. 2. Synthèse à partir du noyau pyrazole.....	20
B. Stratégies de fonctionnalisation existantes.....	26
C. Applications des pyrazolo[3,4- <i>d</i>]thiazoles.....	30
Conclusion.....	34
Chapitre 2. Synthèse et fonctionnalisation du noyau pyrazolo[3,4- <i>d</i>]thiazole.....	36
A. Objectifs et stratégie.....	36
B. Etape de condensation.....	37
B. 1. Optimisation de l'étape de condensation.....	38
B. 2. Généralisation aux autres hydrazines.....	39
C. Etape de cyclisation.....	40
C. 1. Optimisation du couplage de Buchwald-Hartwig.....	40
C. 2. Optimisation de la réaction de condensation d'Ullmann.....	44
C. 3. Généralisation à d'autres hydrazones.....	47
D. Procédé monotope pour synthétiser le noyau pyrazolo[3,4- <i>d</i>]thiazole.....	48
E. Etape de couplage de Liebeskind-Srogl.....	49
E. 1. Optimisation au départ du 3-méthyl-5-méthylthio-1-phényl-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]thiazole.....	51
E. 2. Extension à d'autres acides boroniques.....	52
E. 3. Etude de l'effet électronique sur le couplage de Liebeskind-Srogl.....	53
Conclusions et perspectives.....	54
Partie II – Les pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyrazoles.....	60
Introduction.....	61
Chapitre 1 : Rappels bibliographiques sur les pyrazoles[3,4- <i>c</i>]pyrazoles.....	62
A. Principales voies d'accès aux pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyrazoles.....	62
A. 1. Synthèse de pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyrazoles <i>via</i> le réarrangement hétérocyclique mononucléaire.....	62
A. 2. Synthèse de pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyrazoles <i>via</i> l'annélation avec des dérivés aminés.....	64
A. 2. 1. Synthèse de pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyrazoles au départ de 5-chloro-4-acylpyrazoles.....	64
A. 2. 2. Synthèse de pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyrazoles au départ de 5-amino-4-cyanopyrazoles.....	65
A. 2. 3. Synthèse de pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyrazoles au départ de 4-arylidènepyrazol-5-ones.....	66
A. 2. 4. Synthèse de pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyrazoles au départ de 5-(oxo)thio-4-acylpyrazoles.....	68
A. 2. 5. Synthèse de pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyrazoles au départ de 5-chloro-4-cyanopyrazoles.....	70
A. 2. 6. Synthèse de pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyrazoles au départ d'autres pyrazoles fonctionnalisés ou par formation simultanée du bicycle.....	71
B. Stratégies de fonctionnalisation existantes.....	75
C. Applications des pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyrazoles.....	77
Conclusion.....	79
Chapitre 2 : Synthèse et fonctionnalisation du noyau pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyrazole.....	82
A. Objectifs et stratégie.....	82
B. Synthèse du précurseur.....	83

B.1. Synthèse à partir du trans-3-méthoxyacrylate de méthyle	84
B.2. Synthèse à partir du 5-amino-1-méthyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxylate d'éthyle	84
B.3. Optimisation au départ du 5-bromo-1-méthyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carbaldéhyde	85
B.4. Extension aux autres hydrazines	87
C. Fonctionnalisation du noyau pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyrazole	88
C.1. Objectifs et stratégie	88
C.2. Modulation <i>via</i> une séquence de C-H arylation	89
C.3. Par halogénéation – Optimisation et préparation des composés monohalogénés	95
C.4. Par couplage de Suzuki–Miyaura – Optimisation et préparation	98
Conclusions et perspectives	104
Partie III – Synthèse de nouveaux fluorophores triazapentaléniques possédant comme motif de base le noyau pyrazolo[3,4- <i>d</i>]thiazole.....	109
Notions introductives concernant la fluorescence	109
Catégories représentatives de fluorophores	117
Synthèse et évaluation de fluorophores à base du motif pyrazolo[3,4- <i>d</i>]thiazole	126
Conclusions et perspectives.....	135
Conclusions générales	137
Partie expérimentale	140
I. General methods	142
II. Compounds of part I	145
II. A. Products described in the literature	145
II. B. General protocols for the synthesis of the molecules of part I	148
General protocol A: Synthesis of hydrazones (4a-h)	148
General protocol B: Preparation of 1-aryl-3-methyl-5-(methylthio)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]thiazoles (5a-h)	148
General protocol C: “One-pot” cyclisation reaction.....	149
General protocol D: The Liebeskind-Srogl cross coupling reaction.....	149
II. C. Synthesis and characterization of compounds 4a-h – 7a-l	150
III. Compounds of part II.....	179
III.A. Compounds described in the literature	179
III.B. General protocols for the synthesis of the molecules of part II.....	183
General protocol E: Synthesis of 1-methyl-6-aryl-pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyrazole 13a-i	183
General protocol F: Bromination of 1-methyl-6-aryl-pyrazolo[3,4- <i>c</i>]pyrazoles	183
General protocol G: The Suzuki – Miyaura cross coupling reaction.....	184
III.C. Synthesis and characterization of compounds 13a-i – 15a-r	185
IV. Compounds of part III	217
IV. A. Products described in the literature.....	217
IV. B. General protocols for the synthesis of the molecules of part III	220
General protocol H: <i>N</i> -1 pyrazolo[3,4- <i>d</i>]thiazoles deprotection.....	220
General protocol I: Nucleophilic aromatic substitution and thermolyse.....	220
IV. C. Synthesis and characterization of compounds 24 – 34	221
Bibliographie	230

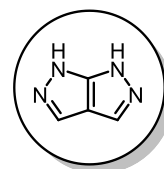
Introduction générale

Les charpentes hétérocycliques azotées sont des entités souvent présentes dans de multiples classes de substances naturelles¹ et également comme squelette de base dans les produits thérapeutiques.² Suite à cette importance majeure, des efforts constants sont investis par la communauté des chimistes dans l'optique d'accéder à ces structures de manière sélective et efficace.

Dans ce contexte, notre équipe s'est intéressée depuis plusieurs années à la synthèse et la modulation de systèmes bishétérocycliques azotés 6:5.³ Les objectifs envisagés dans ce travail sont, cette fois-ci, dirigés plutôt vers l'obtention de structures possédant un enchainement 5:5. Les cibles recherchées plus précisément dans le cadre de cette thèse sont les pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles et les pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles.



Pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles



Pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles

L'étude exhaustive de la littérature (développée par la suite dans ce manuscrit) a mis en évidence la pénurie des voies d'accès et surtout de post-fonctionnalisation de ces bicycles. Par conséquent, les travaux de thèse présentés se sont orientés vers la mise au point de nouvelles voies d'accès aux systèmes 5:5 préalablement mentionnés en partant de produits commerciaux peu onéreux. Par la suite, des stratégies de post-fonctionnalisation de ces bicycles ont été développées, afin de concevoir des chimiothèques diversifiées pour chaque famille de composés.

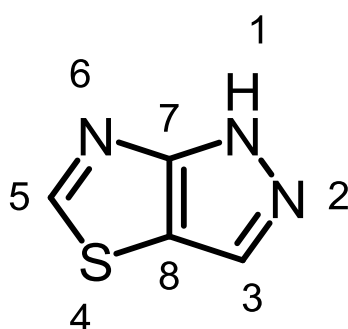
La thèse s'articule autour de trois parties. Les deux premières correspondent à chacune des familles de molécules étudiées et sont elles-mêmes chacune divisées en deux chapitres. La troisième partie présente une potentielle application du motif pyrazolo[3,4-*d*]thiazole dans le développement de nouvelles structures fluorescentes tétracycliques.

¹ M. M. Müller, *Biochemistry* **2018**, *57*, 177-185; H. L. Tran, K. W. Lexa, O. Julien, T. S. Young, C. T. Walsh, M. P. Jacobson, J. A. Wells, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2541-2544; C. T. Walsh, S. J. Malcolmson, T. S. Young, *ACS Chem. Biol.* **2012**, *7*, 429-442.

² A. Claesson, A. Minidis, *Chem. Res. Toxicol.* **2018**, *31*, 389-411; L. D. Pennington, D. T. Moustakas, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 3552-3579; N. A. Meanwell, *Chem. Res. Toxicol.* **2016**, *29*, 564-616; D. J. St. Jean, C. Fotsch, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 6002-6020.

³ S. Faarasse, S. El Kazzouli, F. Suzenet, G. Guillaumet, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12847-12854; S. Faarasse, S. El Kazzouli, M. Naas, J. Jouha, F. Suzenet, G. Guillaumet, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12300-12306; A. Couhert, P. Delagrance, D.-H. Caignard, A. Chartier, F. Suzenet, G. Guillaumet, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *109*, 268-275; M. Naas, S. El Kazzouli, E. M. Essassi, M. Bousmina, G. Guillaumet, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4320-4323.

Partie I – Les pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles



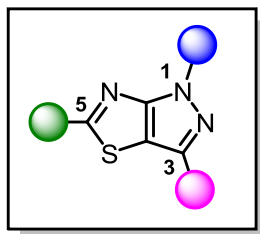
Cette partie fera l'objet d'une publication :

❖ *Copper assisted synthesis of novel pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles*

N.-C. Ostache, M.-A. Hiebel, A.-L. Fînaru, G. Guillaumet, Franck Suzenet,
ChemCatChem, **2019**, soumise

Introduction

La première partie se concentre sur l'obtention d'une librairie de dérivés pyrazolo[3,4-*d*]thiazoliques diversement substitués. Pour réaliser cette bibliothèque, une méthodologie efficace a été envisagée *via* des *N*-arylations intramoléculaires cupro-catalysées. Par la suite, des couplages pallado-catalysés de type Liebeskind-Srogl ont été employés afin de moduler au maximum ce bicyclic 5:5. Une étude sur l'effet électronique a été également mise en place afin d'évaluer l'influence des substituants en position 1 vis-à-vis du couplage de Liebeskind-Srogl réalisé en position 5.



Dans la dernière section, ces molécules seront présentées comme motif original pour la synthèse de nouveaux fluorophores triazapentaléniques afin d'évaluer leurs propriétés photo-physiques.

Cette partie est construite autour des trois chapitres suivants :

- ❖ *Chapitre 1* : Rappels bibliographiques sur les pyrazoles[3,4-*d*]thiazoles
- ❖ *Chapitre 2* : Synthèse et fonctionnalisation du noyau pyrazolo[3,4-*d*]thiazole
- ❖ *Chapitre 3* : Synthèse de nouveaux fluorophores triazapentaléniques possédant comme motif de base le noyau pyrazolo[3,4-*d*]thiazole

Chapitre 1 : Rappels bibliographiques sur les pyrazoles[3,4-*d*]thiazoles

Ce chapitre fera dans un premier temps état de principales voies d'accès aux pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles. Nous continuerons ensuite avec les stratégies de fonctionnalisation existantes dans la littérature et, enfin, pour achever cette introduction consacrée à des rappels bibliographiques, nous présenterons les applications décrites à partir de ces bicycles. Le choix de présenter la recherche bibliographique a été réalisé d'une manière chronologique.

A. Principales voies d'accès aux pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles

Un aperçu exhaustif utilisant deux bases de données (SciFinder et Reaxys) a mis en évidence deux grandes voies d'accès pour obtenir ces composés rares et peu décrits qui sont les pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles (Schéma 1) :

Voie a) : Synthèse à partir du noyau thiazole

Voie b) : Synthèse à partir du noyau pyrazole.

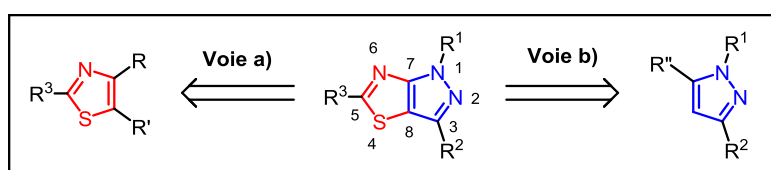


Schéma 1. Principales voies d'accès aux pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles

Ces deux stratégies seront détaillées dans les prochains paragraphes.

A. 1. Synthèse à partir du noyau thiazole

En 1989, Pawar et Rajput⁴ présentent la synthèse de pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles substitués dans les positions 1 et 5 au départ de la thiazolidin-4-one **L3**, elle-même obtenue à partir des amines aromatiques **L1** et de thiocyanate d'ammonium. Les *N*-arylthiourées sont ensuite cyclisées en présence de l'acide 2-chloroacétique et d'acétate de sodium anhydre et ce, au reflux de l'éthanol (Schéma 2). Pour accéder au bicycle souhaité, le composé **L3** est alors engagé dans une réaction de condensation et cyclisation en présence d'hydrazines

⁴ R. A. Pawar, A. P. Rajput, *Indian J. Chem., Sect B* **1989**, 28, 866-867.

(Schéma 3). Dix ans plus tard, le même groupe⁵ élargissait les possibilités de cette stratégie avec l'obtention de quatre nouvelles molécules.

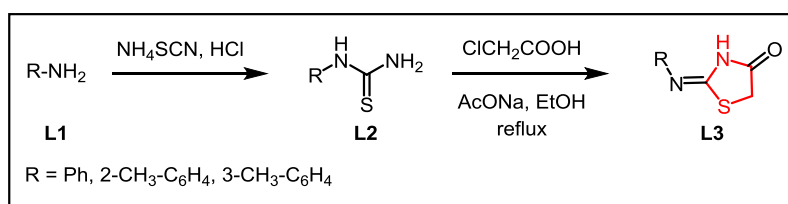


Schéma 2. Synthèse du composé clé **L3**

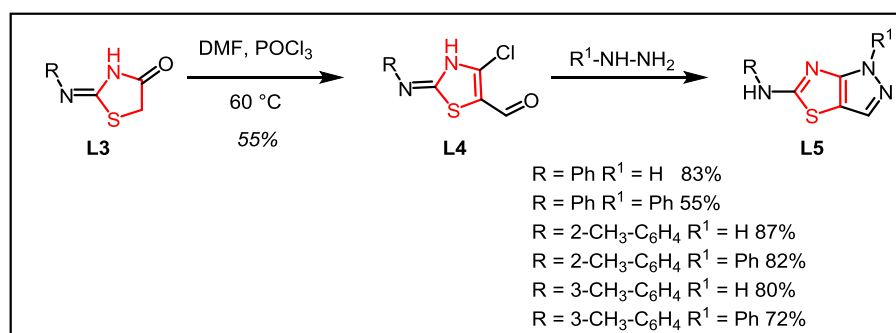


Schéma 3. Synthèse du bicyclic au départ de la thiazolidin-4-one **L3**

L'équipe de Santeusanio et collaborateurs montraient en 1999 l'obtention d'un pyrazolo[3,4-*d*]thiazole trisubstitué utilisant comme intermédiaire le thiazole **L9**.⁶ La synthèse de celui-ci s'appuie sur des azoalcènes conjugués de type **L6** et des thioamides comme synthons de départ. L'attaque nucléophile du motif soufré de la fonction thioimide sur le carbone terminal du système hétérodiénique suivie par une attaque nucléophile intramoléculaire *via* l'entité NH, cette fois-ci, conduit au noyau thiazolinone **L8**.⁷ Le traitement avec une solution aqueuse de HCl permet le clivage de la fonction hydrazone. La fonction cétone résultante (**L9**)⁸ est ensuite convertie en groupement triflate au moyen d'anhydride triflique en présence de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (Schéma 4).⁶ Finalement, la condensation de la phénylhydrazine sur la molécule **L10** permet de générer le bicyclic désiré avec toutefois un rendement relativement modeste (Schéma 5).

⁵ A. P. Rajput, *Asian J. Chem.* **2004**, *16*, 1374-1380.

⁶ A. Arcadi, O. A. Attanasi, B. Guidi, E. Rossi, S. Santeusanio, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3117-3126.

⁷ O. A. Attanasi, L. De Crescentini, E. Foresti, R. Galarini, S. Santeusanio, F. Serra-Zanetti, *Synthesis* **1995**, 1397-1400.

⁸ A. Arcadi, O. A. Attanasi, L. D. Crescentini, B. Guidi, R. Galarini, S. Santeusanio, E. Rossi, *Gazz. Chim. Ital.* **1997**, *127*, 609-6012.

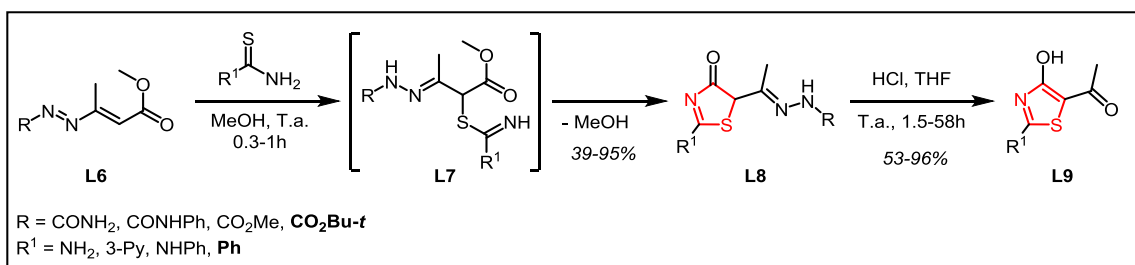


Schéma 4. Synthèse de l'intermédiaire clé **L9**

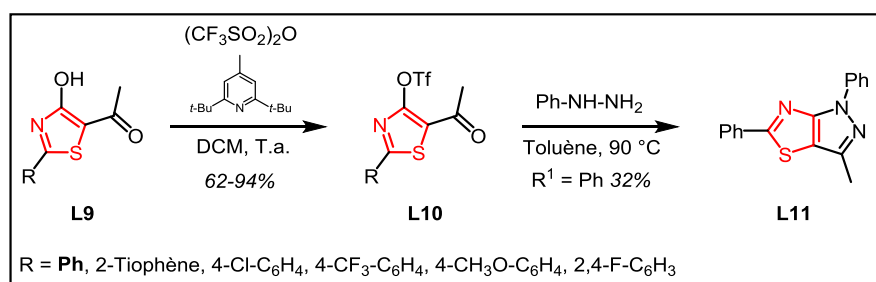


Schéma 5. Synthèse du bicyclic au départ de l'hydroxythiazolyléthan-1-one **L9**

En 2004 le groupe de Chande,⁹ lors de ses études destinées à synthétiser des hétérocycles mixtes azotés et soufrés, décrit l'obtention de systèmes bicycliques 5:5 de type pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles. Pour réaliser ce travail, le bromomalonate de diéthyle et différentes amidinithiocarbamides **L12** sont utilisés pour former le noyau thiazolidinone **L13**. Ensuite, la condensation de cette entité **L13** avec diverses hydrazines aromatiques conduit aux molécules cibles **L14** (Schéma 6).

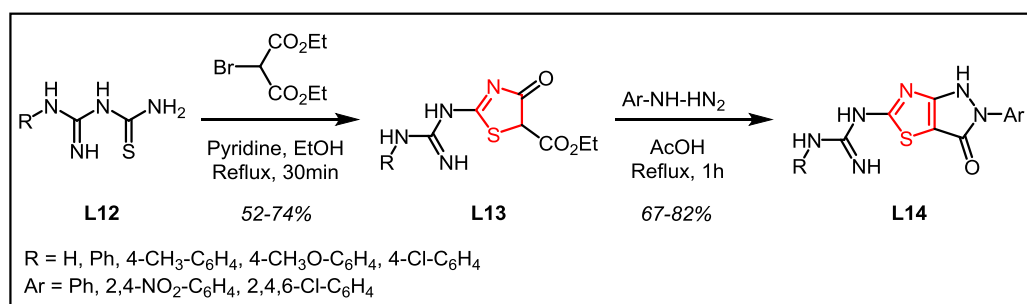


Schéma 6. Synthèse de pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles au départ du composé **L12**

Une nouvelle stratégie pour accéder à des dihydrothiazolidinones qui, par la suite, conduiront à des tétrahydropyrazolo[3,4-*d*]thiazoles a été publiée par l'équipe de Turgut en 2007.¹⁰ Elle fait appel à une réaction multicomposants (Schéma 7) et ce, en présence de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC).¹¹

⁹ M. S. Chande, P. V. R. Carvalho, *Indian J. Chem. B* **2004**, 43B, 378-384.

¹⁰ Z. Turgut, C. Yolacan, F. Aydogan, E. Bagdatli, N. Ocal, *Molecules* **2007**, 12, 2151.

¹¹ T. Srivastava, W. Haq, S. B. Kati, *Tetrahedron* **2002**, 58, 7619-7624.

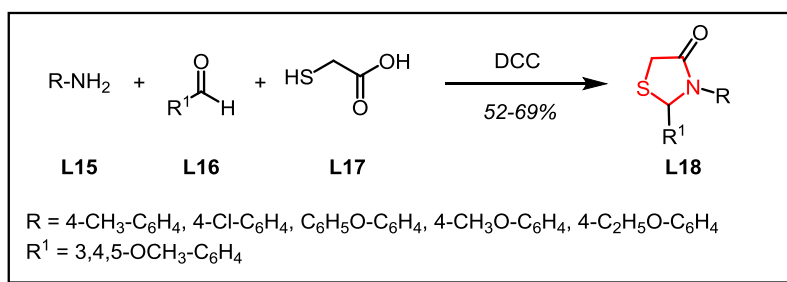


Schéma 7. Synthèse de l'intermédiaire **L18**

Le mécanisme proposé (Schéma 8) commence avec la formation de l'imine **LI**, suivi par l'addition du nucléophile soufré **L17**. L'étape limitante semble être l'attaque de l'azote sur le groupement carboxyle pour accomplir la cyclisation. Pour surmonter cette difficulté, la fonction carboxylique de l'intermédiaire **LII** doit être activée par le DCC, composé souvent utilisé dans la synthèse de peptides.¹² Ce nouvel intermédiaire **LIII** se cyclise alors plus facilement, avec élimination de la dicyclohexylurée (DCU) et formation du produit souhaité **L18**.

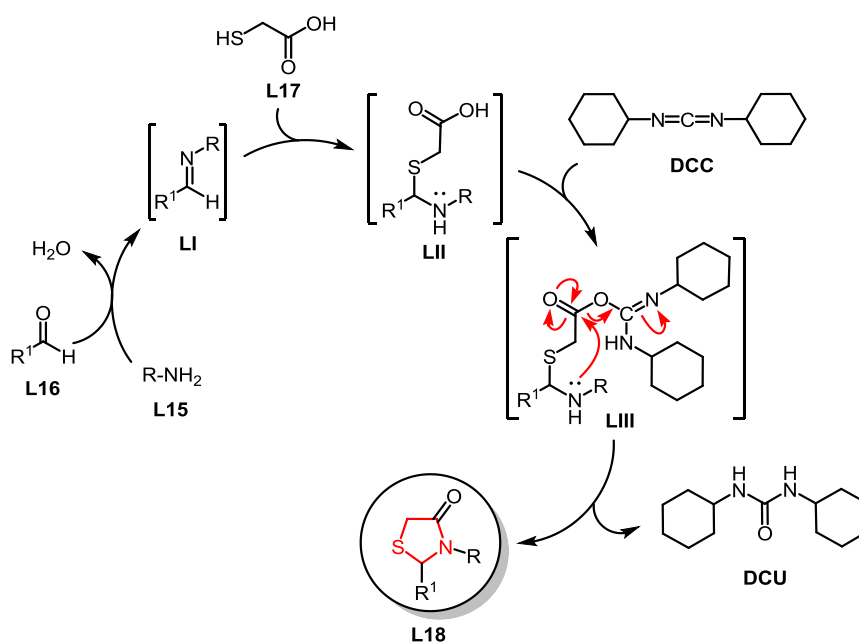


Schéma 8. Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse de l'intermédiaire **L18**

Cet intermédiaire **L18** servira à la construction du « scaffold » tétrahydropyrazolo[3,4-*d*]thiazole. Une première réaction avec des aldéhydes fournira les homologues benzylidènes **L20** qui par condensation avec la phénylhydrazine puis cyclisation dans la foulée permettront la synthèse de nouveaux hétérocycles **L21** partiellement insaturés (Schéma 9).

¹² W. Kiinig, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 799-798.

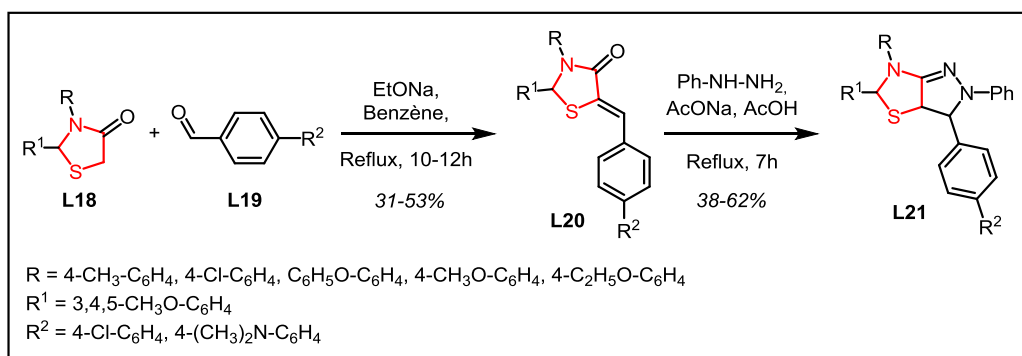


Schéma 9. Synthèse du tétrahydrobicyclic **L21** au départ de l'intermédiaire **L18**

Une procédure similaire à celle précédemment évoquée a été employée par l'équipe d'Ammar en 2010 pour arriver, cette fois, aux pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles disubstitués **L25**.¹³ Le motif **L23**, doublement condensé avec le 4-chlorobenzaldéhyde, conduit au benzylidène correspondant **L24**, qui est cyclisé par traitement avec de l'hydrate d'hydrazine. Une différence par rapport aux travaux de Turgut (décrits dans le schéma 7) consiste en l'accès au composé central **L23**, obtenu à l'aide de dérivés possédant un motif cyanoacétamide de type **L22** et d'acide thioglycolique avec un rendement plus élevé que ceux précédemment décrits (Schéma 10).

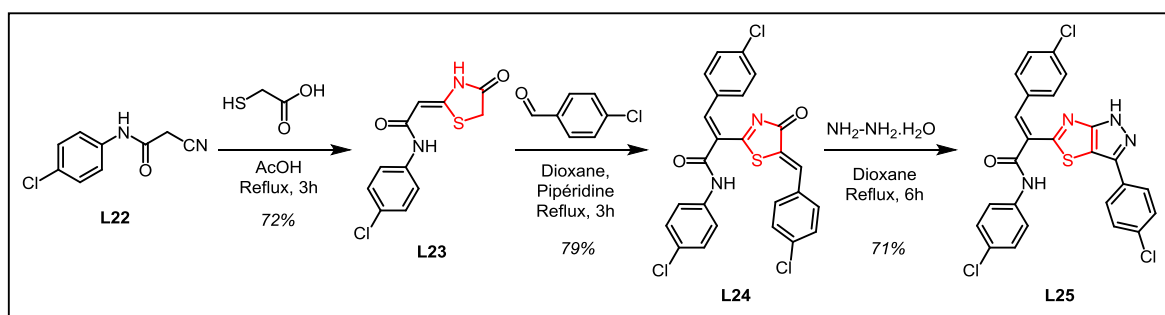


Schéma 10. Synthèse du bicyclic au départ de l'intermédiaire **L23**

Très récemment, deux brevets mentionnent la synthèse de nos systèmes fusionnés cible, au départ du thiazole **L26**.^{14, 15} La séquence réactionnelle comporte une étape de bromation, suivie par une déprotection et une oxydation afin de pouvoir condenser l'hydrazone puis de cycliser l'intermédiaire obtenu, ce qui permet alors d'aboutir au composé **L27** attendu. Le bicyclic généré est alors ultérieurement fonctionnalisé pour attendre les cibles visées par les auteurs : iodation, insertion du groupement nitrile, hydrolyse en milieu acide et

¹³ Y. A. Ammar, Y. A. Mohamed, G. A. M. El-Hagali, A. S. A. El-Aal, M. S. A. El-Gaby, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2010**, *185*, 1386-1394.

¹⁴ J. A. Wiles, A. S. Phadke, M. Deshpande, A. Agarwal, D. Chen, V. R. Gadachanda, A. Hashimoto, G. W. Pais, X. Qiuping; Wang, W. Greenlee, *WO2017035417A1* **2017**, *Chem. Abstr.* **2017**, 166, 295100.

¹⁵ J. A. Wiles, A. S. Phadke, M. Deshpande, A. Agarwal, D. Chen, V. R. Gadachanda, A. Hashimoto, G. Pais, Q. Wang, X. Wang, W. Greenlee, *WO2017035409* **2017**, *Chem. Abstr.* **2017**, 166, 305166.

protection du NH du noyau pyrazole par le 2-bromoacétate de *tert*-butyle (Schéma 11).

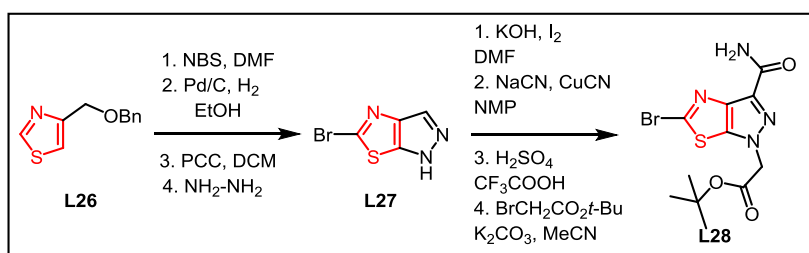


Schéma 11. Synthèse du système 5-5 fusionné au départ de l'intermédiaire L26

A. 2. Synthèse à partir du noyau pyrazole

La toute première mention d'une synthèse qui permettait la formation d'un bicyclic pyrazolo[3,4-*d*]thiazole à partir d'un motif pyrazole a été illustrée par Moskalenko et Schumeliak en 1974.¹⁶ Le composé central L30 est obtenu par acétylation puis bromation. Même si la cyclisation à l'aide de pentasulfure de diphosphore donne ensuite les cycles condensés L31, cette séquence procède malheureusement avec des rendements très modestes (Schéma 12).

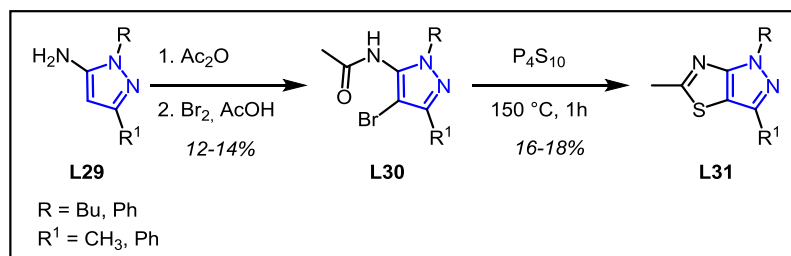


Schéma 12. Synthèse de pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles au départ du composé L29

Quelques mois plus tard, le groupe de Bhushan¹⁷ publie un article qui fait état de la formation de pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles en s'appuyant sur la condensation d'arylthiourées avec des pyrazolones substituées et, en particulier halogénées L33. Selon les atomes mis en jeu lors de la cyclisation, deux espèces de cycles fusionnés peuvent être formées : L34 et L35 respectivement (Schéma 13).

¹⁶ Z. I. Moskalenko, G. P. Shumelyak, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1974**, *10*, 813-815.

¹⁷ H. K. Gakhar, V. Parkash, K. Bhushan, *J. Indian Chem. Soc.* **1974**, *51*, 941-943.

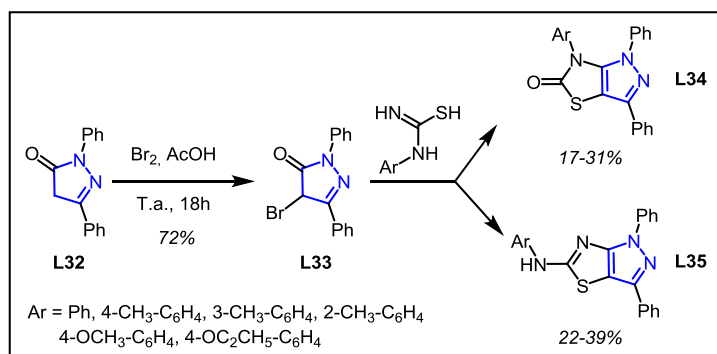


Schéma 13. Synthèse de systèmes 5:5 bicycliques au départ du composé **L32**

En 1985 Thiruvikraman et Seshadri reportaient une nouvelle voie d'accès aux bicycles d'intérêt en mettant en œuvre comme structure clé le pyrazole substitué **L37**.¹⁸ Pour accéder à cet intermédiaire, l'aminopyrazole **L36** a été soumis à une séquence de bromation, thiocyanation et hydrolyse acide. Une fois le composé **L37** en main, les auteurs précités ont pu accéder à de nouveaux pyrazolothiazoles **L38** et ce, par condensation avec différents esters (Schéma 14).

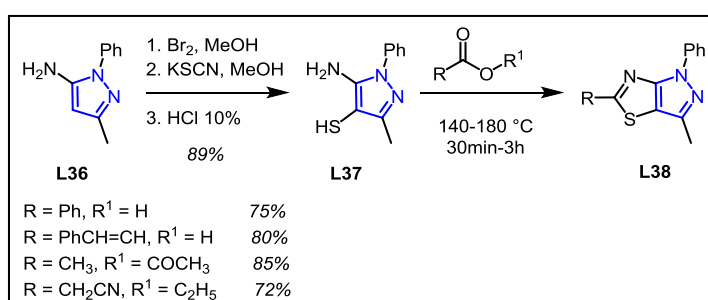


Schéma 14. Synthèse d'hétéropentalènes au départ du composé **L36**

En faisant appel à un pyrazole très similaire à **L36** mais, cette fois bromé en position α de la fonction amine, le groupe de Ramiz¹⁹ a agrémenté le répertoire des pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles déjà existant. A noter également que leur stratégie impliquait l'utilisation du 3-phényl-2-propénoyl isothiocyanate (Schéma 15).

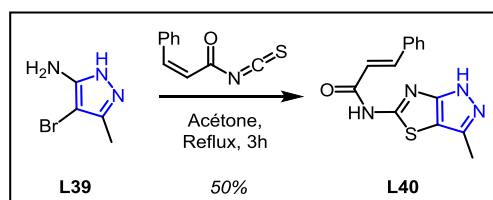


Schéma 15. Synthèse du bicycle **L40** au départ de l'intermédiaire **L39**

¹⁸ S. V. Thiruvikraman, S. Seshadri, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58, 785-786.

¹⁹ E. A. A. Hafez, M. R. H. Elmoghayar, M. M. M. Ramiz, *Liebigs Ann.* **1987**, 65-67.

Une alternative d'annélation pour préparer des pyrazoles substitués est proposée par Giori et ses collaborateurs.²⁰ Le chemin synthétique intègre dans un premier temps une *N*-alkylation et une réduction menée avec l'hydrazine en présence de palladium sur charbon et ce, au départ du dérivé nitrosé **L41**.²¹ La thionation de **L42** avec le réactif de Lawesson suivie par une diazotation, conduit à l'espèce clé **L43**, qui par cyclisation sous UV, génère les systèmes 5:5 condensés **L44** (Schéma 16).

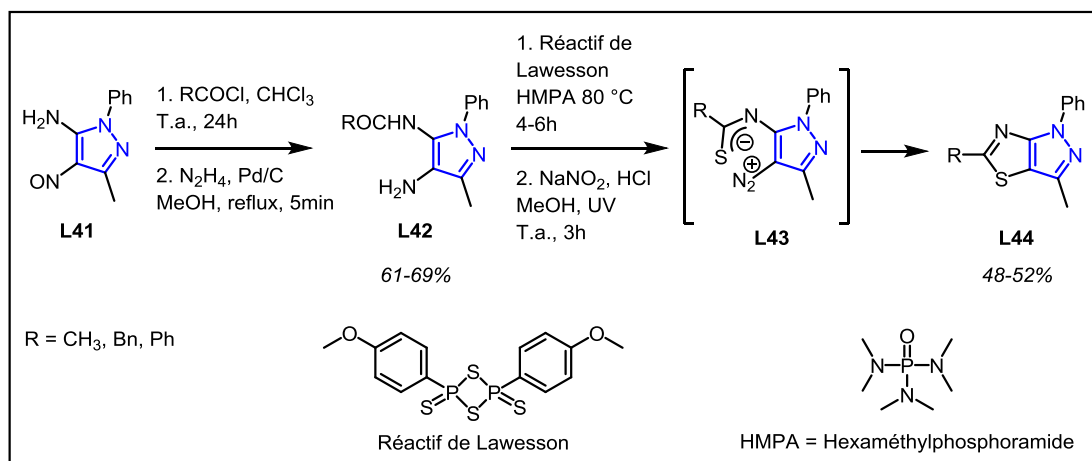


Schéma 16. Synthèse de pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles au départ du composé **L41**

Les travaux de l'équipe de Chande en 1995²² se rapprochent sensiblement de ceux de Bhushan.¹⁷ Dans ce cas, le partenaire réactionnel mis en réaction avec le dérivé bromé **L45** s'avère posséder soit une structure de dithiobiurette, soit il fait appel à la thiourée (Schéma 17). Les deux approches nécessitent les mêmes conditions réactionnelles et mènent aux hétérobicycles déjà fonctionnalisés avec de bons, voire de très bons rendements.

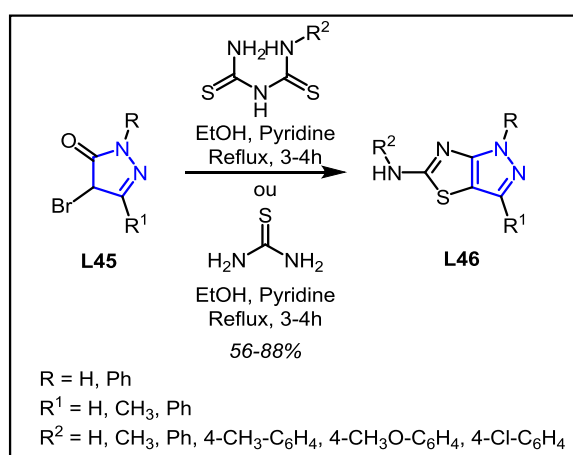


Schéma 17. Synthèse du système 5:5 fusionné au départ du composé **L45**

²⁰ C. B. Vicentini, A. C. Veronese, M. Guarneri, M. Manfrini, P. Giori, *Heterocycles* **1993**, 36, 857-863.

²¹ A. Ganesan, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6155-6157.

²² B. J. D. Chande M. S., Karyekar A. S., *Indian J. Chem. B* **1995**, 34B, 985-989.

Dans leurs travaux menés en 1997, le groupe d'Elnagdi²³ reprend la technologie de Ramiz¹⁹ pour accéder aux systèmes condensés 5:5 tout en apportant quelques changements : le pyrazole est cette fois substitué sur l'azote, l'isothiocyanate choisi est, pour sa part, différent, tandis que les étapes de bromation et d'annélation ont lieu après la formation préalable du dérivé thio-urée **L48** (Schéma 18).

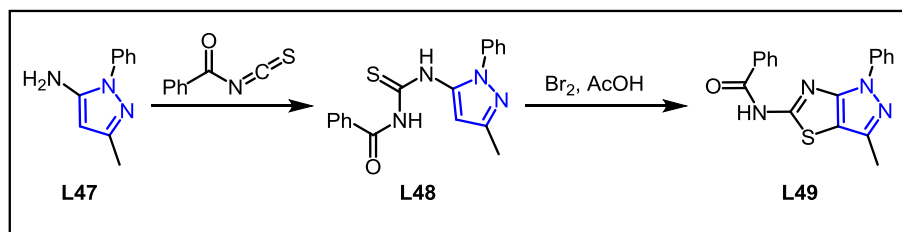


Schéma 18. Synthèse du bicyclic **L49** au départ du pyrazole **L47**

C'est l'équipe de Chong qui met en évidence le fort potentiel d'activité biologique des pyrazolothiazoles, en brevetant ces structures en 2002.²⁴ Ils reprennent la stratégie employée par Ramiz¹⁹ en utilisant des isothiocyanates originaux, ce qui leur permet d'accéder à leurs structures cibles bifonctionnalisées (Schéma 19).

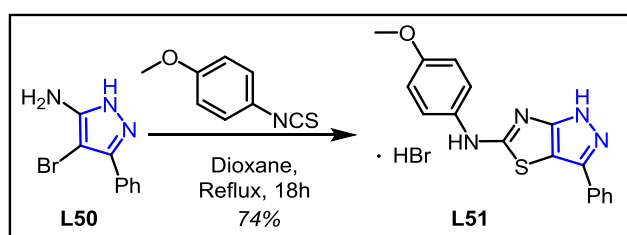


Schéma 19. Synthèse du bicyclic au départ du motif **L50**

Dans les années 2003 et 2004, le groupe de Chande^{25,26} revient avec des publications qui font état, cette fois-ci, de l'utilisation d'autres partenaires en l'occurrence des amidinothiourées. Ces entités, condensées sur des pyrazoles judicieusement modulés, permettent de synthétiser des bicyclics mixtes azotés et soufrés **L53** et **L54** (Schéma 20).

²³ S. M. Al-Mousawi, K. Kaul, M. A. Mohammad, M. H. Elnagdi, *J. Chem. Res. (S)* **1997**, 318-319.

²⁴ W. K. M. Chong, R. K. Duvadie, *WO0212250A2* **2002**, *Chem. Abstr.* **2002**, 136, 167372.

²⁵ M. S. Chande, A. P. Amle, *Indian J. Chem., Sect B* **2003**, 42B, 2625-2627.

²⁶ M. S. Chande, P. V. R. Carvalho, *Indian J. Chem. B* **2004**, 43B, 378-384.

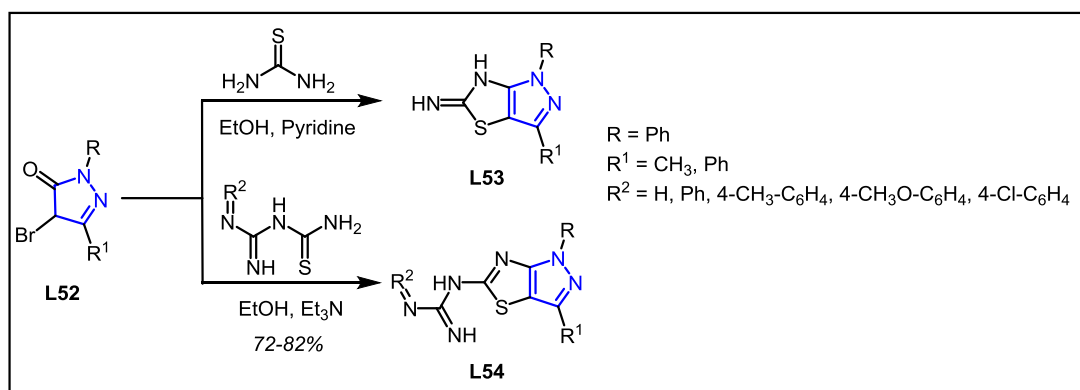


Schéma 20. Synthèse des systèmes condensés au départ du composé **L52**

Un apport considérable pour accéder à des nouveaux pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles a fait l'objet de plusieurs brevets déposés en 2005 et 2007 par Tunoori,²⁷ Bounaud^{28,29} et leurs collaborateurs, qui se sont inspirés de synthèses précédemment décrites. Parmi les stratégies utilisées, un exemple de chaque auteur est décrit ci-dessous (Schéma 21).

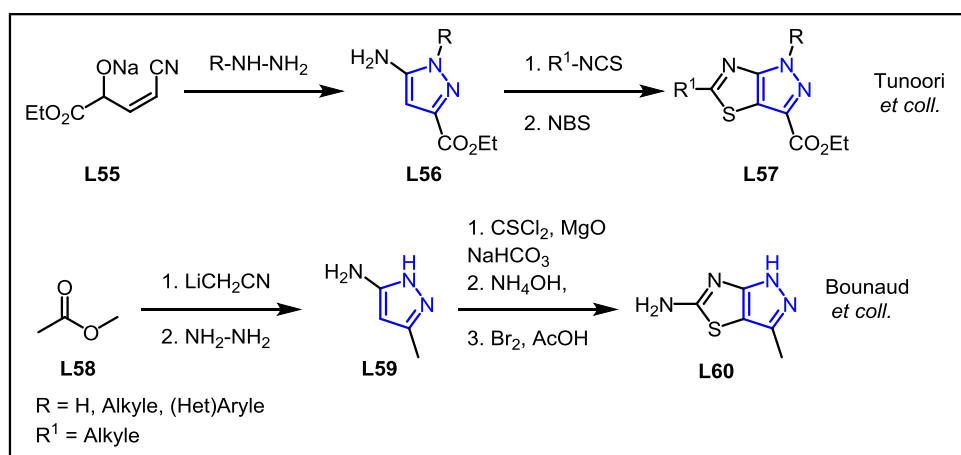


Schéma 21. Synthèse d'hétérobicycles 5:5

Une approche originale pour élaborer des molécules fusionnées de type pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles est proposée en 2014 par le groupe de Koutentis.³⁰ En utilisant le sel d'Appel³¹ comme partenaire de réaction, ces auteurs ont remarqué que la thermolyse des *N*-(dithiazolyldène)pyrazolamines **L62** formées *in situ*³² permettait de fournir les molécules d'intérêt recherchées (Schéma 22).

²⁷ A. R. Tunoori, Z.-C. Shi, D. S. Kimball, H. Kolb, J. Barbosa, C. A. Fink, *US2005282874A1* **2005**, *Chem. Abstr.* **2005**, 143, 387031.

²⁸ P. Bounaud, A. Vaino, *WO2005068473A1* **2005**, *Chem. Abstr.* **2005**, 143, 172868.

²⁹ P. Bounaud, S. A. Hopkins, E. A. Jefferson, M. E. Wilson, M. S. Wong, T. Kanouni, *WO2007059341A2* **2007**, *Chem. Abstr.* **2007**, 147, 9905.

³⁰ M. Koyioni, M. Manoli, M. J. Manolis, P. A. Koutentis, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4025-4037.

³¹ R. Appel, H. Janssen, M. Siray, F. Knoch, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1632-1643.

³² G. L'Abbé, B. D'Hooge, W. Dehaen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2379-2380.

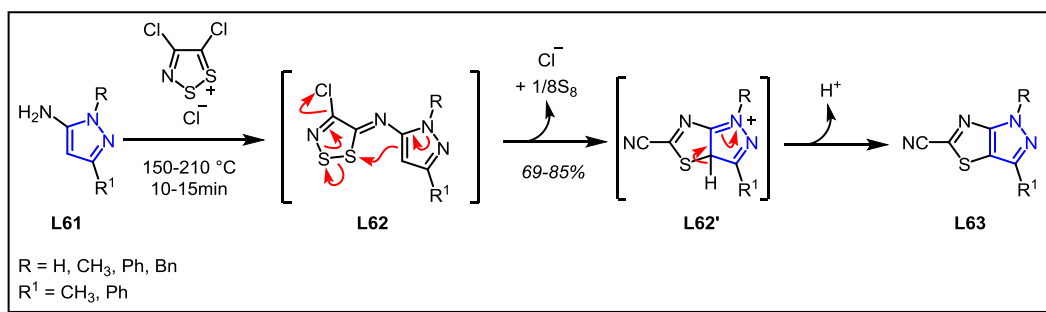


Schéma 22. Synthèse de pyrazolo[3,4-*d*]thiazole à l'aide de sel d'Appel

Plus récemment, Blaquiere reportait qu'une autre classe de composés, les orthoformates, se prêtent aussi à la synthèse des bicycles fusionnés, en participant à l'étape de cyclisation, dont un exemple représentatif est reporté dans le schéma 23.³³

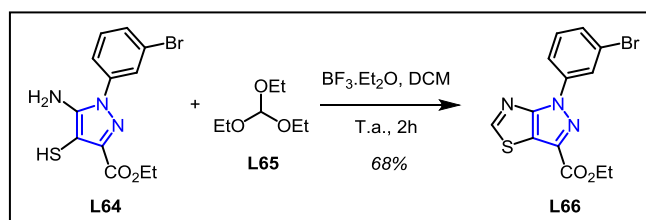


Schéma 23. Synthèse du bicycle au départ du précurseur **L64**

Dans leurs brevets publiés en 2017, Wang *et coll.* dévoilent la stratégie mise en œuvre pour générer de petites molécules actives, y compris les pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles.³⁴ L'approche envisagée commence avec un pyrazole original substitué et se poursuit selon une séquence qui s'appuie sur la méthode d'annélation de Seshadri (Schéma 24).¹⁸ Ainsi, de pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles avec de nouveaux substituents ont été obtenus.

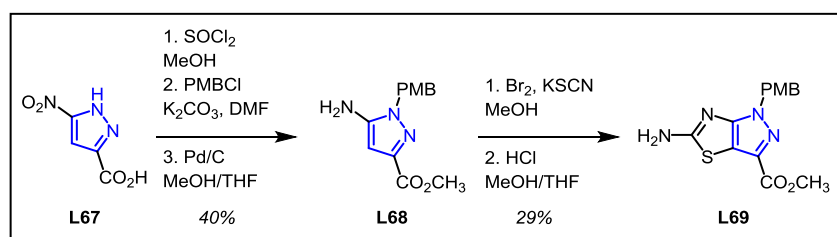


Schéma 24. Synthèse du bicycle **L69** au départ du pyrazole **L67**

³³ N. Blaquiere, J. Burch, G. Castanedo, J. A. Feng, B. Hu, S. Staben, G. Wu, P.-W. Yuen, *WO2015025025A1* **2015**, *Chem. Abstr.* **2015**, 162, 340982.

³⁴ Q. Wang, V. R. Gadhachanda, X. Wang, M. Deshpande, G. Pais, D. Chen, J. A. Wiles, A. Hashimoto, A. S. Phadke, A. Agarwal, *WO2017035357A1* **2017**, *Chem. Abstr.* **2017**, 166, 295099; J. A. Wiles, A. S. Phadke, M. Deshpande, A. Agarwal, D. Chen, V. R. Gadhachanda, A. Hashimoto, G. Pais, Q. Wang, X. Wang, *WO2017035353* **2017**, *Chem. Abstr.* **2017**, 166, 284182; J. A. Wiles, A. S. Phadke, M. Deshpande, A. Agarwal, D. Chen, V. R. Gadhachanda, A. Hashimoto, G. Pais, Q. Wang, X. Wang, W. Greenlee, *WO2017035349A1* **2017**, *Chem. Abstr.* **2017**, 166, 284185; J. A. Wiles, A. S. Phadke, M. Deshpande, A. Agarwal, D. Chen, V. R. Gadhachanda, A. Hashimoto, G. Pais, Q. Wang, X. Wang, W. Greenlee, *WO2017035409* **2017**, *Chem. Abstr.* **2017**, 166, 305166.

Le dernier exemple concernant cette partie est présenté par la même équipe.³⁵ Il consiste en une version améliorée où le noyau bicyclique **L71** est obtenu avec un rendement plus élevé en partant de l'amide **L70** et ce, en deux étapes, à savoir une thionation à l'aide du réactif de Lawesson, suivie par une cyclisation intramoléculaire cupro-catalysée (Schéma 25).

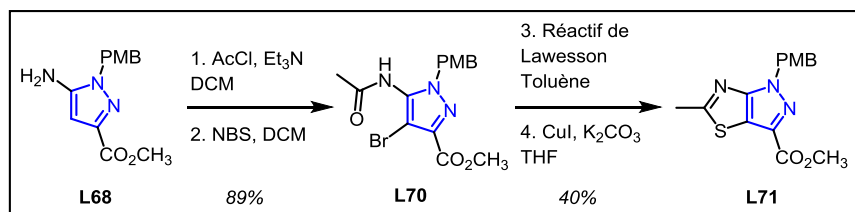


Schéma 25. Synthèse du bicyclic **L71** au départ du précurseur **L68**

B. Stratégies de fonctionnalisation existantes

Les méthodes de post modulation des pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles visent en général les fonctionnalités déjà présentes, en réalisant quelques modifications mineures, qui seront détaillées ci-dessous.

Le premier article, dans lequel une post-fonctionnalisation est explicitée, a été publié en 1974 par l'équipe de Bhushan.¹⁷ Elle consiste en une substitution de la fonction halogénée du bicyclic **L72** par une amine aromatique primaire (Schéma 26).

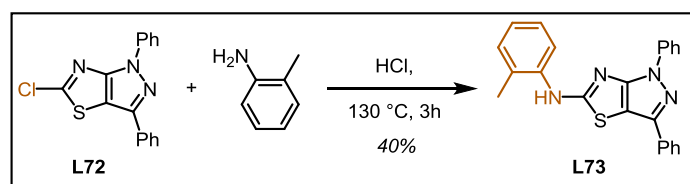


Schéma 26. Modulation du pyrazolo[3,4-*d*]thiazole **L72**

En 2005, dans les travaux de Bounaud *et al.*, deux modulations ont été présentées à partir du bicyclic mixte **L74**.²⁸ La première consiste en des réactions menées avec des chlorures acides, suivies d'une hydrolyse basique puis d'une thionation à l'aide du réactif de Lawesson, afin d'accéder aux « scaffolds » de type **L76**. La deuxième fonctionnalisation commence avec la protection de l'azote du pyrazole sous forme benzamide, puis continue par des réactions avec des iso(thio)cyanates ou des dérivés de chlorure de sulfonyle suivies par une hydrolyse en milieu basique, ce qui permet d'atteindre des bicyclics de type **L78** (Schéma 27).

³⁵ J. A. Wiles, A. S. Phadke, M. Deshpande, A. Agarwal, D. Chen, V. R. Gadachanda, A. Hashimoto, G. Pais, Q. Wang, X. Wang, *WO2017035360A1* **2017**, *Chem. Abstr.* **2017**, 166, 284183.

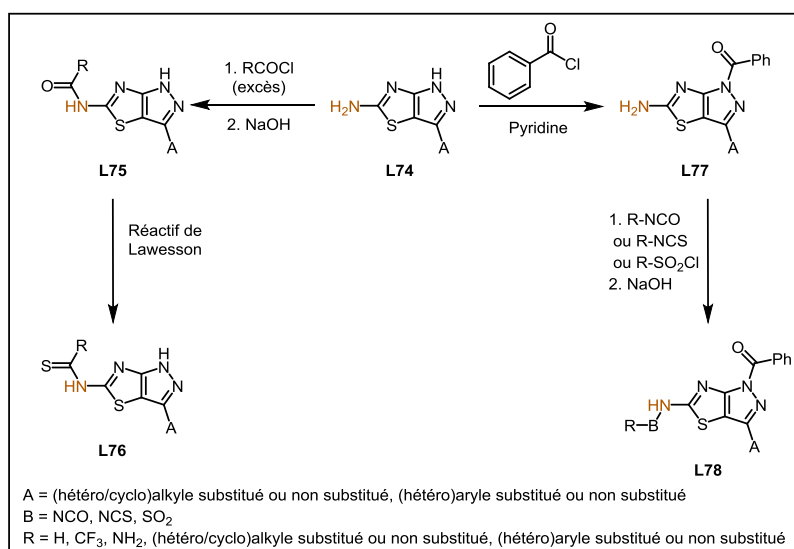


Schéma 27. Fonctionnalisation des composés **L74**

Dans la même année, Tunoori et ses collaborateurs ont mis au point une méthodologie autorisant la fonctionnalisation des sommets 3 et 5 de ces bicycles.²⁷ La stratégie démarre par une hydrolyse basique pour former l'acide carboxylique correspondant, acide qui est ensuite couplé avec différentes amines disubstituées. Les composés **L81** alors obtenus sont engagés dans des réactions avec des halogénures d'alkyles, des chlorures d'acide ou des chlorures de sulfonyle pour générer les dérivés **L82** recherchés par les auteurs (Schéma 28).

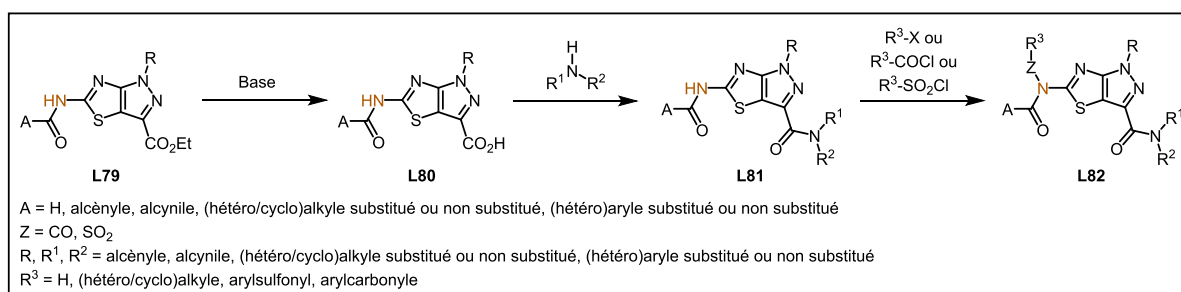


Schéma 28. Représentation générale pour la modulation de pyrazolopyrazoles **L79**

Boulaud *et coll.* présentent en 2007 de nouveaux travaux concernant la fonctionnalisation des pyrazolothiazoles.²⁹ L'obtention des dérivés **L86** est réalisable soit au départ du bicyclic **L85** en mettant en jeu des réactions avec divers électrophiles (acides carboxyliques, chlorures d'imidoyle, isothiourées etc.), soit à partir du scaffold **L83** via une halogénéation de type Sandmeyer suivie par des couplages à l'aide d'amines substituées. Une fois obtenu, le pyrazolothiazole **L86** est ensuite modulé au niveau de la position 3 notamment par déprotection de l'amine et halogénéation de Sandmeyer (Schéma 29).

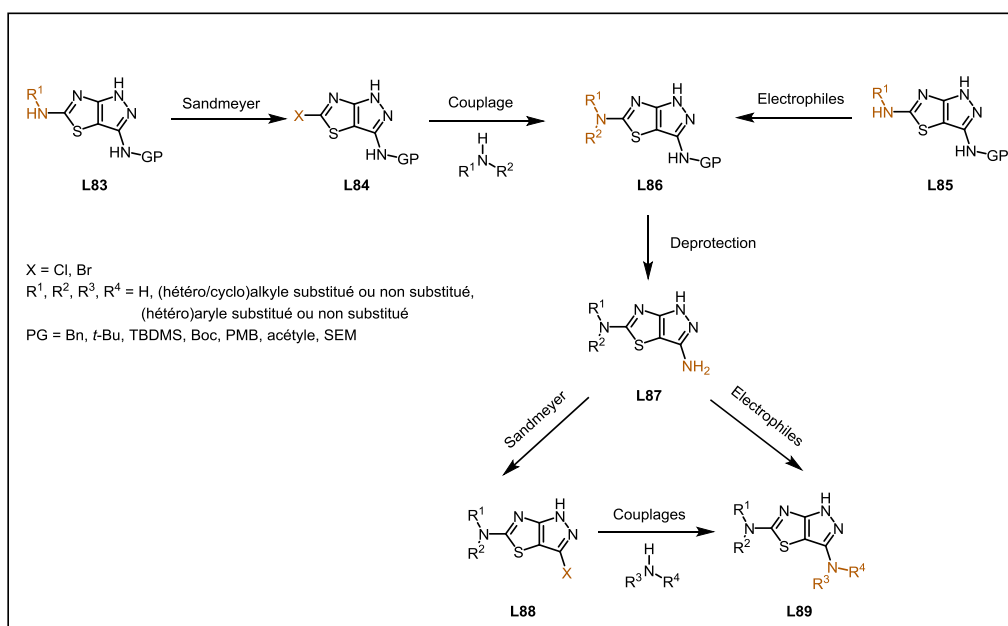


Schéma 29. Modulation d'hétérocycles **L83** et **L85**

Des travaux similaires, menés sur des 3-aminopyrazolo[3,4-*d*]thiazoles, ont été présentés par Doerflinger et Carry.³⁶ La modulation proposée dans ce brevet fait appel à la condensation de **L90** sur des chlorures (hétéro)aryliques monohalogénés, réaction suivie par des couplages avec différents partenaires aminés substitués (Schéma 30).

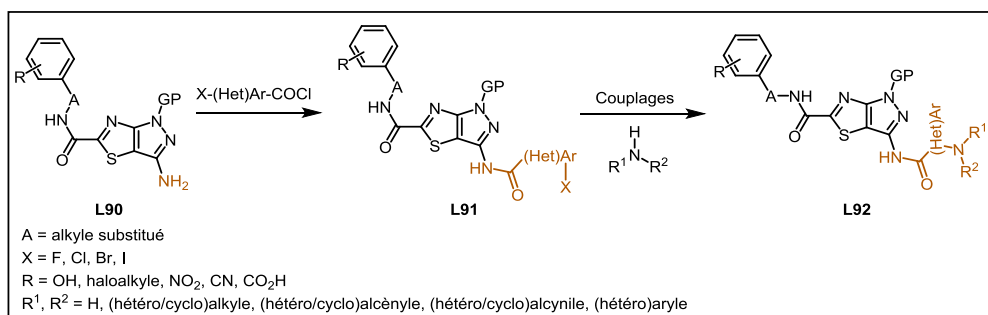


Schéma 30. Fonctionnalisation de composés **L90**

L'équipe de Koutentis a rapporté dans son article de 2014 un exemple de fonctionnalisation appliqué à leur système fusionné et ce, par hydrolyse acide de la fonction nitrile (Schéma 31).³⁰

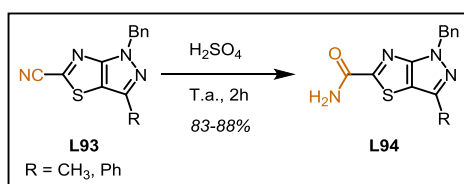


Schéma 31. Modulation des 5-nitrile-pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles **L93**

³⁶ G. Doerflinger, J.-C. Carry, *WO2008015340* **2008**, *Chem. Abstr.* **2008**, 148, 239192.

Plus récemment, Blaquiere *et coll.*, parmi les travaux présentés dans leur brevet, ont montré des modulations réalisées sur les pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles par couplage de Sonogashira au niveau des substituants en N1 et par amidation des esters situés en position 3, réactions qui ont autorisé la synthèse des molécules d'intérêt qu'ils convoitaient (Schéma 32).³³

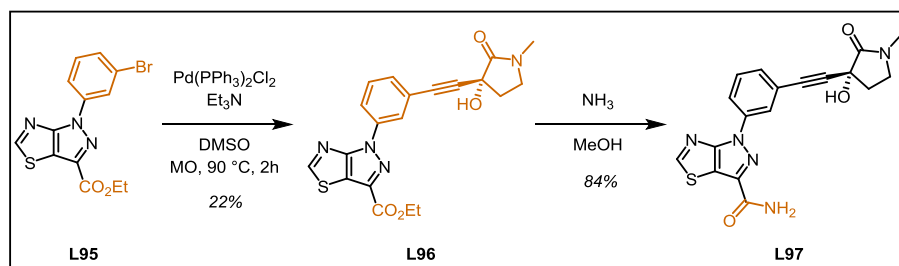


Schéma 32. Fonctionnalisation des bicycles **L95**

Les derniers travaux de fonctionnalisation sur les pyrazolothiazoles ont été décrits au fil de plusieurs brevets par Wang, Wiles *et coll.* en 2017.³⁴ Les séquences réactionnelles démarrent avec une réaction d'halogénéation de type Sandmeyer du composé **L98**, suivie d'une saponification et d'une amidation. Le dérivé **L101** ainsi formé, est par la suite engagé dans une réaction de déprotection du sommet N1, une alkylation de celui-ci, un couplage pallado-catalysé (soit avec des phosphonates, soit avec des acides boroniques) et finalement une hydrolyse acide, ce qui permet d'accéder à l'acide carboxylique **L105** (Schéma 33).

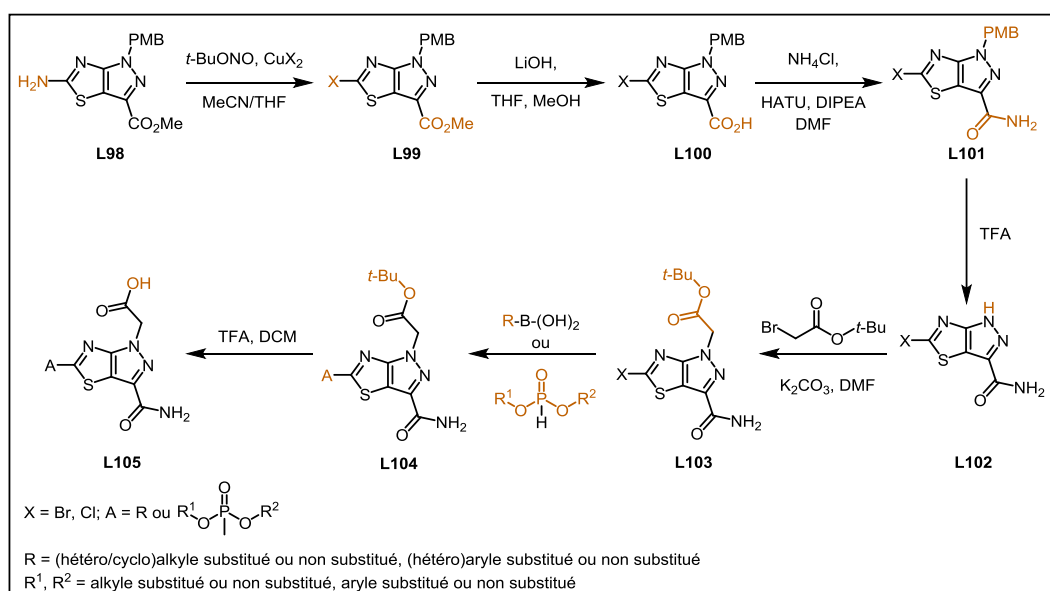


Schéma 33. Modulation des pyrazolothiazoles **L98**

Les mêmes auteurs ont transposé leur stratégie au bicyclic méthylé en position 5 (Schéma 34).

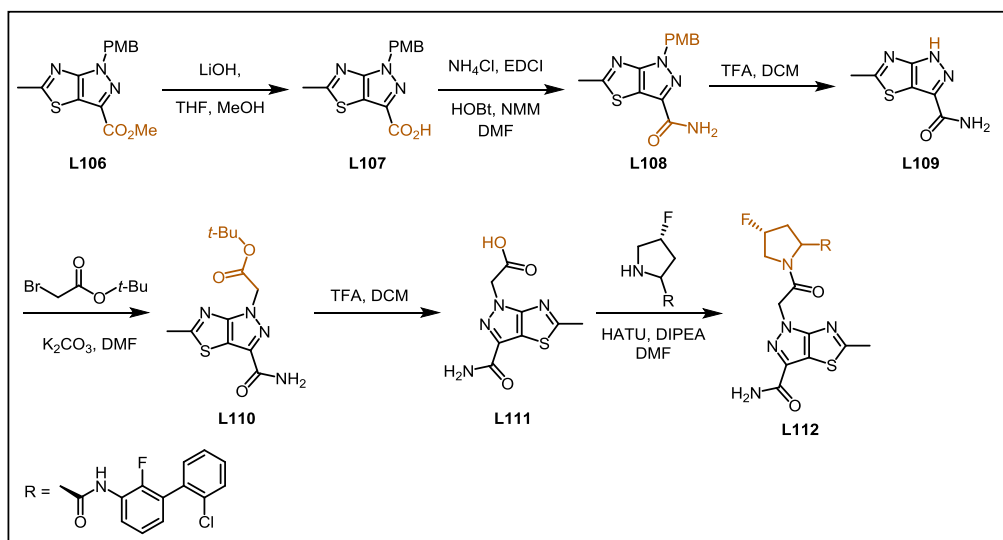


Schéma 34. Fonctionnalisation des bicycles mixtes **L106**

C. Applications des pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles

Systèmes rares et peu décrits dans la littérature, les pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles présentent une importance toute particulière dans la sphère pharmacologique.

En 2004, Chande montrait la capacité antimicrobienne de ces dérivés mixtes azotés et soufrés vis-à-vis de différentes bactéries telles que *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* voir *Mycobacterium tuberculosis* (Schéma 35).⁹

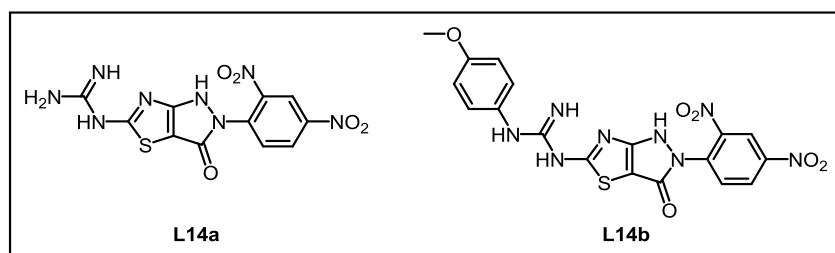


Schéma 35. Pyrazolothiazoles à activité antimicrobienne

Parallèlement, les travaux de Rajput mettaient en évidence le rôle antibactérien de dérivés de systèmes fusionnés 5:5, à l'égard de souches de *Staphylococcus aureus* et d'*Escherichia coli* (Schéma 36).⁵

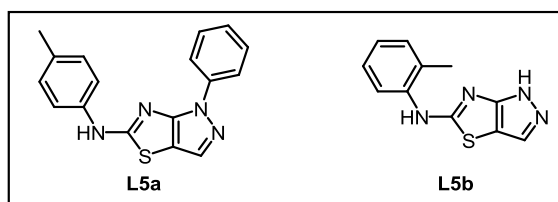


Schéma 36. Pyrazolothiazoles à propriétés antibactériennes

Sans minimiser les activités préalablement citées, l'inhibition des kinases reste la cible de choix pour les systèmes aromatiques pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles. Ces enzymes jouent un rôle central dans la régulation du cycle cellulaire et, notamment, dans la croissance cellulaire, ce qui en fait des cibles très prometteuses dans le traitement du cancer.

En 2002, Chong *et coll.* ont été les premiers à souligner l'importance des pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles concernant l'inhibition des kinases cyclines-dépendantes.²⁴ Leur brevet présente comme formule générale des pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles disubstitués élaborés en ce sens (Schéma 37).

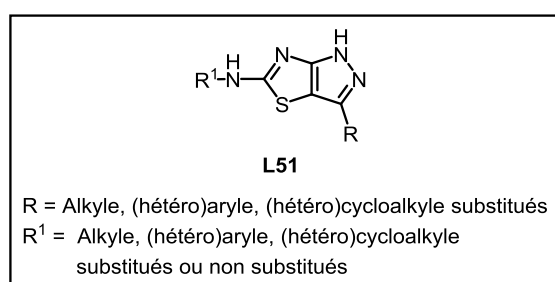
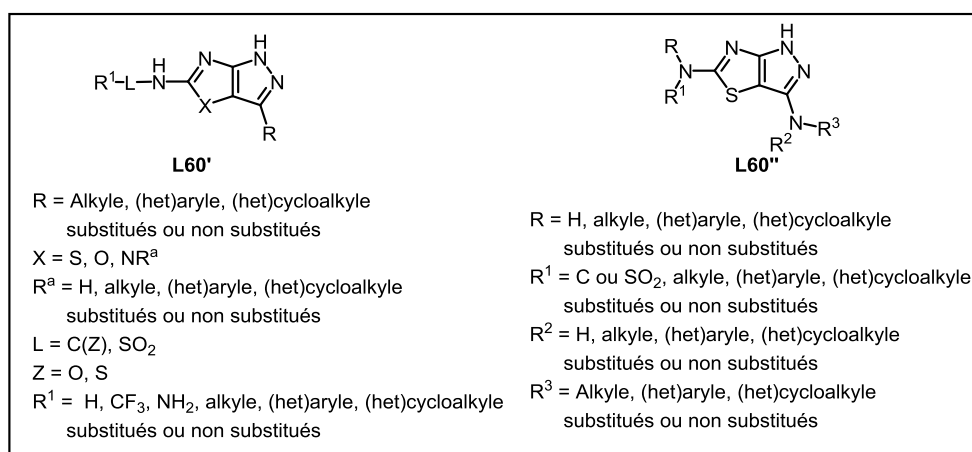


Schéma 37. Pyrazolothiazoles employés comme inhibiteurs de kinases cyclines-dépendantes

Les travaux complémentaires de Bounaud (2005 et 2007), vont dans la même direction, à savoir le traitement des maladies nées du dérèglement de kinases (arthrite, leucémie, cancers).^{28,29} Les structures générales de ces modulateurs sont présentées ci-dessous (Schéma 38).



Schema 38. Modulateurs de kinases à base de pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles

Toujours par le même mécanisme biologique, les recherches conduites à la même période par Tunoori accentuent l'importance des nouveaux thiazolopyrazoles pour le traitement de maladies telles que le psoriasis ou certaines pathologies du système nerveux

central (glioblastome multiforme).²⁷ La nouvelle librairie élaborée s'appuie sur la structure générale tri-substituée **L57** (Schéma 39).

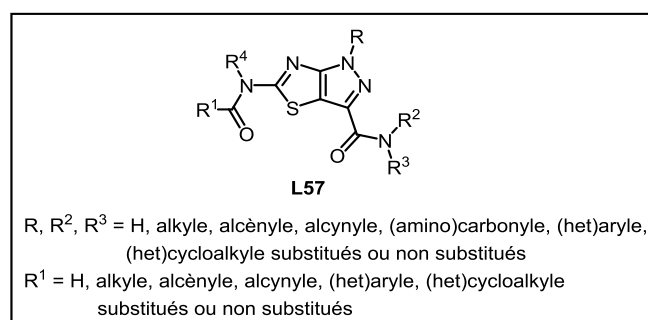


Schéma 39. Agents contre les maladies du système nerveux central

Des recherches axées vers la synthèse d'anticancéreux potentiels effectuées par Purandare *et coll.*, quelques années plus tard, révèlent aussi que le motif pyrazolo[3,4-*d*]thiazole **L113** est une entité de base permettant d'accéder à des molécules possédant les effets désirés (Schéma 40).³⁷

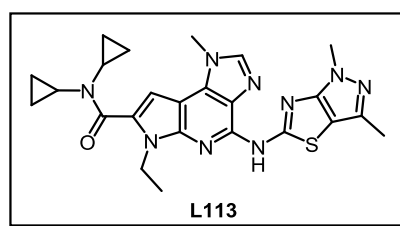


Schéma 40. Exemple d'anticancéreux

Parmi d'autres pathologies dans lesquelles les systèmes hétérobicycliques 5:5 sont capables d'intervenir, nous pouvons également mentionner le diabète, l'obésité, l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires. Cette activité est réalisée *via* des composés tels que **L114** qui possède une action antagoniste sur le récepteur somatostatine de sous-type 5 (SSTR5). Ces travaux ont été réalisés par Kasai et ses collaborateurs (Schéma 41).³⁸

³⁷ A. V. Purandare, J. W. Grebinski, A. Hart, J. Inghrim, G. Schroeder, W. Hongh, *WO2011028864A1* **2011**, *Chem. Abstr.* **2011**, 154, 361028.

³⁸ S. Kasai, M. Ogino, R. Mizojiri, T. Yamasaki, H. Hirose, N. Takakura, T. Yamashita, S. Morimoto, T. Nakahata, A. Kina, *WO2014142363A1* **2014**, *Chem. Abstr.* **2014**, 161, 520592.

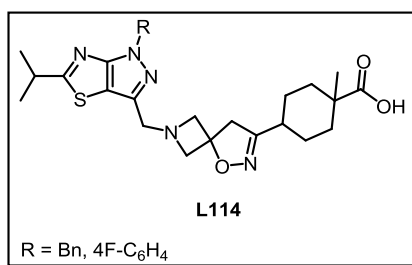


Schéma 41. Exemple d'antagonistes SSTR5

Le groupe de Blaquiere, dans son étude sur le potentiel des alcynols, a également mis en évidence l'intérêt des dérivés de pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles comme outils pour lutter contre la prophylaxie des cancers ou les maladies inflammatoires.³³ De ce répertoire riche en molécules possédant une structure pyrazolothiazolique, un exemple pertinent est présenté dans le schéma 42. Cette fois encore, le mécanisme d'action a lieu *via* l'inhibition de kinases.

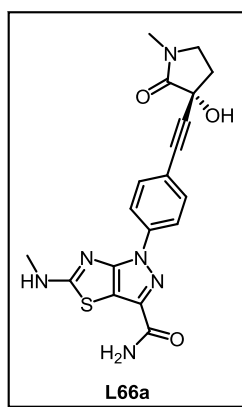


Schéma 42. Exemple d'un pyrazolothiazole à visée antiinflammatoire

En visant les mêmes cibles enzymatiques, Song et Brdiges présentent une palette variée d'hétérocycles avec des propriétés anticancéreuses, leur catalogue contenant des molécules de type pyrazolo[3,4-*d*]thiazole (Schéma 43).³⁹

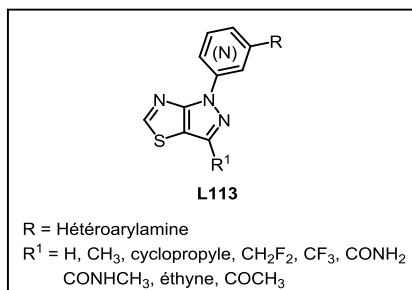


Schéma 43. Agents anticancéreux à base du motif pyrazolo[3,4-*d*]thiazole

³⁹ Y. Song, A. J. Brdiges, *WO2017120429* **2017**, *Chem. Abstr.* **2017**, 167, 176134.

Récemment, un travail colossal a été réalisé par la compagnie Achillon, qui a publié en 2017 un nombre impressionnant de brevets (6 en l'occurrence).^{34, 35, 40} Les cibles thérapeutiques incluent les maladies auto-immunes, inflammatoires, neuro-dégénératives, l'ischémie et le cancer. Un exemple significatif de chaque publication est présenté dans le schéma 44.

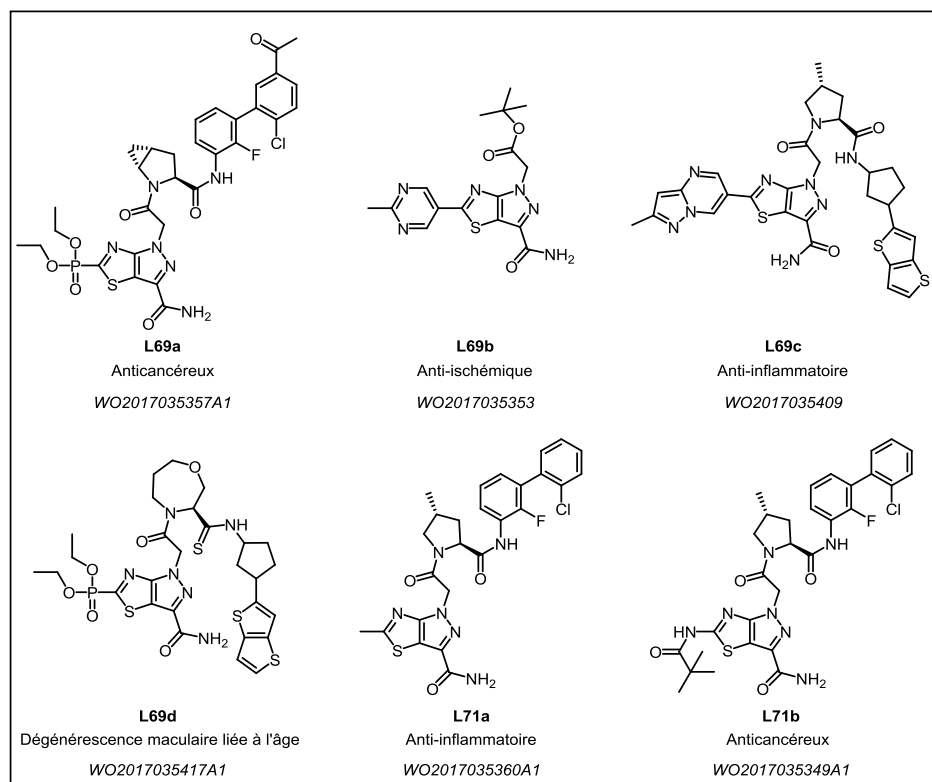


Schéma 44. Exemple de pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles à visée thérapeutique

Conclusion

Après avoir parcouru au fil de ce chapitre tant les principales stratégies pour accéder aux pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles que les applications biologiques mettant en exergue le potentiel et l'importance de ces bicycles peu décrits dans la littérature, nous concentrerons notre attention, lors d'une partie des travaux réalisés dans cette thèse, autour de ce motif bicyclique.

⁴⁰ J. A. Wiles, A. S. Phadke, M. Deshpande, A. Agarwal, D. Chen, V. R. Gadachanda, A. Hashimoto, G. W. Pais, X. Qiuping; Wang, W. Greenlee, *WO2017035417A1* **2017**, *Chem. Abstr.* **2017**, 166, 295100.

Chapitre 2. Synthèse et fonctionnalisation du noyau pyrazolo[3,4-*d*]thiazole

A. Objectifs et stratégie

Comme illustré précédemment, les méthodes pour former ces composés s'appuient généralement sur la construction du système condensé avec les substituants déjà introduits dans des positions choisies. De plus, les synthèses mises en œuvre nécessitent un nombre considérable d'étapes, n'ayant pas toujours des rendements très satisfaisants, ce qui ne permet que des modifications mineures sur l'ensemble de la molécule.

Pour surmonter ces difficultés il semble important d'apporter, dans un premier temps, l'innovation du point de vue synthétique. Pour ce faire, l'élaboration d'une voie de synthèse originale, rapide et qui donne également accès à la diversité moléculaire s'impose.

Une fois établie, l'efficacité de cette synthèse jouera un rôle central, car des rendements plus élevés que ceux déjà existants devront être requis. Les produits de départ doivent ensuite être à bas prix et les synthons mis en œuvre devront disposer de plusieurs sites modulables.

Pour compléter le travail, une étude sur la réactivité chimique des entités élaborées sera mise en œuvre et ce, dans le but de mieux connaître la réactivité de ces systèmes mixtes fusionnés 5:5.

Dans le chapitre précédent, deux grandes stratégies de construction des pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles ont été présentées :

- i. Voie A : Formation du bicyclic au départ du noyau thiazole
- ii. Voie B : Elaboration du bicyclic au départ du noyau pyrazole (séquence plus fréquemment décrite)

La stratégie envisagée dans le cadre de cette thèse, afin d'être efficace et originale compte tenu de la littérature, repose sur les constatations suivantes :

- ❖ la modulation doit pouvoir se réaliser une fois que le bicyclic est formé
- ❖ la stratégie de synthèse devra posséder le moins d'étapes possibles et si possible faire appel à des réactions monotope
- ❖ les partenaires réactionnels qui sont les plus substitués et qui, de surcroît, s'avèrent facilement accessibles sont souvent ceux azotés

Suite à ces conclusions, la stratégie correspondante à la voie A, moins répandue, sera utilisée comme méthode de choix (Schéma 45).

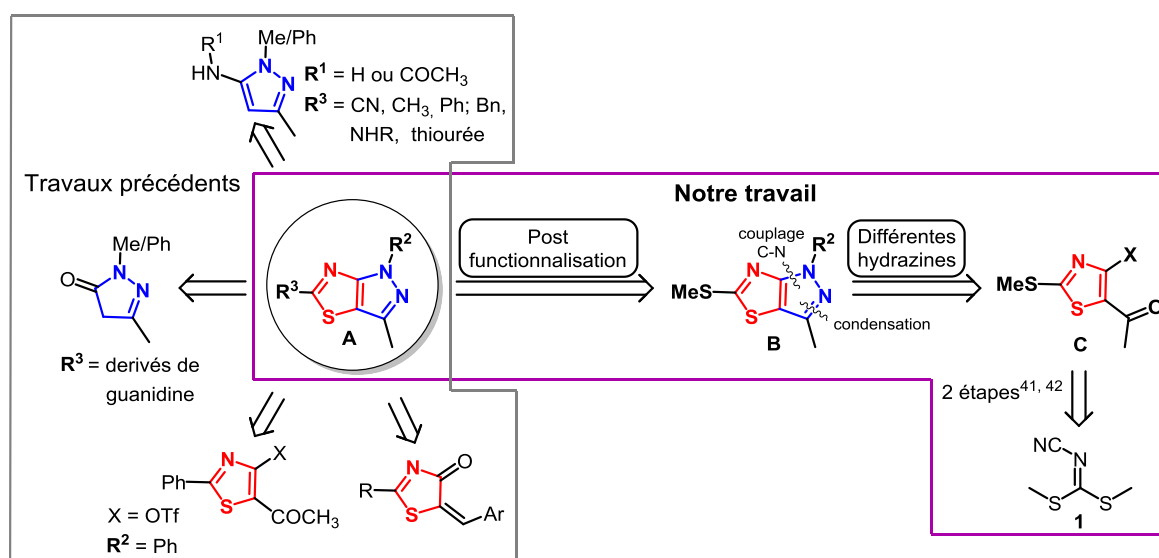


Schéma 45. Schéma rétrosynthétique envisagé

Les motifs pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles polysubstitués **A** seront générés à partir des bicycles *S*-méthylés clés **B**, eux-mêmes obtenus au départ des thiazoles trifonctionnalisés **C** et ce, *via* la formation d'une liaison C-N à partir des intermédiaires de type hydrazones. A noter que les thiazoles **C** sont accessibles en deux étapes à partir de diméthyle *N*-cyanodithioiminocarbonate **1**.^{41, 42}

B. Etape de condensation

Le précurseur **C** (Schéma 45) qui permettra l'obtention de nouveaux pyrazolothiazoles avec un haut degré de diversité moléculaire doit posséder une fonction carbonyle pour permettre une condensation et un nucléofuge pour la formation de la liaison C-N. Le composé **3** possède ces prérequis et peut être obtenu par une réaction monotope mettant en jeu trois séquences simultanées, suivie par une halogénéation de Sandmeyer. Cette stratégie permet l'insertion de trois groupements qui sont l'atome de brome, l'entité méthylsulfanyle et le motif acétyle (Schéma 46).

⁴¹ D. Thomae, E. Perspicace, S. Hesse, G. Kirsch, P. Seck, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9309-9314; D. Thomae, E. Perspicace, Z. Xu, D. Henryon, S. Schneider, S. Hesse, G. Kirsch, P. Seck, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2982-2988.

⁴² F. Lefranc, Z. Xu, P. Burth, V. Mathieu, G. Revelant, M. Velho de Castro Faria, C. Noyon, D. G. Garcia, D. Dufour, C. Bruyère, C. F. Gonçalves-de-Albuquerque, P. Van Antwerpen, B. Rogister, S. Hesse, G. Kirsch, R. Kiss, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 213-223.

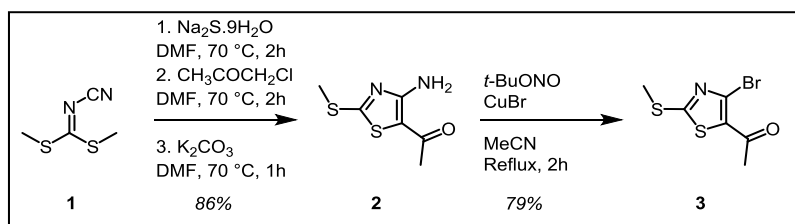


Schéma 46. Synthèse du thiazole **3**

Le mécanisme réactionnel mis en jeu dans la première étape de synthèse implique soit une addition de Michael de Na_2S sur le produit de départ suivie d'une élimination, soit une deméthylation du produit de départ précité par le même Na_2S . Puis, l'espèce **1a** générée sert de nucléophile vis-à-vis de la chloroacétone. L'intermédiaire **1b** ainsi formé est ensuite déprotoné par la base carbonatée conduisant à un énolate qui se cyclise intramoléculairement pour générer la molécule souhaitée **2** (Schéma 47).

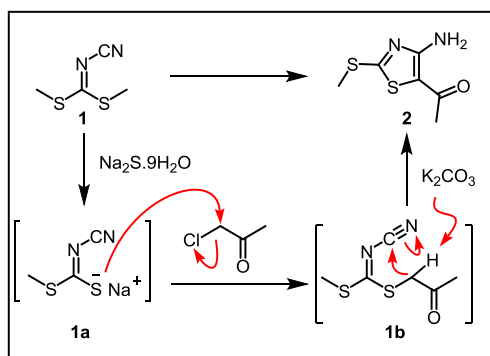
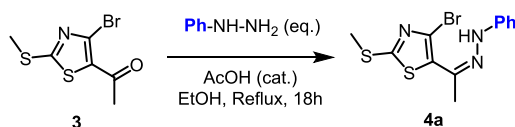


Schéma 47. Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse du thiazole **2**

B. 1. Optimisation de l'étape de condensation

L'optimisation des conditions de l'étape de condensation a été réalisée en utilisant comme substrat et réactif la 1-(4-bromo-2-(méthylthio)thiazol-5-yl)éthan-1-one **3** et la phénylhydrazine. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1. Optimisation de l'étape de condensation



Entrée	Hydrazine	Rendement ^a (%)	Produit de départ ^b (%)
1	1.0 eq.	42	n.d.
2	1.2 eq.	64	33
3	2.0 eq.	95	0

^a – Rendement en produit isolé après purification par chromatographie sur gel de silice

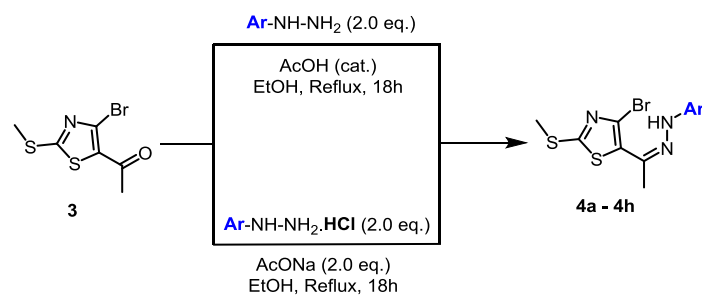
^b – Proportions déterminées par intégration RMN sur le brut réactionnel

Pour cette étude nous nous sommes inspirés de travaux déjà existants,⁴³ mais dans notre cas un rendement de seulement 42% a été obtenu en utilisant une quantité stœchiométrique de substrat et de réactif mis en œuvre (Tableau 1, entrée 1). Ce résultat médiocre peut s'expliquer par la nature du produit de départ. En effet, Voskoboynikov *et coll.* ont utilisé un dérivé aldéhydique, contrairement à nos travaux qui font appel à des composés cétoniques, moins réactifs. Un doublement du nombre d'équivalents d'hydrazine se traduit par la conversion complète du produit de départ, permettant l'obtention du produit **4a** avec un excellent rendement de 95% (Tableau 1, entrée 3).

B. 2. Généralisation aux autres hydrazines

Une extension de cette réaction a été ensuite appliquée à d'autres hydrazines aromatiques possédant sur le noyau aryle des substituants électro-donneurs ou électro-attracteurs. Dans le cas où les hydrazines se trouvent sous leur forme chlorhydrate, un équivalent d'acétate de sodium a été ajouté dans le milieu réactionnel pour la désalification de ces réactifs. Les hydrazones correspondantes ont été obtenues avec de bons, voire de très bons rendements compris entre 74 et 98% (Tableau 2).

Tableau 2. Généralisation de l'étape de condensation



Entrée	R	Rendement ^b (%)
1	Ph	95
2	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	93
3	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ ^a	74
4	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ ^a	85
5	4-F-C ₆ H ₄ ^a	98
6	3-F-C ₆ H ₄ ^a	98
7	2-F-C ₆ H ₄ ^a	98
8	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	88

^a – Hydrazines sous forme chlorhydrate

^b – Rendement en produit isolé après purification par chromatographie sur gel de silice

⁴³ A. Y. Lebedev, A. S. Khartulyari, A. Z. Voskoboynikov, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 596-602.

C. Etape de cyclisation

Pour l'optimisation de l'étape de cyclisation du composé **4a** deux possibilités métallo-catalysées ont été explorées. La première fait appel aux couplages palladiés de type Buchwald-Hartwig, tandis que la deuxième envisage une annélation en présence de cuivre de type Ullmann (Schéma 48). Le choix d'utiliser directement les approches métallo-catalysées a été motivé par le fait que les méthodes d'annélation par substitution nucléophile de la littérature n'ont jamais conduit à des rendements élevés.

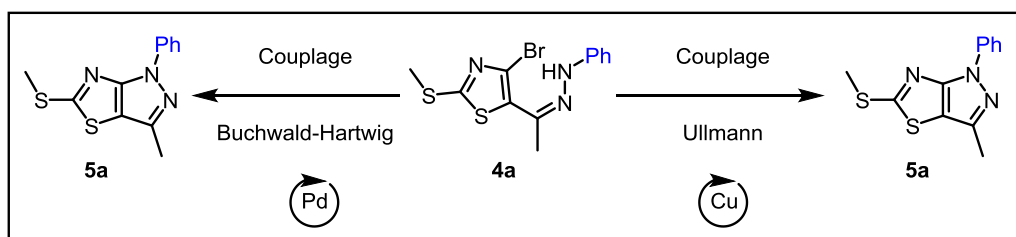


Schéma 48. Méthodes envisagées pour l'annélation du composé **4a**

C. 1. Optimisation du couplage de Buchwald-Hartwig

a) Rappels bibliographiques sur le couplage de Buchwald-Hartwig

La formation directe de la liaison C-N peut avoir lieu par condensation des halogénures d'aryle sur différentes amines ou dérivés d'amines (amines aliphatiques ou aromatiques primaires ou secondaires, imides, amides, sulfonamides, sulfoximines, trifluorométhanesulfonates). Cette réaction pallado-catalysée menée en présence d'une quantité stœchiométrique de base porte le nom de couplage-croisé de Buchwald-Hartwig (Schéma 49).⁴⁴ Cette séquence peut être inter- ou intramoléculaire.

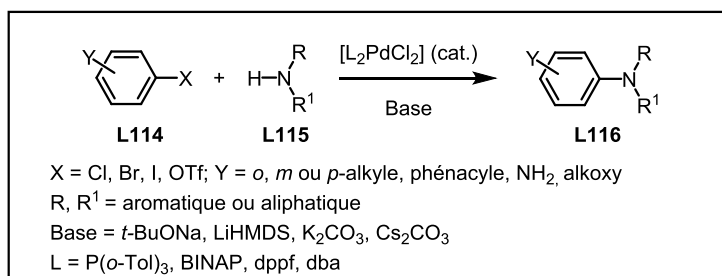


Schéma 49. Cas général concernant le couplage de Buchwald-Hartwig

⁴⁴ L. Kürti, B. Czákó, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis: background and detailed mechanisms*, Elsevier Academic Press, 2005, 70.

Le premier couplage palladié pour former une liaison aryle C-N a été publié en 1983 par l'équipe de Migita.⁴⁵ En s'appuyant sur ces travaux, Buchwald a développé une dizaine d'années plus tard, une nouvelle procédure catalytique d'amination. Le désavantage de la méthode initiale réside dans l'utilisation stœchiométrique des amidures de tributylétain comme partenaires de réaction, espèces sensibles à l'humidité et au chauffage. La solution est venue en 1995 grâce aux recherches menées simultanément par Buchwald⁴⁶ et Hartwig.⁴⁷ Ces auteurs se sont rendus compte que les espèces amino-stannylés pouvaient être remplacées par des amines libres à condition qu'une base forte (*t*-BuONa, LiHMDS) soit présente dans le milieu réactionnel. De ce fait, l'amidure métallique **L114d** peut être généré *in situ* par déprotonation de l'amine pallado-coordinée (Schéma 50).

La séquence débute par l'étape d'addition oxydante du palladium (0) sur l'halogénure arylé. Dans la deuxième étape, l'amide **L114d** peut être généré soit à l'aide de la base et de l'espèce **L114b**, soit *via* l'intermédiaire alkoxylé **L114c**, l'élimination réductrice conduisant finalement aux produits de couplage. Le mécanisme réactionnel à proprement parler est proposé ci-dessous.^{48, 49}

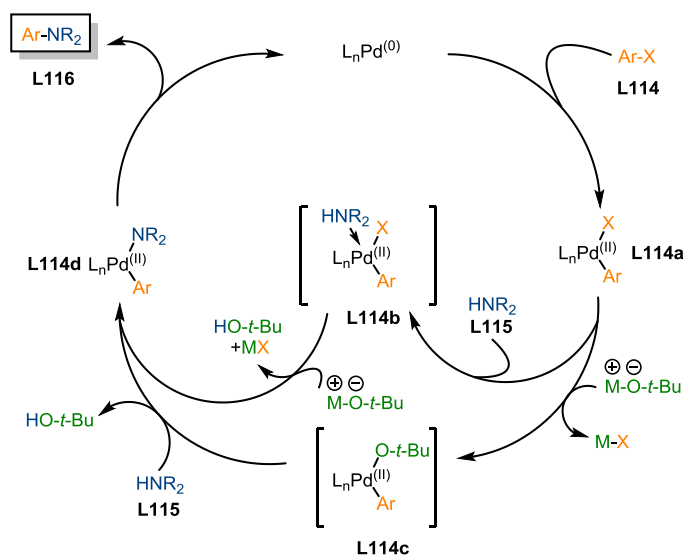


Schéma 50. Cycle catalytique proposé pour le couplage de Buchwald-Hartwig

La réaction se déroule le plus souvent avec des iodures ou des bromures arylés comme substrat. Le catalyseur Pd⁽⁰⁾ est souvent complexé soit avec des ligands chélatants possédant des motifs phosphiniques (BINAP, dppf, Xantphos, DPBP) ou des ligands bidentés tels que

⁴⁵ K. Masanori, K. Masayuki, M. Toshihiko, *Chem. Lett.* **1983**, 12, 927-928.

⁴⁶ A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1348-1350.

⁴⁷ J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3609-3612.

⁴⁸ F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5969-5970.

⁴⁹ J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7215-7216.

la dba (Schéma 51). La base doit être présente en quantité stœchiométrique et les températures en général élevées ne varient sensiblement, sauf quelques rares exemples décrivant des réactions à température ambiante.

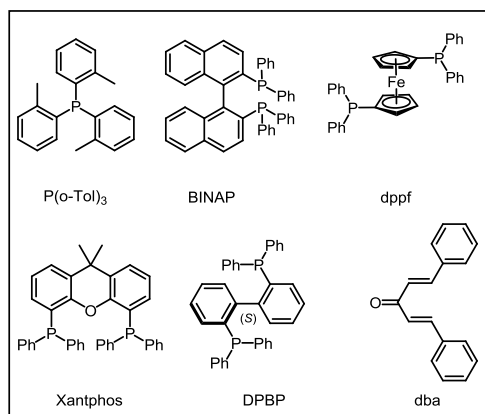


Schéma 51. Ligands souvent utilisés pour le couplage de Buchwald-Hartwig

Les travaux réalisés depuis 1990 et jusqu'à ce jour ont montré qu'en faisant appel à des conditions réactionnelles judicieusement choisies, même les chlorures d'aryles, souvent peu réactifs, peuvent être couplés avec des amines ou des alcools.^{50, 51}

b) Optimisation des conditions de l'étape d'annélation

Les essais d'optimisation ont été réalisés en prenant comme substrat modèle l'hydrazone phénylé **4a**. La sélection des meilleures conditions s'est fait sur la base du rendement RMN calculé grâce à un étalon interne, le dibenzyléther.

En s'appuyant sur les travaux de Voskoboynikov (Schéma 52),⁴³ différents ligands ont été testés.

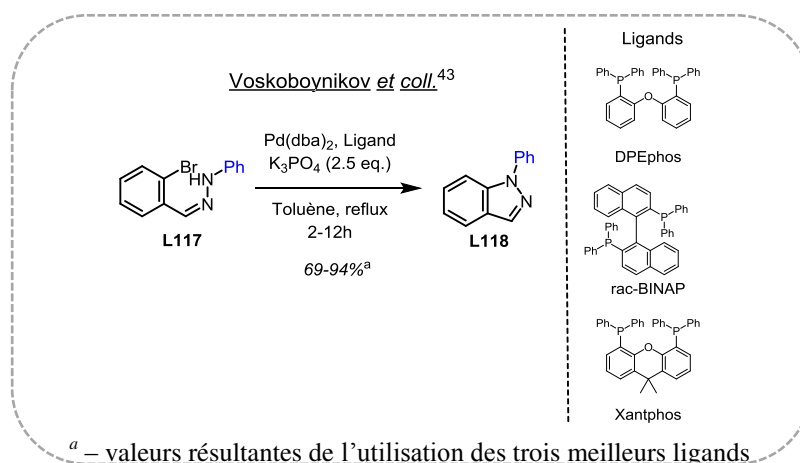


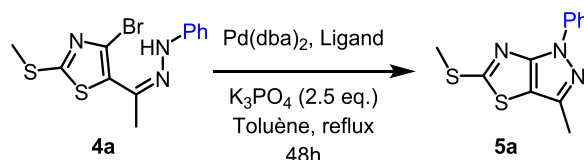
Schéma 52. Exemple de synthèse d'indazoles par couplage de Buchwald-Hartwig

⁵⁰ J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2046-2067.

⁵¹ M. M. Heravi, Z. Kheilkordi, V. Zadsirjan, M. Heydari, M. Malmir, *J. Organomet.Chem.* **2018**, 861, 17-104.

Les meilleures conditions proposées dans la littérature pour la condensation entre la phénylhydrazine et la 2-bromobenzaldéhyde ont seulement permis, dans notre cas, une conversion très faible puisque seules des traces du produit attendu sont observés (Tableau 3, entrée 1).

Tableau 3. Optimisation de l'étape de cyclisation via le couplage de Buchwald-Hartwig



Entrée	Pd(dba) ₂ (mol %)	Ligand (mol %)	Rendement ^a 5a (%)	Produit de départ ^a 4a (%)
1	2	DPEphos (2)	8	61
2	10	DPEphos (10)	30	40
3	10	DPEphos (20)	42	12
4	10	<i>rac</i> -BINAP (20)	40	44
5	10	Xantphos (20)	57	25

^a – Rendement déterminé par RMN du proton en utilisant Bn₂O (0.25 eq.) comme étalon interne

L'augmentation progressive de la charge en catalyseur-ligand est corrélée avec une valeur plus élevée du rendement en produit cyclisé et ce, jusqu'à 42% mais avec toujours du produit de départ résiduel dans le milieu réactionnel (Tableau 3, entrée 3). D'autres ligands ont été alors employés pour contourner cette limitation mais malheureusement, une conversion totale n'est jamais atteinte (Tableau 3, entrées 4 et 5). A noter que les meilleurs résultats sont obtenus en utilisant 10 mol% de Pd(dba)₂ et 20 mol% de Xantphos, ces conditions permettant de générer le pyrazolo[3,4-*d*]thiazole **5** avec 57% de rendement.

Ces résultats peu satisfaisants sont probablement dus à la taille plus petite et à la nature plus riche en électrons de ces cycles hétéroarylés à 5 chaînons, par rapport aux analogues benzéniques.⁵² Dans la plupart des cas, l'élimination réductrice se révèle l'étape limitante lors des réactions de couplage pallado-catalysées menés sur des charpentes halogénés à 5 chaînons.^{53,54}

Face à ces résultats non satisfaisants, notre attention s'est dirigée vers une deuxième stratégie, à savoir la réaction de condensation d'Ullmann.

⁵² P. Ruiz-Castillo, S. L. Buchwald, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564-12649.

⁵³ M. W. Hooper, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2003**, *22*, 3394-3403.

⁵⁴ P. J. Milner, Y. Yang, S. L. Buchwald, *Organometallics* **2015**, *34*, 4775-4780.

réaction plus courts et des charges catalytiques plus faibles.⁶⁰ En général, le catalyseur au cuivre est préparé *in situ* par l'utilisation des chélates bidentés,^{61, 62} tels que des diamines,^{63, 64} des acides aminés,^{65, 66} des 1,10-phénanthrolines,^{67, 68} des diols^{69, 70} voire d'autres ligands qui possèdent des atomes d'azotes ou d'oxygènes dans leur structure.^{71, 72}

Contrairement à la séquence de Buchwald-Hartwig, le mécanisme réactionnel pour la condensation d'Ullmann reste encore et toujours mal élucidé. Cependant, le cycle catalytique généralement accepté repose sur deux voies mécanistiques potentielles (Schéma 54).^{55, 73}

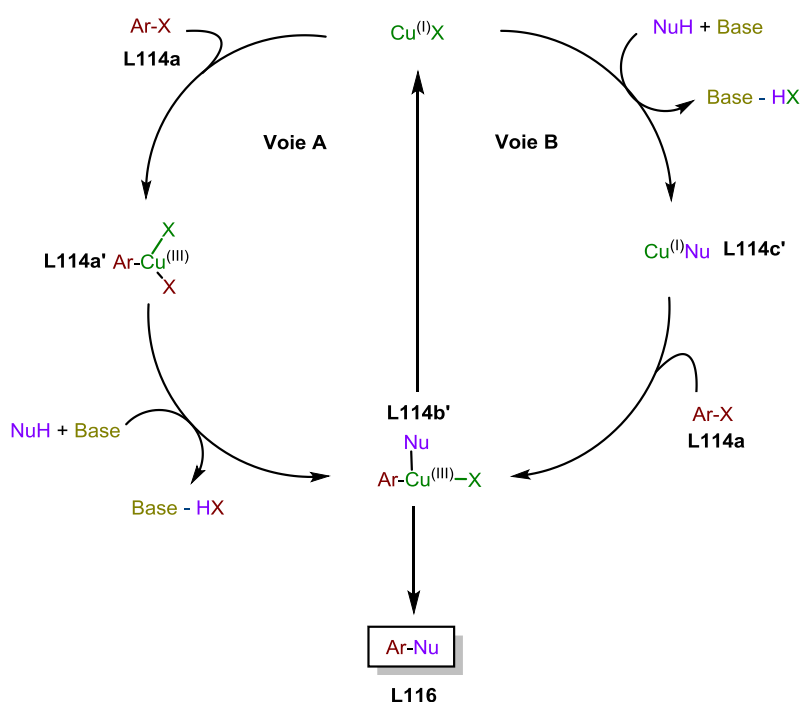


Schéma 54. Mécanisme général accepté pour la condensation d'Ullmann

La première voie catalytique (voie A) commence avec l'addition oxydante de l'halogénure aromatique sur le cuivre pour former l'espèce $\text{Cu}^{\text{(III)}}$ **L114a'**. Par conséquent, un échange nucléophile-halogénure conduit à l'intermédiaire **L114b'** qui, par élimination

⁶⁰ G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054-3131.

⁶¹ D. Ma, Q. Cai, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1450-1460.

⁶² F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954-6971.

⁶³ J. C. Antilla, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11684-11688.

⁶⁴ F. Y. Kwong, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 793-796.

⁶⁵ D. Ma, Q. Cai, H. Zhang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2453-2455.

⁶⁶ W. Deng, Y.-F. Wang, Y. Zou, L. Liu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2311-2315.

⁶⁷ H. B. Goodbrand, N.-X. Hu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 670-674.

⁶⁸ C. Han, R. Shen, S. Su, J. A. Porco, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 27-30.

⁶⁹ F. Lang, D. Zewge, I. N. Houpis, R. P. Volante, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3251-3254.

⁷⁰ C. Enguehard, H. Allouchi, A. Gueffier, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4367-4370.

⁷¹ B. de Lange, M. H. Lambers-Verstappen, L. Schmieder-van de Vondervoort, N. Sereinig, R. de Rijk, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, *Synlett* **2006**, *18*, 3105-3109.

⁷² A. Ouali, M. Taillefer, J.-F. Spindler, A. Jutand, *Organometallics* **2007**, *26*, 65-74.

⁷³ C. Sambigiato, S. P. Marsden, A. J. Blacker, P. C. McGowan, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3525-3550.

réductrice, forme le produit de couplage avec en même temps la régénération du catalyseur en l'occurrence le cuivre⁽¹⁾. L'ordre de réaction opposé a aussi été proposé, la déprotonation du nucléophile survenant avant la coordination au cuivre pour former l'intermédiaire **L114c'**. L'insertion du dérivé arylé sur celui-ci génère le précurseur **L114b'** qui conduit au catalyseur et au produit souhaitée **L116** via une élimination réductrice (voie B).

Malgré tous les avantages majeurs de la condensation d'Ullmann (conditions douces, prix bas pour les catalyseurs, ligands peu onéreux et insensibles à l'air et à l'humidité, tolérance fonctionnelle élargie), cette réaction connaît quelques limites dans la mesure où certains substrats ne réagissent pas. A noter que, dorénavant, cette réaction de condensation d'Ullmann est toutefois considérée comme une solution complémentaire au couplage de Buchwald-Hartwig pour la formation de liaisons C-N.

b) Optimisation des conditions de l'étape de cyclisation

Les tests d'optimisation (Tableau 4), réalisés avec la phénylhydrazone **4a**, s'appuient au départ sur les travaux réalisés par Ding et ses collaborateurs (Schéma 55).⁷⁴

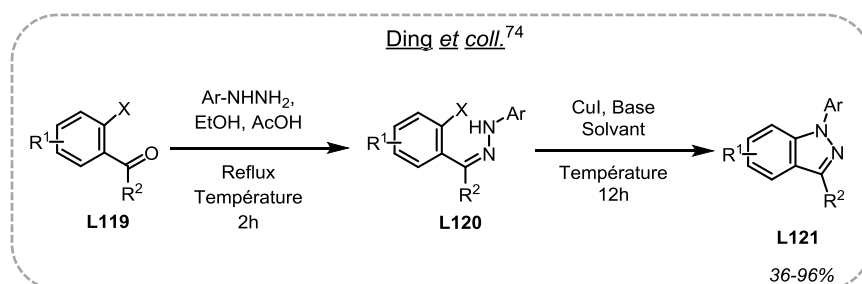
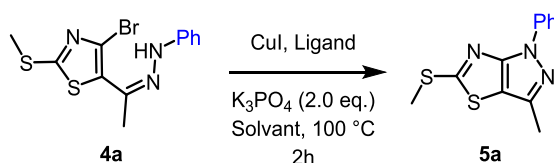


Schéma 55. Synthèse d'indazoles par cyclisation d'Ullmann

Tableau 4. Optimisation de l'étape de cyclisation par condensation d'Ullmann



Entrée	Catalyseur (mol%)	Ligand (mol%)	Solvant	Rendement ^a 5a (%)	Produit de départ ^b 4a (%)
1	CuI (5)	L-Proline (10)	DMSO	77	-
2	CuI (5)	-	DMSO	81	-
3	CuI (5)	-	MeCN	55	-
4	CuI (5)	-	DMA	89	-
5	-	-	DMA	39	10

^a – Rendement en produit isolé après purification sur chromatographie sur gel de silice

^b – Rendement déterminé par RMN du proton en utilisant Bn₂O (0.25 eq.) comme étalon interne

⁷⁴ M. Gao, X. Liu, X. Wang, Q. Cai, K. Ding, *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 1199-1204.

A noter que le choix du système iodure de cuivre, *L*-proline s'est avéré prometteur, dans la mesure où une conversion totale est atteinte, avec, de surcroît, des temps de réaction considérablement diminués (Tableau 4, entrée 1). Dans le but d'évaluer l'importance du ligand, le même essai a été réalisé en son absence. Un rendement légèrement plus élevé a été observé (Tableau 4, entrée 2). Face à ce résultat, un criblage de solvants a suivi. Le meilleur résultat, à savoir un rendement de 89%, est atteint lorsque le DMA est employé (Tableau 4, entrée 4). Il est important de préciser que la cyclisation a également lieu en absence du catalyseur, ce qui est explicable par une possible substitution nucléophile aromatique. Toutefois, le rendement est beaucoup plus faible avec de surcroît une conversion du produit de départ incomplète (Tableau 4, entrée 5).

Plusieurs paramètres (meilleur rendement, temps de réaction plus court, absence de ligand) convergent pour une plus grande efficacité de la condensation d'Ullmann par rapport au couplage de Buchwald-Hartwig lors de la *N*-arylation intramoléculaire du notre substrat.

C. 3. Généralisation à d'autres hydrazones

Après avoir décidé de la stratégie à utiliser pour l'étape de cyclisation, une panoplie d'hydrazones aromatiques monosubstituées a été engagée dans cette transformation (Tableau 5).

Tableau 5. Exemplification pour l'étape de condensation

Reaction scheme: 4a-4h $\xrightarrow[\text{DMA, 100 } ^\circ\text{C, 2h}]{\text{CuI (5 mol\%), K}_3\text{PO}_4 \text{ (2.0 eq.)}}$ 5a-5h

Entrée	R	Rendement ^a (%)
1	Ph	81
2	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	33
3	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	55
4	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	67
5	4-F-C ₆ H ₄	78
6	3-F-C ₆ H ₄	78
7	2-F-C ₆ H ₄	86
8	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	60

^a – Rendement en produit isolé après purification par chromatographie sur gel de silice

Les nouveaux pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles fonctionnalisés en position 1 sont obtenus avec de rendements allant de bons à modestes, excepté dans le cas du groupement nitro. Les

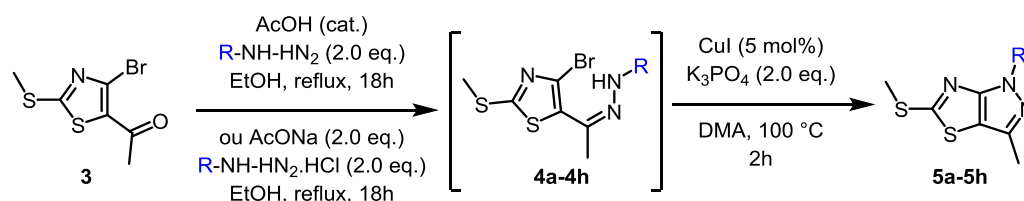
valeurs les plus élevées ont été fournies par les substituants halogénés, indépendamment de leur position sur le noyau aromatique (Tableau 5, entrées 5 à 7).

En ce qui concerne la présence des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs, les rendements varient très peu, ce qui ne rend pas possible l'observation d'une tendance liée à la nature électronique des substituants (Tableau 5, entrées 3, 4 et 8). Quoiqu'il en soit, l'usage de groupements fortement électro-déficients tels que le motif nitro, diminue considérablement le rendement (Tableau 5, entrée 2).

D. Procédé monotope pour synthétiser le noyau pyrazolo[3,4-*d*]thiazole

Dans le but d'améliorer et rendre plus efficace notre méthodologie, des réactions monotope ont été envisagées pour les deux étapes précédemment optimisées (Tableau 6).

Tableau 6. Généralisation pour la réaction monotope



Entrée	R	Rendement ^a (%)
1	Ph	79
2	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	14
3	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	98
4	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	97
5	4-F-C ₆ H ₄	83
6	3-F-C ₆ H ₄	90
7	2-F-C ₆ H ₄	86
8	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	83

^a – Rendement en produit isolé après purification par chromatographie sur gel de silice

Pour ce faire, le thiazole **3** a été engagé dans de réactions de condensation avec des hydrazines aromatiques substituées, en utilisant les conditions réactionnelles préalablement optimisées, sans isoler les hydrazones **4a-4h** formées. La simple évaporation du solvant, suivie par l'ajout des réactifs nécessaires pour former la liaison C-N ont conduit directement à l'obtention des systèmes pyrazolo[3,4-*d*]thiazole **5a-5h**.

La mise en place de cette nouvelle stratégie s'est révélée fructueuse dans la mesure où les hétérobicycles souhaités ont été obtenus avec de meilleurs rendements que ceux provenant des deux étapes menées successivement.

Les fonctions riches en électrons permettent l'obtention de pyrazolothiazoles d'une façon quasi-quantitative (Tableau 6, entrées 3 et 4), les groupements attracteurs conduisant à des rendements sensiblement équivalents. Aucun effet stérique n'a été observé car les mêmes groupements dans les positions *ortho*, *méta* ou *para* sur le noyau aromatique donnent lieu à des rendements très proches (83 – 90%) (Tableau 6, entrées 5-7). L'exception de cette série concerne la fonction nitro, qui semble déstabiliser le système réactionnel conduisant de surcroît à des problèmes de reproductibilité (Tableau 6, entrée 2).

Cette stratégie séquentielle a été appliquée à la méthyl-, benzyl- et *tert*-butylhydrazine mais malheureusement, ces tentatives se sont avérées infructueuses. L'isolement des analogues hydrazones par colonne chromatographique s'est avéré impossible à cause de leur sensibilité pendant la purification. La stratégie monotope a également été utilisée pour ces substrats, malheureusement, seule la dégradation du milieu réactionnel a été observée.

E. Etape de couplage de Liebeskind-Srogl

Après avoir fonctionnalisé la position 1 du noyau pyrazolo[3,4-*d*]thiazole, un autre point de diversité a été envisagé : la position 5. Une fonction thioéther est présente sur ce sommet, ce qui va permettre de mettre en œuvre lors de la modulation de nos bicycles un protocole à la fois élégant et original, en l'occurrence le couplage de Liebeskind-Srogl.

Rappels bibliographiques sur le couplage de Liebeskind-Srogl

La réaction originale de couplage de Liebeskind-Srogl (nommée aussi « de première génération ») a été développée en 2000 par les deux auteurs précités qui ont utilisés comme substrats des thiols esters **L122** et des acides boroniques **L123**. Cette séquence permet former des cétones **L124** et ce, en présence (stœchiométrique) de thiophène-2-carboxylate de cuivre (CuTC) et d'un catalyseur palladié, sous conditions neutres et anaérobiques (Schéma 56).⁷⁵ Notre équipe a montré que cette réaction de couplage pourrait être idéalement appliquée aux noyaux hétéroaromatiques.⁷⁶

⁷⁵ L. S. Liebeskind, J. Srogl, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11260-11261.

⁷⁶ F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Leuret, G. Guillaumet, *Synlett* **2002**, 447-450; F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Leuret, G. Guillaumet, *Synthesis* **2004**, 2893-2899; N. Leconte, L. Pellegatti, A. Tatibouët, F. Suzenet, P. Rollin, G. Guillaumet, *Synthesis* **2007**, 857-864.

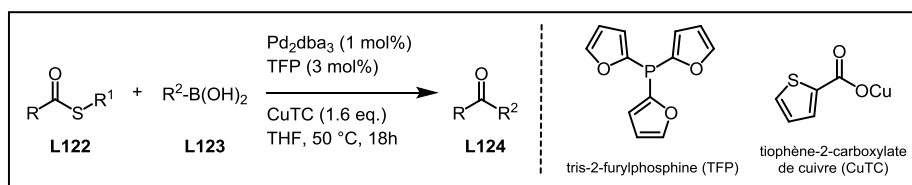


Schéma 56. Réaction originale du couplage de Liebeskind-Srogl

Depuis le début du XXI^{ème} siècle, l'étendu et les variantes modifiées de ce procédé fascinant de formation de liaisons C-C a été considérablement élargi pour permettre le couplage d'un grand nombre d'entités organosoufrées non seulement avec des dérivés boroniques mais aussi avec des dérivés organométalliques.^{77, 78}

Les éléments clés de la transformation avec les acides boroniques impliquent l'absence d'une base et l'utilisation de carboxylates de cuivre facilement disponibles, comme cofacteur métallique thiophile.⁷⁹

Une justification mécanistique pour la réaction couplage Pd⁽⁰⁾-catalysée et Cu^(I)-assistée avec le départ du motif soufré est présentée ci-dessous.^{75, 76, 80}

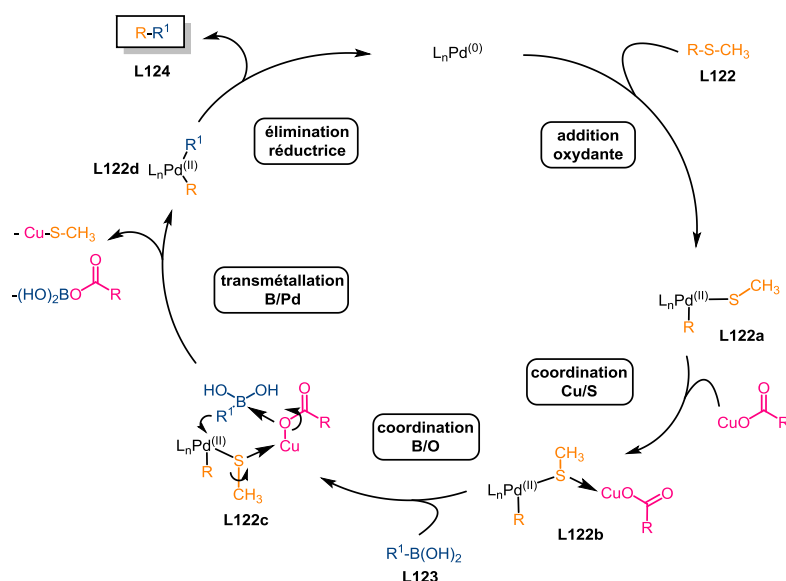


Schéma 57. Cycle catalytique proposé pour le couplage de Liebeskind-Srogl

Le mécanisme commence par l'addition oxydante du catalyseur sur le dérivé thiol pour former l'intermédiaire **L122a**. Par la suite, le carboxylate de cuivre joue un double rôle : il polarise la liaison Pd-S par coordination du Cu^(I) avec le centre soufré (**L122b**), tout en

⁷⁷ M. Egi, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 801-802; F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Leuret, G. Guillaumet, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 803-805; Q. Sun, F. Suzenet, G. Guillaumet, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2694-2698; Q. Sun, F. Suzenet, G. Guillaumet, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3473-3476.

⁷⁸ H. Prokopcová, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2276-2286.

⁷⁹ H.-G. Cheng, H. Chen, Y. Liu, Q. Zhou, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 490-508.

⁸⁰ L. S. Liebeskind, J. Srogl, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979-981.

activant le bore trivalent par complexation du groupement carboxyle sur cet atome (**L122c**). Cette action facilitera l'étape limitante de transmétallation pour aboutir à l'espèce **L122d**. Finalement, l'élimination réductrice conduit au composé couplé, avec recyclage du catalyseur.⁸¹

Les plus importantes variantes du couplage de Liebeskind-Srogl sont celles qui impliquent des réactions sans catalyse au palladium et à l'air,^{82, 83} des réactions à base de Cu^(I) catalytique,⁸⁴ des réactions dans l'eau⁸⁵ et des réactions Cu/Ag co-catalysées.⁸⁶

E. 1. Optimisation au départ du 3-méthyl-5-méthylthio-1-phényl-1H-pyrazolo[3,4-d]thiazole

Avec un outil puissant tel que le couplage de Liebeskind-Srogl, l'optimisation démarre avec l'hétérobicyclic 5a et l'acide *p*-méthoxyphényle boronique en tant que substrats modèles, sous irradiation aux micro-ondes (Tableau 7). Les premiers tests – fondés sur un travail antérieurement réalisé au sein de notre laboratoire⁷⁶ – ont permis de discriminer la source de cofacteur. Les résultats les plus prometteurs ont été obtenues avec le CuTC (Tableau 7, entrées 1 et 2). Ensuite le rôle de la température a été étudié mais les résultats acquis ne se sont pas révélés véritablement concluants (Tableau 7, entrées 3 et 4). Le choix d'un solvant plus adapté aux réactions sous irradiation micro-ondes s'est avéré favorable, puisque des conversions plus élevées ont été atteintes en remplaçant le THF par le DMF (Tableau 7, entrée 5).

Tableau 7. Optimisation pour l'étape de couplage de Liebeskind-Srogl

Entrée	Source de cuivre	Acide boronique (eq.)	Solvant	Température (°C)	Rendement ^a (%)	Produit de départ ^a (%)
1	CuMeSal	1.5	THF	100	48	28
2	CuTC	1.5	THF	100	58	28
3	CuTC	1.5	THF	120	66	20

⁸¹ H. Prokopcová, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3674-3676.

⁸² J. M. Villalobos, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15734-15735.

⁸³ L. S. Liebeskind, H. Yang, H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *121*, 1445-1449.

⁸⁴ Z. Zhang, M. G. Lindale, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6403-6410.

⁸⁵ M. Koley, L. Wimmer, M. Schnürch, M. D. Mihovilovic, *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 1368-1373.

⁸⁶ P. Ghosh, B. Ganguly, E. Perl, S. Das, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2751-2756.

4	CuTC	1.5	THF	140	66	20
5	CuTC	1.5	DMF	140	76	12
6	CuTC	2.2	DMF	140	86	0

^a – Pourcentages obtenus après isolation des produits par chromatographie sur gel de silice

Cet ajout a conduit aux conditions optimales pour la transformation souhaitée, le pyrazolo[3,4-*d*]thiazole **7a** bifonctionnalisé étant généré avec un excellent rendement (Tableau 7, entrée 6).

Les excès nécessaires de CuTC utilisés dans notre cas pour la réaction de couplage sont également retrouvés dans la littérature au départ d'autres motifs condensés tels que : les diarylpyrimidines,⁸⁷ arylpurines,⁸⁸ pyrrolopyrimidines,⁸⁹ ou les disulfures diarylés.⁹⁰

Cette surabondance du cofacteur semble servir comme pré-activateur des substrats soufrés, avant leur intégration dans le circuit mécanistique proposé pour le couplage de Liebeskind-Srogl.⁹¹

E. 2. Extension à d'autres acides boroniques

Une fois les conditions optimales mises au point, la séquence de couplage de Liebeskind-Srogl a été appliquée à divers acides boroniques aromatiques monosubstitués. Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8. Fonctionnalisation des bicycles par le couplage de Liebeskind-Srogl



Entrée	R	Rendement ^a (%)
1	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	86
2	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	67 ^b
3	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	57 ^c
4	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	71
5	C ₆ H ₅	66
6	4-CN-C ₆ H ₄	57
7	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	62

^a – Rendements en produit isolé après purification par chromatographie sur gel de silice

^b – Traces de produit de départ récupérées à la fin de la réaction

^c – 20% de produit de départ récupérés à la fin de la réaction

⁸⁷ M. Čerňová, R. Pohl, B. Klepetářová, M. Hocek, *Synlett* **2012**, 23, 1305-1308.

⁸⁸ M. Klečka, R. Pohl, J. Čejka, M. Hocek, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 5189-5193.

⁸⁹ M. Krömer, M. Klečka, L. Slavětínská, B. Klepetářová, M. Hocek, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7203-7210.

⁹⁰ Z.-J. Quan, Y. Lv, F.-Q. Jing, X.-D. Jia, C.-D. Huo, X.-C. Wang, *Adv. Synt. Catal.* **2014**, 356, 325-332.

⁹¹ A. Lengar, C. O. Kappe, *Org. Lett.* **2004**, 6, 771-774.

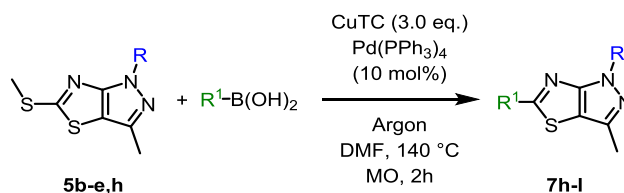
L'usage de partenaires qui possèdent des substituants électro-donneurs a été bien toléré et a permis l'obtention de pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles modulés en position 5 avec de bons voire de très bons rendements (Tableau 8, entrées 1 et 4). Par contre, lorsque le noyau aromatique n'est pas substitué, ou lorsqu'il est décoré par des fonctions entraînant un appauvrissement en électrons, les rendements restent certes satisfaisants mais avec toutefois une légère diminution (Tableau 8, entrées 5 à 7). Un effet stérique est également mis en évidence lors du changement de position du groupement méthoxy fixé sur le noyau aromatique. Nous observons, en effet, du produit de départ résiduel en fin de réaction lors de l'utilisation de la 3-méthoxyphénylhydrazine et de la 2-méthoxyphénylhydrazine, traces pour l'un, 20% pour l'autre (Tableau 8, entrées 2 et 3).

Des limitations ont été rencontrées lors des tentatives d'insertion des motifs styryle, pyridine et thiényle. En effet, le couplage de ces motifs se traduit par des bruts réactionnels qui présentent soit une dégradation totale, soit la présence de produit de départ (environ 50-70%) qui n'a pas réagi.

E. 3. Etude de l'effet électronique sur le couplage de Liebeskind-Srogl

Pour appréhender au plus près la réactivité des noyaux fusionnés que sont les pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles fonctionnalisés, une étude systématique a été réalisée et ce, dans le but de connaître le rôle de l'impact électronique des groupements portés par ces charpentes au niveau des rendements. Plus précisément, l'influence des substituants présents sur le motif arylé en position N1, substituants possédant différentes capacités électroniques à l'égard du couplage métallique a été investigué (Tableau 9).

Tableau 9. Etude de l'effet électronique envisagée pour les pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles



Entrée	R	R ¹	Rendement ^a (%)
1	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	84
2	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	84
3	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	71
4	4-F-C ₆ H ₄	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	83
5	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	82
6	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	0

^a – Rendements en produit isolé après purification par chromatographie sur gel de silice

Les structures bicycliques ont montré un haut degré de tolérance lors du couplage de Liebeskind-Srogl et ce, quelle que soit la nature riche ou pauvre en électrons des groupements fonctionnels présents sur le bicycle pyrazolothiazole. D'excellents rendements ont été atteints pour quasiment tous les cas (Tableau 9, entrées 1 à 5) avec une seule restriction : le cas du substituant nitro, pour lequel une dégradation totale a été observée en fin de réaction.

L'ensemble des résultats montre la capacité de fonctionnalisation de notre hétérobicycle vis-à-vis du couplage métallo-catalysé et métallo-assisté avec une large gamme d'acides boroniques aromatiques.

Conclusions et perspectives

Au cours de ce chapitre, nous avons établi une stratégie innovante pour accéder aux pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles au départ de diméthyle *N*-cyanodithioiminocarbonate *via* une séquence réactionnelle monotope de 3 étapes permettant d'accéder à l'intermédiaire **2**,⁴¹ suivie d'une réaction de Sandmeyer⁴² et, enfin, d'une condensation avec la phénylhydrazine⁴², procédure qui permet de générer dans un premier temps l'hydrazone intermédiaire recherchée **4a** (Schéma 58).

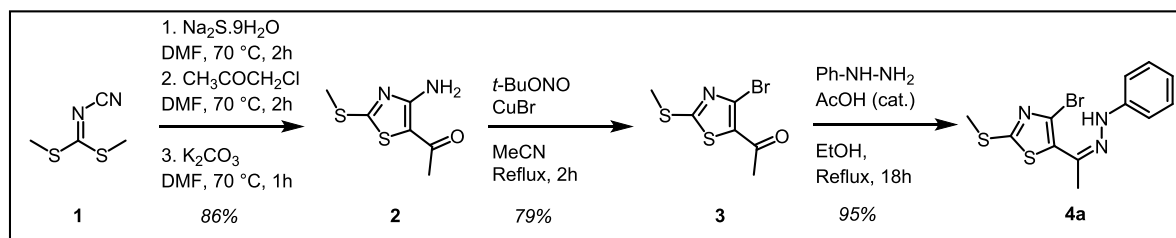
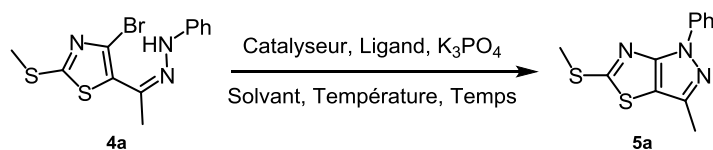


Schéma 58. Récapitulatif de la synthèse de l'hydrazone **4a**

Nous avons, ensuite, fait appel à une méthode d'annélation qui conduit aux produits condensés avec pour but l'obtention des meilleurs rendements possibles. Pour ce faire, deux stratégies ont été retenues : le couplage de Buchwald-Hartwig et la condensation d'Ullmann. Les meilleurs résultats de chaque approche sont illustrés dans le tableau récapitulatif 10. La charge catalytique, l'absence du ligand, le temps de la réaction et notamment le rendement et la conversion en produit de départ ont conduit au choix de la méthode optimale, à savoir la catalyse au cuivre telle que précisée au sein du tableau ci-dessous, entrée 2.

Tableau 10. Couplage de Buchwald-Hartwig vs. Condensation d'Ullmann



Entrée	Catalyseur (mol%)	Ligand (mol%)	Base (eq.)	Solvant	Temp. (°C)	Temps (h)	Rdt. 5a	P.D. 4a
1	Pd(dba) ₂ (10)	Xantphos (20)	2.5	PhMe	110	48	57% ^a	25% ^a
2	CuI (5)	-	2	DMA	100	2	89%^b	0

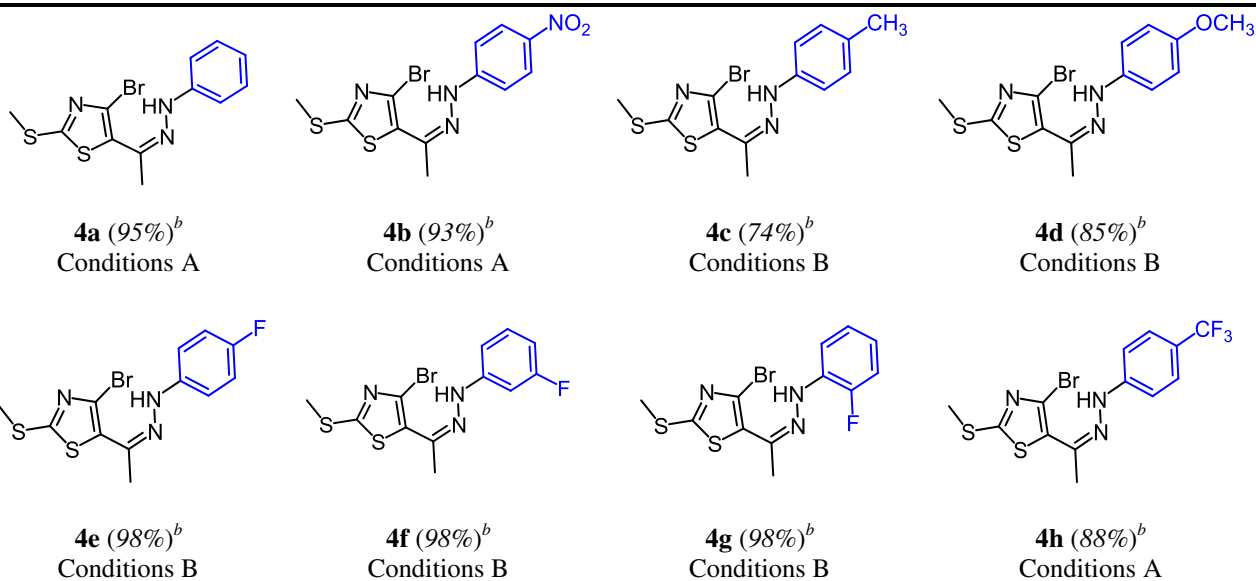
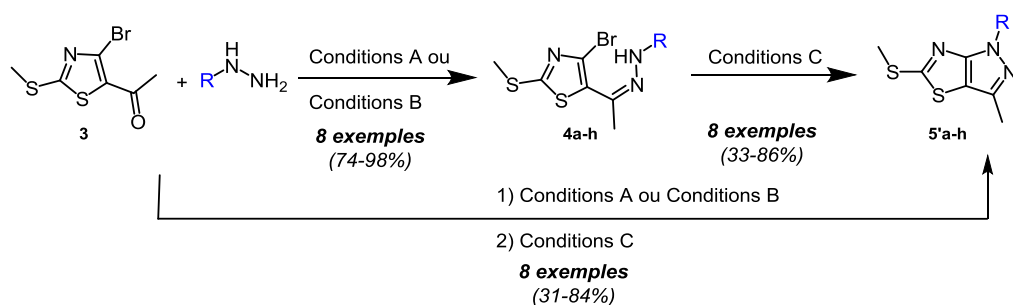
^a – Pourcentages déterminés par RMN du proton en utilisant Bn₂O (0.25 eq.) comme étalon interne.

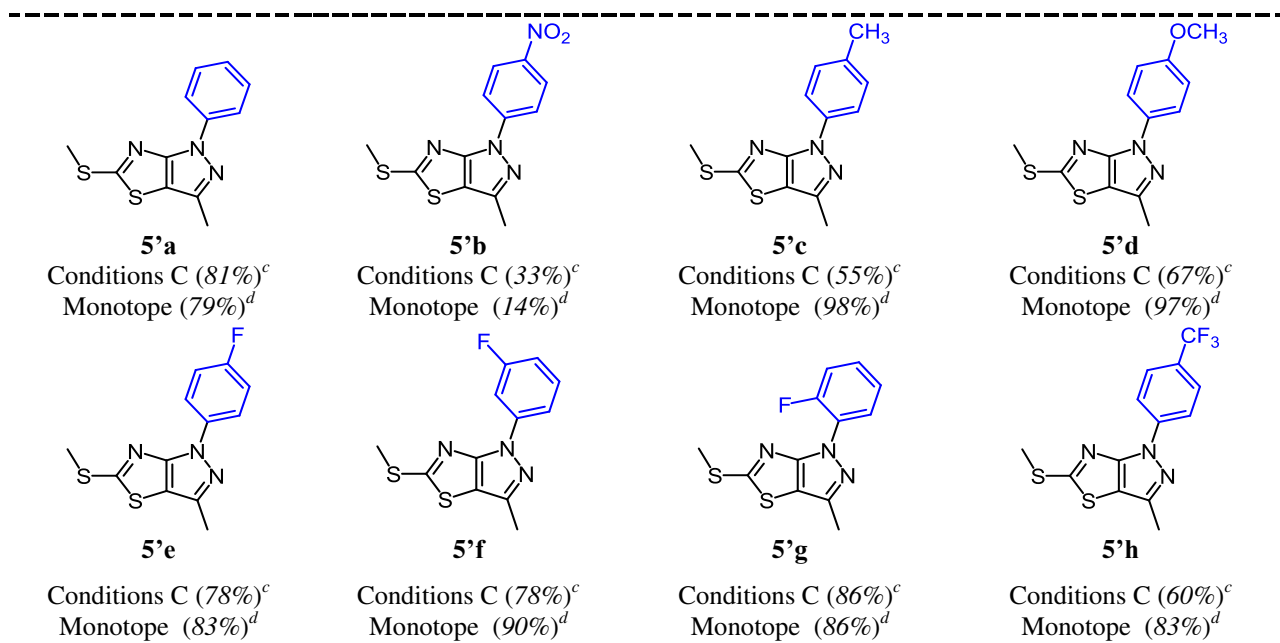
^b – Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice.

Afin d'atteindre une efficacité maximale, nous avons envisagé la transformation monotope pour la condensation et la cyclisation.

Les pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles diversément modulés en position 1 ont été obtenus avec de meilleurs résultats, sans isoler les intermédiaires hydrazones très souvent sensibles et également susceptibles de dégradation partielle lors de leur purification. Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 11. Récapitulatif pour la formation séquentielle de pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles^a





^a – Conditions A: hydrazine (2.0 eq.), AcOH (cat.). EtOH, reflux, 18h;

Conditions B: hydrazine (2.0 eq.), acétate de sodium (2.0 eq.), EtOH, reflux, 18h;

Conditions C: CuI (5 mol%), K₃PO₄ (2.0 eq.), DMA, 100 °C, 2h.

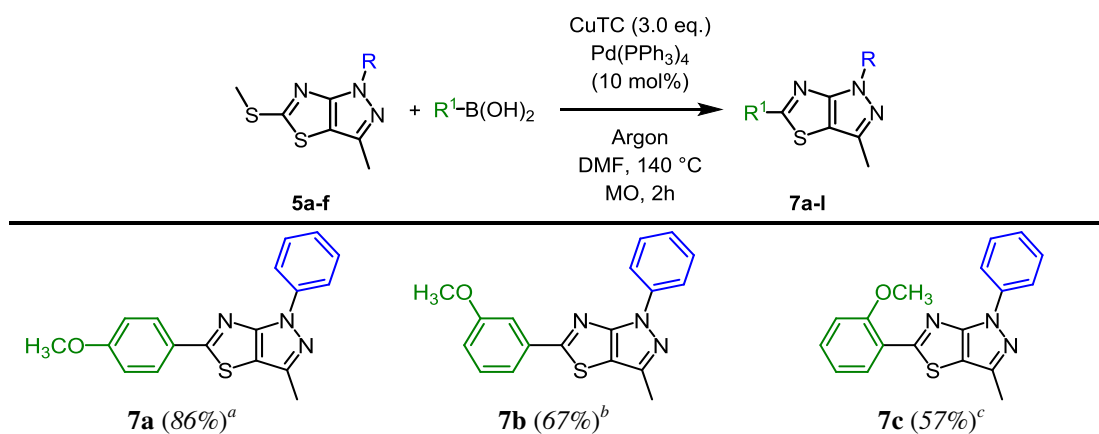
^b – Rendement pour les hydrazones après purification.

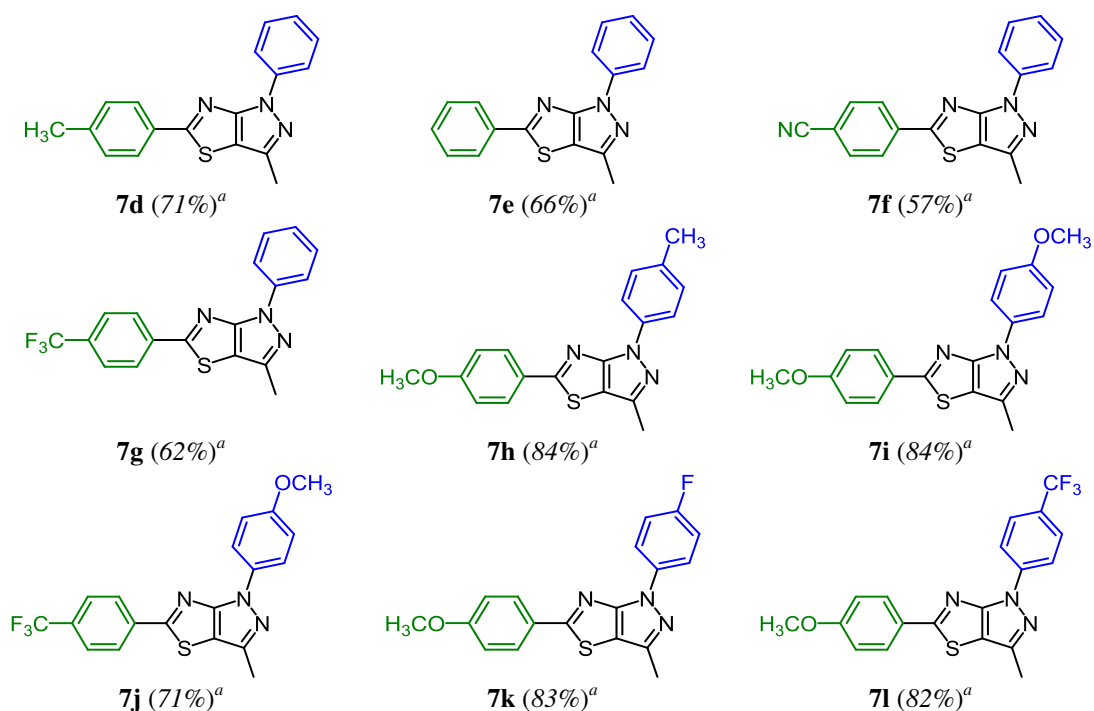
^c – Rendement des pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles, à partir des intermédiaires hydrazones, après purification.

^d – Rendement isolé par la méthode monotope.

Ultérieurement, une autre modulation a été envisagée, modulation qui fait appel au couplage palladié de Liebeskind-Srogl. L'optimisation de cette transformation s'est principalement appuyée sur les travaux antérieurs de notre équipe.⁷⁶ Une fois, identifiées, ces conditions optimales ont permis la synthèse des systèmes 5:5 condensés bimodulés, avec des rendements très élevés, indépendamment de la nature électronique des substituants greffés sur les acides boroniques arylés utilisés (Tableau 12).

Tableau 12. Modulation des pyrazolothiazoles pas couplage de Liebeskind-Srogl





^a – Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice

^b – Traces de produit de départ récupérées à la fin de la réaction

^c – 20% de produit de départ récupérés à la fin de la réaction

Le travail décrit dans ce chapitre s'est concrétisé par la mise-en-place d'une librairie variée de pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles bifonctionnalisés originaux et fait l'objet d'une publication.⁹²

Au niveau des perspectives, deux idées ressortent à l'évidence.

Du point de vue structurel, il est intéressant de synthétiser le bicyclic d'une manière qui permettra la modulation d'un autre sommet que ceux précédemment étudiés. Par exemple, il est clairement possible de réaliser cette diversification *via* l'utilisation au cours de la première étape de synthèse d'autres réactifs, tel que la chloroacétaldéhyde (Schéma 59).

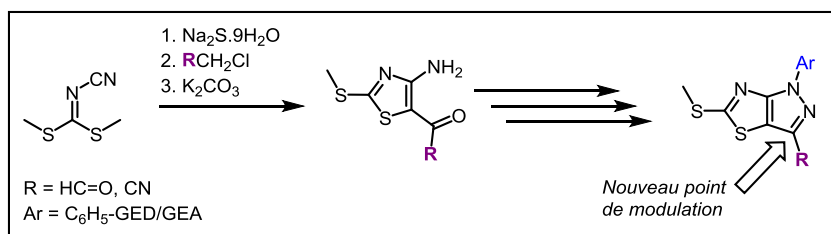


Schéma 59. Synthèse de pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles avec un nouveau site de fonctionnalisation

L'utilisation de tels réactifs mènerait à l'insertion de nouveaux substituants et, par la même, à l'obtention de nouvelles molécules capables de subir des couplages directs (C-H

⁹² N.-C. Ostache, M.-A. Hiebel, A.-L. Fînaru, G. Guillaumet, F. Suzenet, *ChemCatChem* **2019**, soumise.

activation) ou des couplages croisés métallo-catalysés, des réactions de diazotations puis fonctionnalisation, etc.

Du point de vue applicatif, ces « scaffolds » fusionnés aromatiques représentent des éléments constitutifs innovants pour lesquelles seules quelques propriétés photo-physiques ont été brièvement décrites par Seshadri et ses collaborateurs.¹⁸ Ces éléments montrent le potentiel de ce bicyclic qui pourra être valorisé une fois inséré dans des chromophores plus complexes.

Récemment, notre groupe a montré un intérêt particulier pour les chromophores fluorescents de type tri- et tétrazapentalénique.⁹³ En s'appuyant sur le savoir-faire du laboratoire à ce sujet, les pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles pourraient devenir des structures prometteuses pour accéder à des nouveaux fluorophores du fait de la présence du motif pyrazole (Schéma 60).

Cet aspect sera discuté plus en détail dans la troisième partie.

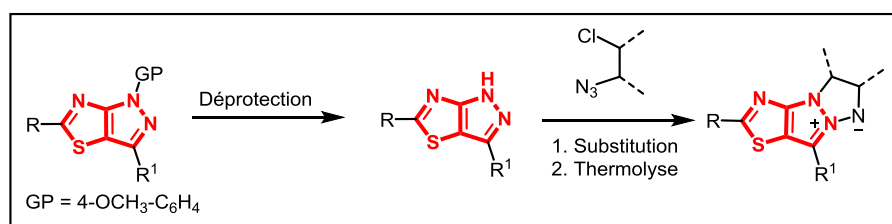
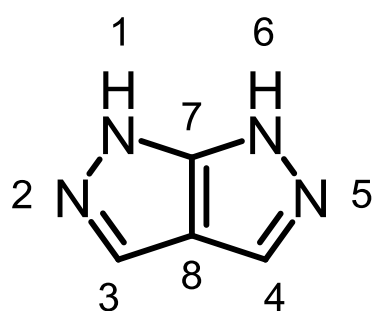


Schéma 60. Synthèse possible de nouveaux fluorophores à base de pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles

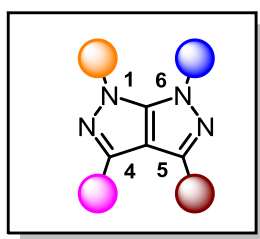
⁹³ F. Suzenet, D. Sîrbu, G. Guillaumet, P. Bonnet, *WO2017013135* **2017**, *Chem. Abstr.* **2017**, 166, 198498.

Partie II – Les pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles



Introduction

La deuxième partie est dédiée à la création d'une chimiothèque originale de pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles polyfonctionnalisés. Pour atteindre le but recherché, la stratégie mise en place se base, comme précédemment illustré, sur des réactions tandem séquentiels de condensations – *N*-arylations, suivies par des halogénations chimiosélectives et par des couplages de type Suzuki-Miyaura. Une évaluation complète de la réactivité de ces bicycles nous a permis d'établir un rapport exhaustif sur le comportement de ces charpentes aujourd'hui très peu étudiées.



Cette partie est construite autour des 2 chapitres suivants:

- ❖ *Chapitre 1* : Rappels bibliographiques sur les pyrazoles[3,4-*c*]pyrazoles
- ❖ *Chapitre 2* : Synthèse et fonctionnalisation du noyau pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole

Chapitre 1 : Rappels bibliographiques sur les pyrazoles[3,4-*c*]pyrazoles

Au fil de ce chapitre, l'accent sera mis sur les méthodes déjà existantes dans la littérature pour la formation des hétérobicycles en question, puis sur les techniques mises en œuvre pour les fonctionnaliser et, finalement, sur leurs applications d'un point de vue thérapeutique.

A. Principales voies d'accès aux pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles

Jusqu'à présent, seulement deux stratégies se prêtent à la construction des systèmes aromatiques 5:5 bicycliques [*c*]-fusionnés en partant ou non d'hétérocycles à 5 sommets déjà existants^{94, 95} (Schéma 61) :

Voie a) le réarrangement hétérocyclique mononucléaire (Boulton-Katritzky)

Voie b) l'annélation avec des dérivés azotés (hydrazines, hydroxylamines, hydrazones, hydrazides, thiocarbohydrazides, thiosémicarbazides, sels de diazonium)

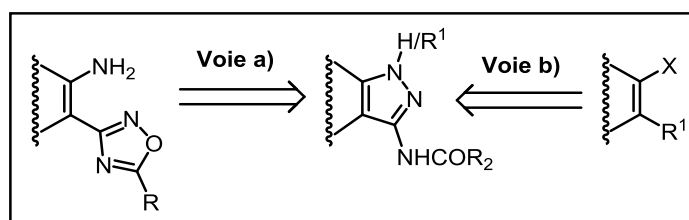


Schéma 61. Voies générales d'accès aux pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles

Ces deux stratégies seront explicitées ultérieurement plus en détail.

A. 1. Synthèse de pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles *via* le réarrangement hétérocyclique mononucléaire

Les premiers résultats concernant l'obtention des pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles en s'appuyant sur le réarrangement de Boulton-Katritzky ont été présentés par l'équipe de

⁹⁴ R. E. Khidre, H. A. Mohamed, B. F. Abdel-Wahab, *Turk. J. Chem.* **2013**, *37*, 1-35.

⁹⁵ D. A. Berry, T.-C. Chien, L. B. Townsend, *Heterocycles* **2004**, *63*, 2475-2494.

Horváth *et coll.* en 1982.⁹⁶ Ces auteurs ont observé la transformation spontanée, ou par chauffage, des 2-aminoéthoxydiazoles en pyrazolines. Ce réarrangement a été ensuite mis en œuvre au départ du 3-aminopyrazole **L125** pour aboutir au bicyclic **L126** avec un rendement quantitatif. Des légères modifications au niveau des substituants du produit de départ ont été menées par Townsend et ses collaborateurs, une vingtaine d'années plus tard.⁹⁵ Ces deux résultats sont présentés dans le schéma suivant.

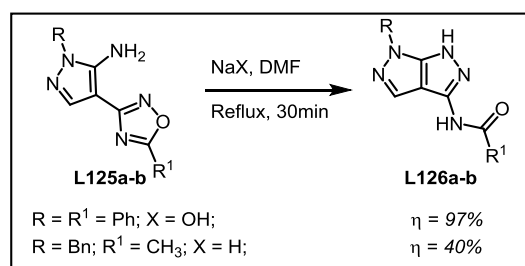


Schéma 61. Synthèse des bipyrazoles *via* le réarrangement de Boulton-Katritzky

Le mécanisme proposé pour le réarrangement de Boulton-Katritzky commence par la déprotonation de la fonction amine, suivi de l'attaque de cet intermédiaire sur l'azote N2 du noyau oxadiazole conduisant à l'ouverture de ce motif pour accéder après protonation au pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole **L126** (Schéma 62).^{97, 98}

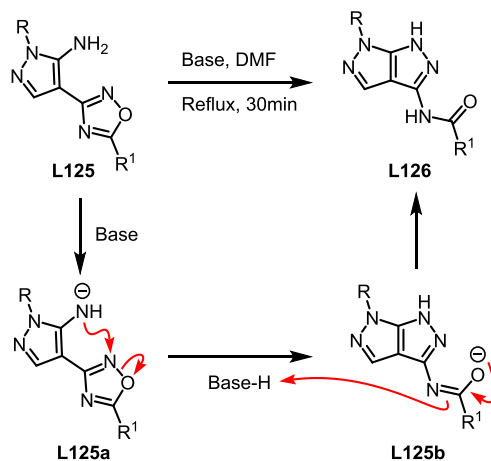


Schéma 62. Mécanisme réactionnel proposé pour le réarrangement de Boulton-Katritzky

Une innovation concernant cette réaction a été effectuée par Ott *et coll.* très récemment.⁹⁹ La séquence monotope implique l'utilisation des benzotriazoles et des

⁹⁶ D. Korbonits, I. Kanzel-Szvoboda, K. Horváth, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 759-766.

⁹⁷ A. J. Boulton, A. R. Katritzky, A. M. Hamid, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 2005-2007.

⁹⁸ V. Frenna, A. Palumbo-Piccioneello, B. Cosimelli, F. Ghelfi, D. Spinelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7006-7014.

⁹⁹ K. W. Knouse, L. E. Ator, L. E. Beausoleil, Z. J. Hauseman, R. L. Casaubon, G. R. Ott, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 202-205.

N-hydroxy-carboxamidines comme partenaires pour le réarrangement. Un exemple menant aux hétéro-bicycles 5:5 est illustré ci-dessous.

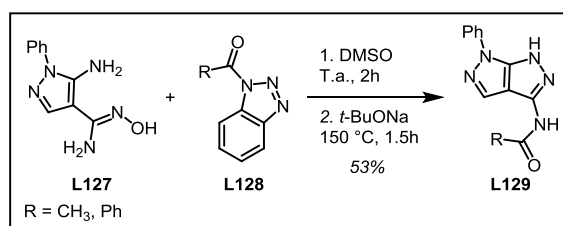


Schéma 63. Synthèse monotope de bipyrazoles *via* le réarrangement de Boulton-Katritzky

A. 2. Synthèse de pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles *via* l'annélation avec des dérivés aminés

Un travail plus abondant a été dédié à la voie de synthèse qui s'articule autour d'une séquence de condensation/cyclisation. Pour avoir une image d'ensemble plus claire, cette partie sera détaillée en fonction de la nature du produit de départ.

A. 2. 1. Synthèse de pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles au départ de 5-chloro-4-acylpyrazoles

Le premier exemple d'une synthèse de bipyrazoles date de 1922. Rojahn à cette époque, faisait état de la préparation de composés possédant les structures recherchées et ce, au départ du pyrazole **L130** et de l'hydrate d'hydrazine (Schéma 64).¹⁰⁰

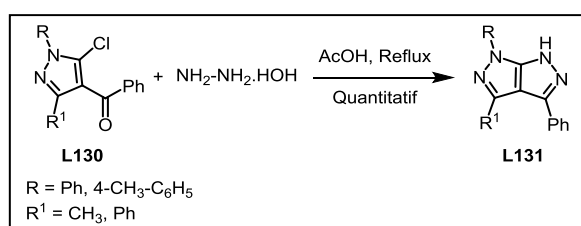


Schéma 64. Synthèse des premiers bipyrazoles au départ du pyrazole **L130**

Par la suite, quelques légères modifications ont été proposées par Abd El Latif^{101, 102} et Hassan,¹⁰³ tant au niveau des substituants (soit sur le noyau pyrazolique, soit sur le réactif permettant la cyclisation) que des conditions réactionnelles (Schéma 65).

¹⁰⁰ C. A. Rojahn, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1922**, 55, 291-294.

¹⁰¹ F. M. Abd El Latif, *Asian J. Chem.* **1993**, 5, 184-188.

¹⁰² F. M. Abd El Latif, *J. Indian Chem. Soc.* **1994**, 71, 631-633.

¹⁰³ F. M. Abd El Latif, M. A. Barsy, E. A. Elrady, M. Hassan, *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 696-697.

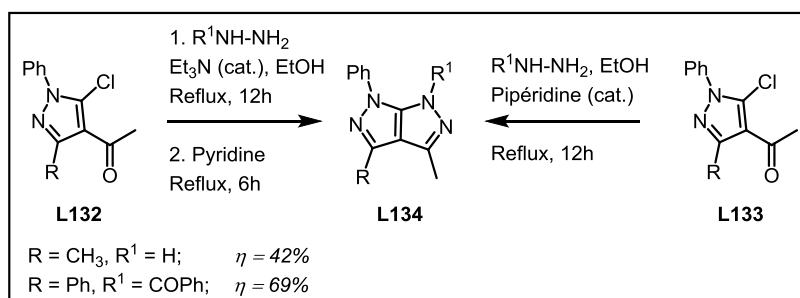


Schéma 65. Synthèse de pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles au départ de **L132** et **L133**

Une version certes plus efficace mais également plus éco-compatible a été proposée dans les années 2000 par le groupe de Loupy, qui utilisait un appareil micro-ondes domestique (Schéma 66).¹⁰⁴

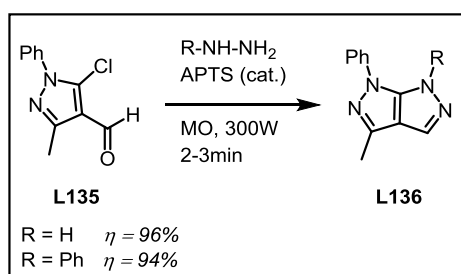


Schéma 66. Synthèse écoresponsable de pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles

A. 2. 2. Synthèse de pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles au départ de 5-amino-4-cyanopyrazoles

L'utilité des 5-amino-4-cyanopyrazoles dans la synthèse des systèmes fusionnés 5:5 polyazotés a été mise en évidence pour la première fois par l'équipe d'Abd El-Hamid.¹⁰⁵ Les rendements modestes enregistrés ainsi que les conditions réactionnelles (en particulier temps de réactions très longs) ont été améliorés récemment par les groupes d'Al-Harbi¹⁰⁶, de Flefel¹⁰⁷ et de Negm¹⁰⁸ (Schéma 67).

¹⁰⁴ S. Paul, M. Gupta, R. Gupta, A. Loupy, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3827-3829.

¹⁰⁵ M. El-Mobayed, A. Deeb, A. Essawy, A. Abd El-Hamid, A. M. Abd El-Hamid, *J. Chem. Soc. Pak.* **1989**, 11, 287-290; A. Deeb, M. El-Mobayed, A. N. Essawy, A. Abd El-Hamid, A. M. Abd El-Hamid, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1990**, 55, 728-733.

¹⁰⁶ S. A. Bahashwan, A. A. Fayed, M. A. Ramadan, A. E.-G. E. Amr, N. O. Al-Harbi, *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, 15, 21587-21602.

¹⁰⁷ A. A. Fayed, N. O. Al-Harbi, A. E.-G. E. Amr, A. A. Kalmoush, K. A. Shadid, E. M. Flefel, *J. Heterocyclic Chem.* **2014**, 51, 1770-1777.

¹⁰⁸ G. H. Sayed, M. E. Azab, N. A. Negm, K. E. Anwer, *J. Heterocyclic Chem.* **2018**, 55, 1615-1625.

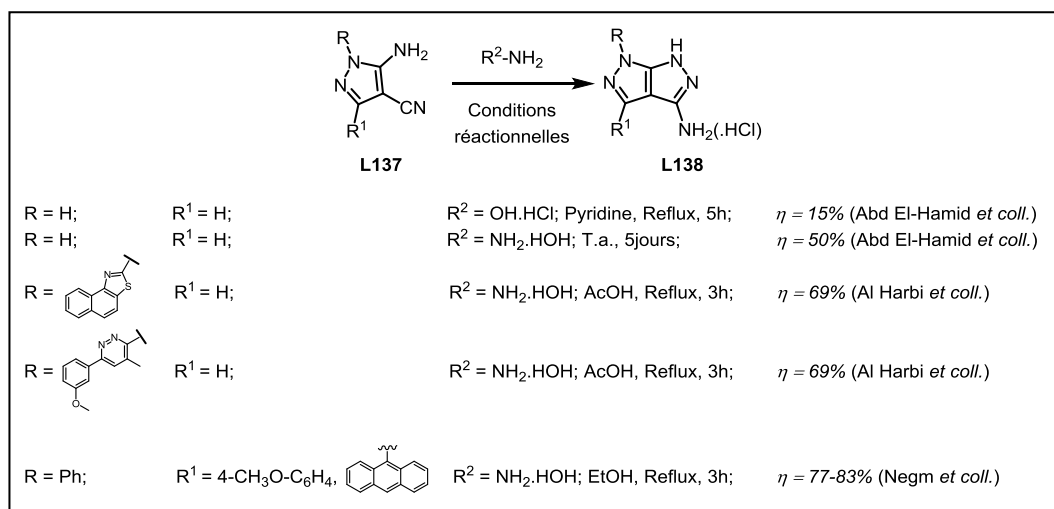


Schéma 67. Synthèse de bipyrazoles au départ de 5-amino-4-cyanopyrazoles

A. 2. 3. Synthèse de pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles au départ de 4-arylidènepyrazol-5-ones

En 1972, Elborai et ses collaborateurs ont montré la capacité de 4-arylidènepyrazol-5-ones, *via* la condensation avec des hydrazines aromatiques ou non, de générer des « scaffolds » originaux de type dihydropyrazolo[3,4-*c*]pyrazole.¹⁰⁹ Depuis, la réaction a été étudiée par plusieurs chimistes (Kashef,¹¹⁰ Awad,¹¹¹ Othman,¹¹² Talesara,¹¹³ Kumar¹¹⁴ et Swellem¹¹⁵), chacun apportant une contribution par des modifications subtiles, majoritairement au niveau des conditions opératoires ou de la nature des substituants sur le produit de départ (Schéma 68).

¹⁰⁹ A. Sammour, T. Zimaity, M. Elborai, *J. Prakt. Chem.* **1972**, 314, 612-620.

¹¹⁰ K. M. Hassan, M. A. El-Maghraby, H. S. El-Kashef, *Indian J. Chem., Sect B* **1978**, 4, 326-329.

¹¹¹ A. A. Abdel Hafez, I. M. A. Awad, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992**, 71, 253-259.

¹¹² E. S. Othman, *Acta Chim. Slov.* **2003**, 50, 15-28.

¹¹³ S. Ojha, A. Bapna, G. L. Talesara, *Arkivoc* **2008**, XI, 112-122.

¹¹⁴ V. H. Bhaskar, V. S. More, M. Kumar, *Asian J. Chem.* **2008**, 20, 5474-5482.

¹¹⁵ M. F. El-Shehry, E. M. El-Telbani, R. H. Swellem, *J. Chem. Res.* **2009**, 625-629.

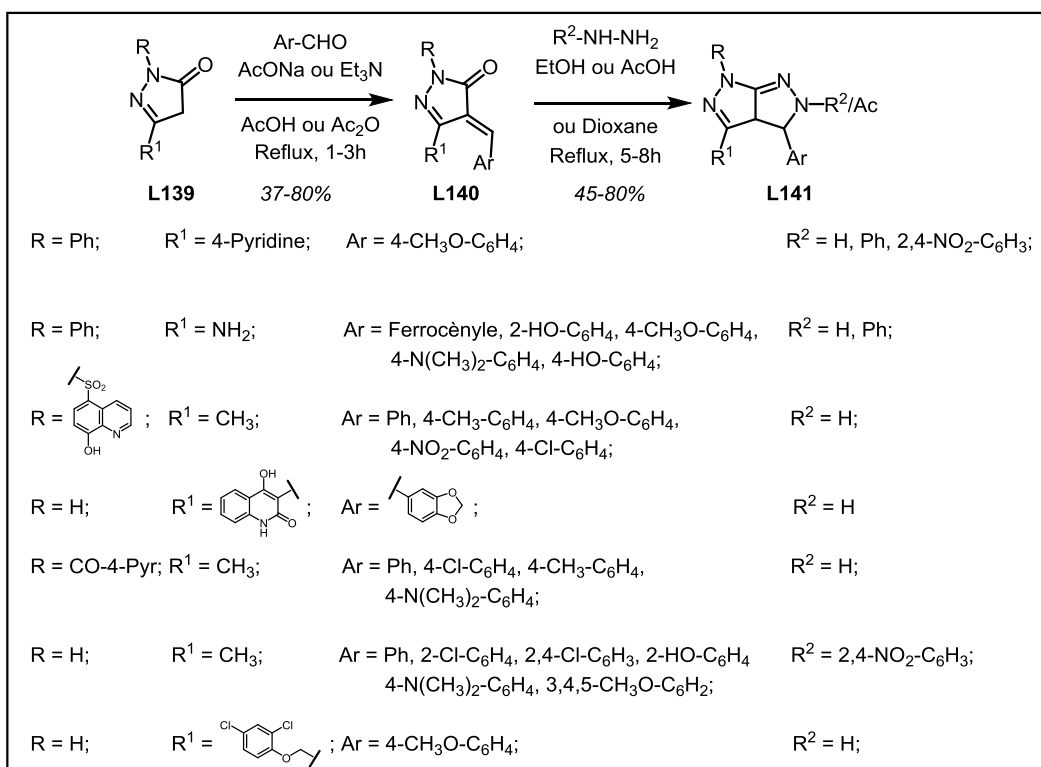


Schéma 68. Synthèse de dihydropyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles au départ de 4-arylidènepyrazol-5-ones

Outre les hydrazines, Talesara et son équipe ont dévoilé d'autres partenaires capables de participer à la formation des pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles, notamment les thiosémicarbazides et l'isoniazide (Schéma 69).¹¹⁶

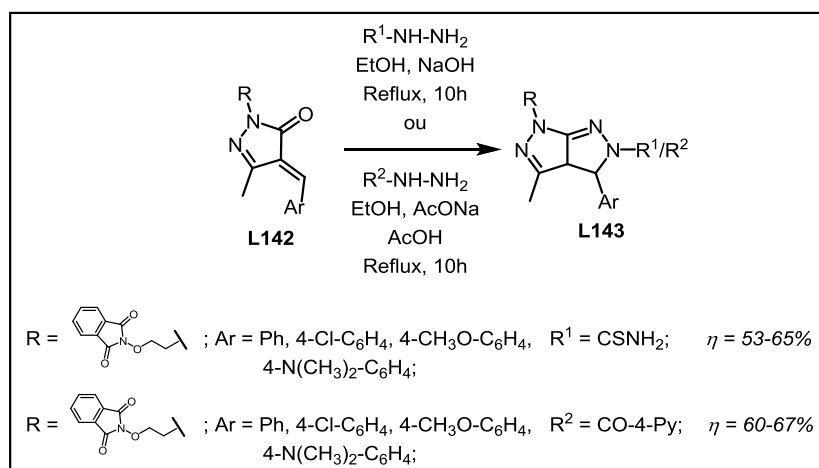


Schéma 69. Synthèse de dihydropyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles au départ de thiosémicarbazides et d'isoniazide

¹¹⁶ C. Sharma, B. Thadhaney, G. Pemawat, G. L. Talesara, *Indian J. Chem. B* **2008**, 47B, 1892-1897.

A. 2. 4. Synthèse de pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles au départ de 5-(oxo)thio-4-acylpyrazoles

Dans son étude dédiée à la réaction de Vilsmeier-Haack, l'équipe d'Awad a utilisé des 5-(oxo)thio-4-acylpyrazoles pour accéder aux dérivés pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles **L146**.¹¹⁷ Dans le cas où des bicycles plus simples de type **L148** sont désirés, la chloration avec POCl₃ dans le chloroforme suivie par une cyclisation au reflux dans le même solvant permet d'obtenir les molécules désirées (Schéma 70).

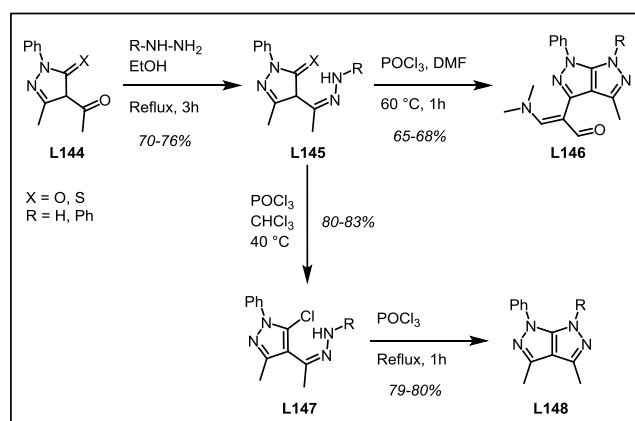


Schéma 70. Synthèse de pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles *via* la réaction de Vilsmeier-Haack

Le mécanisme correspondant à la séquence réactionnelle qui autorise la synthèse du composé **L146** (chloration, cyclisation et diformylation) est présentée ci-dessous.

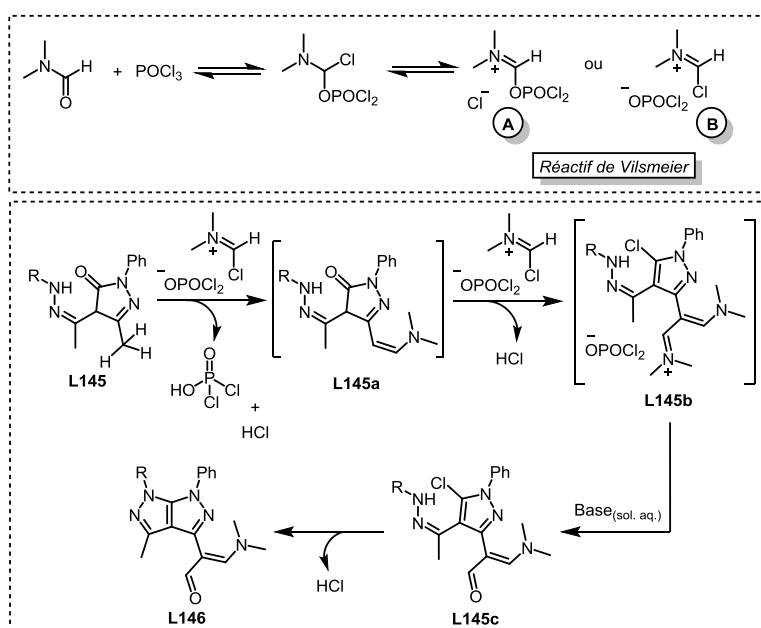


Schéma 71. Mécanisme proposé pour la synthèse des bicycles de type **L146**

¹¹⁷ I. M. A. Awad, *Monatsh. Chem.* **1990**, 121, 1023-1030.

Tenant compte du fait que l'hydrogène du méthyle en position 3 du composé **L145** possède un caractère acide, sa base conjuguée peut facilement attaquer un électrophile.

Un équivalent du réactif de Vilsmeier obtenu au départ du DMF et d'oxytrichlorure de phosphore, va réagir d'abord avec le groupement méthyle pour former l'espèce **L145a**. Un deuxième équivalent agira ensuite sur ce dernier intermédiaire pour parvenir au sel d'iminium **L145b**, l'hydrolyse alcaline de ce sel conduisant, après cyclisation intramoléculaire, finalement aux dérivés d'aminoacroléine **L146**.¹¹⁸

En 2010, le groupe de Mohamed a publié un article qui mentionnait un nouveau substrat, capable de fournir des pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles après une alkylation avec le diméthylacétal du *N,N*-diméthylformamide (DMADMF) dans le DMF, au reflux : les 5-oxo-4-énaminopyrazoles **L150**.¹¹⁹ Des changements négligeables dans la nature des substituants sur le même substrat ont été présentés plus tard par plusieurs équipes telles que celles de Farouk,¹²⁰ Gaber,¹²¹ Ramiz¹²² et de leurs collaborateurs (Schéma 72).

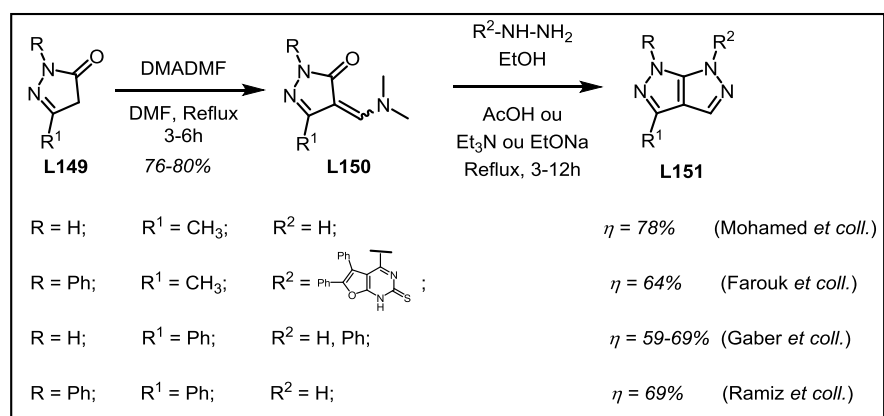


Schéma 72. Synthèse de bipyrazoles au départ de 5-oxo-4-énaminopyrazoles

Le mécanisme débute par l'attaque du pyrazole **L149** sur le DMADMF, avec l'élimination concomitante de deux molécules de méthanol. La condensation des hydrazines sur l'espèce formée **L150**, conduit à l'intermédiaire **L150a**. Une déprotonation à l'aide de la base présente dans le milieu (Et₃N ou EtONa) génère la structure **L150b**, avec l'expulsion d'une molécule de diméthylamine. Au final, la cyclisation intramoléculaire démarre par l'attaque nucléophile de l'hydrazone correspondante, suivie d'une déshydratation pour

¹¹⁸ M. M. Kandeel, M. S. Abbady, M. S. K. Youssef, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 41-47.

¹¹⁹ E. M. Kamel, S. T. Gaballah, Y. M. A. Mohamed, N. R. Mohamed, *Egypt. J. Chem.* **2010**, *53*, 731-744.

¹²⁰ A.-H. M. A. Megid, A. M. Elkazak, M. H. Sead, M. O. Farouk, *Eur. J. Chem.* **2012**, *3*, 273-278.

¹²¹ M. M. M. Ramiz, I. S. Abdel Hafiz, M. A. M. Abdel Reheim, H. M. Gaber, *J. Chin. Chem. Soc.* **2012**, *59*, 72-80.

¹²² I. S. Abdel Hafiz, M. A. M. Abdel Reheim, S. M. Baker, M. M. Ramiz, *J. Chem. Soc. Pak.* **2014**, *36*, 1133-1144.

accéder aux charpentes polysubstituées pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles de type **L151** attendues. (Schéma 73).

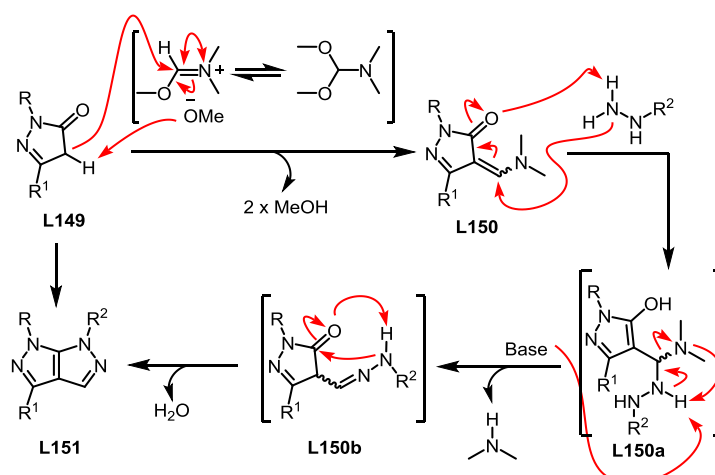


Schéma 73. Mécanisme possible pour la synthèse de bipyrazoles au départ du pyrazole **L149**

En 2018, Gomha *et coll.* ont fait appel à une approche très similaire à celle utilisée par Awad pour accéder aux bipyrazoles polyfonctionnalisés.¹²³ Les différences consistent dans la plus grande variété de substituants présents sur le noyau pyrazole **L152** et dans l'utilisation des chlorures d'hydrazonoyle (au lieu d'hydrazines) pour former les dérivés clés **L145** (Schéma 74).

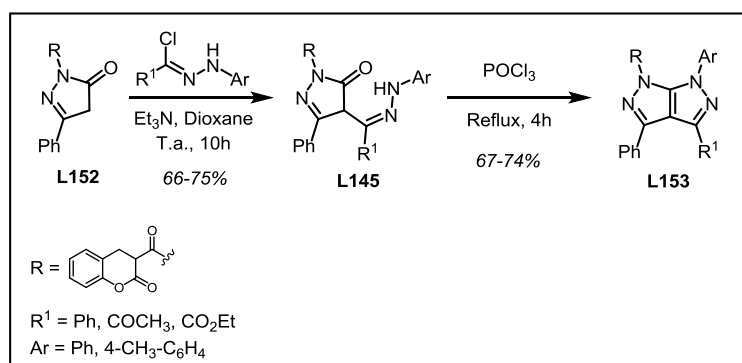


Schéma 74. Synthèse de pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles **L153**

A. 2. 5. Synthèse de pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles au départ de 5-chloro-4-cyanopyrazoles

Rapporté en 2009 par Rizk,¹²⁴ les 5-chloro-4-cyanopyrazoles permettent également la synthèse de systèmes condensés 5:5 polyazotés et ce, en utilisant des hydrazines comme réactifs de condensation/annélation (Schéma 75).

¹²³ S. M. Gomha, H. M. Abdel-aziz, A. A. M. El-Reedy, *J. Het. Chem.* **2018**, 55, 1960-1965.

¹²⁴ H. F. Rizk, *Bulg. Chem. Commun.* **2009**, 41, 241-247.

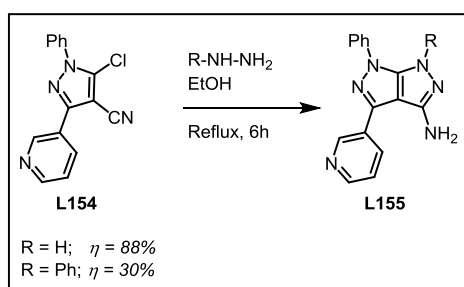


Schéma 75. Synthèse de pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles au départ de 5-chloro-4-cyanopyrazoles

Une option verte et plus efficace a été publiée en 2015 par Anhar.¹²⁵ Cette stratégie utilise l'hydrate d'hydrazine comme partenaire réactionnel et s'appuie sur des conditions sans solvant en présence uniquement de quelques gouttes de base organique (Schéma 76). Les rendements sont plus élevés que la variante mettant en œuvre un chauffage classique, avec, de surcroît, des temps réactionnels beaucoup plus courts. En revanche, cette séquence reste limitée uniquement à l'utilisation de l'hydrate d'hydrazine.

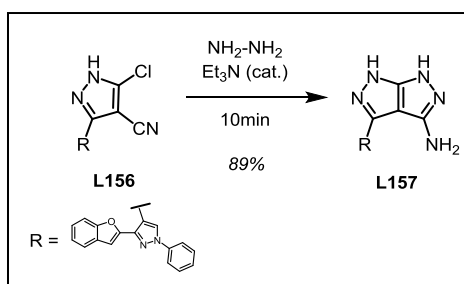


Schéma 76. Synthèse de pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles au départ du pyrazole **L149**

A. 2. 6. Synthèse de pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles au départ d'autres pyrazoles fonctionnalisés ou par formation simultanée du bicyclic

Dans les années 80, le groupe de Peseke a présenté un nouveau substrat qui conduit également aux pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles, à savoir le méthylthiopyrazolinecarboxylate d'éthyle **L158**.¹²⁶ Le bicyclic est obtenu *via* l'intermédiaire **L159**, issu lui-même de l'attaque de l'hydrate d'hydrazine sur un thioéther. A noter que la cyclisation finale a lieu par attaque de la fonction amino de l'hydrazine sur le groupement carbonyle (Schéma 77).

¹²⁵ A. Anhar, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2015**, 7, 61-68.

¹²⁶ K. Peseke, I. Bohn, *DD144920A1* **1980**, *Chem. Abstr.* **1980**, 95, 7280; K. Peseke, C. Vogel, J. Blaesche, K.-H. Kollhof, *J. Prakt. Chem.* **1982**, 324, 639-651.

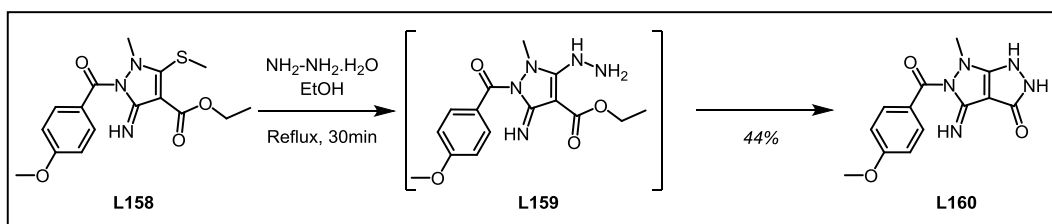


Schéma 77. Synthèse de pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles au départ de 5-thioxo-4-carboxylates

Mohareb et ses collaborateurs, dans leurs travaux de 1987, se sont tournés vers des isothiocyanates et des sels de cyanoacétate d'éthyle pour construire les bipyrazoles fonctionnalisés **L165** en deux étapes.¹²⁷ Pour débiter la séquence, l'addition du composé salin **L162** sur l'isocyanate génère l'oxopropanoate de benzoyle **L163**. A partir de ce dérivé, deux stratégies sont possibles. Quand des conditions douces sont employées (en particulier température ambiante), l'hydrazide correspondant **L164** est formée, hydrazide qui, ensuite se cyclise par chauffage au reflux. La deuxième possibilité réside dans l'utilisation du chauffage dès la première étape, ce qui permet d'accéder directement aux pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles. Cette deuxième option se révèle plus rentable tant du point de vue du rendement que du temps de réaction (Schéma 78).

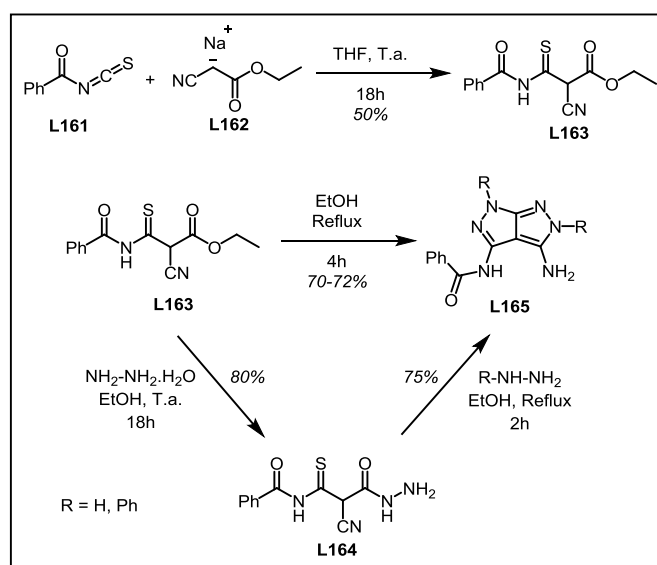


Schéma 78. Synthèse de bipyrazoles au départ d'isothiocyanates

Une alternative peu commune pour accéder à des systèmes condensés 5:5 polyazotés a été proposée par Shawali dans sa revue de 1993.¹²⁸ La stratégie fait réagir des *C*-éthoxycarboxyle nitrilimines **L166** et des pyrazole-5-ones substituées **L167**. L'adduit **L168**

¹²⁷ R. M. Mohareb, A. Habashi, N. S. Ibrahim, S. M. Sherif, *Synthesis* **1987**, 3, 228-231.

¹²⁸ A. S. Shawali, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2731-2777.

résultant est le siège d'une attaque intramoléculaire de l'amine sur le groupement carbonyle suivie d'une déshydratation spontanée, ce qui conduit au bicyclic **L169** souhaité (Schéma 79).

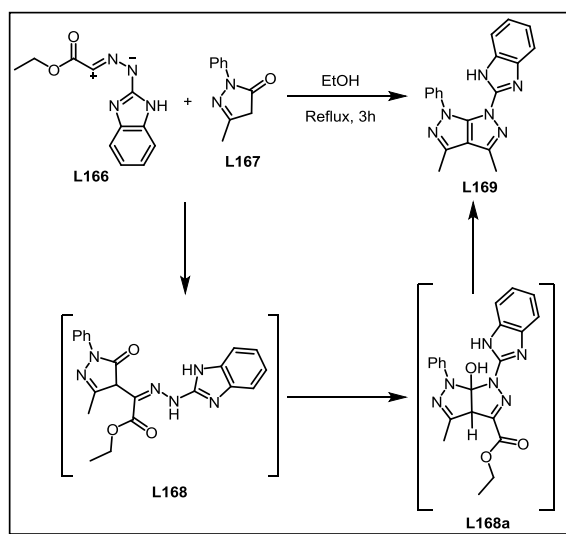


Schéma 79. Synthèse de pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles au départ de C-éthoxycarbonyl nitrilamines

Elgemeie *et coll.* ont proposé en 2002 les dithioacétals α -cyanocétoniques comme produits de départ pour la préparation des bipyrazoles.¹²⁹

Leur synthèse est réalisée à partir des semicarbazides arylées **L170** par réaction avec le disulfure de carbone, ce qui se traduit par l'obtention d'analogues dithiolates **L171**. La méthylation de ces dérivés conduit ensuite aux composés clés **L172**, qui, engagés lors de la dernière étape dans des réactions d'annélation avec différentes hydrazines, permettent l'accès aux systèmes fusionnés **L173** (Schéma 80).

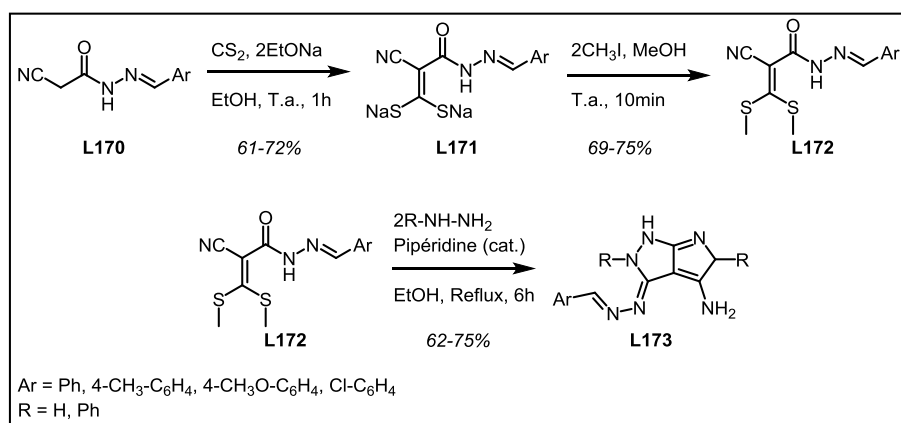


Schéma 80. Synthèse de systèmes 5:5 polyazotés au départ de dithioacétals α -cyanocétoniques

¹²⁹ G. H. Elgemeie, H. A. Ali, A. H. Elghandour, A. M. Hussein, *Heterocycl. Commun.* **2002**, 8, 443-446.

Le groupe d'El-Gharably a mis en évidence la capacité d'annélation des 5-azido-4-carbonylpyrazoles **L174** en présence d'hydrate d'hydrazine pour aboutir aux pyrazolopyrazoles.¹³⁰ En fonction des conditions choisies, deux dénouements sont rencontrés. Le reflux d'éthanol en milieu acide mène aux bicycles **L175**, tandis qu'en présence de diiode à température ambiante, les dérivés aminés **L176** sont isolés (Schéma 81).

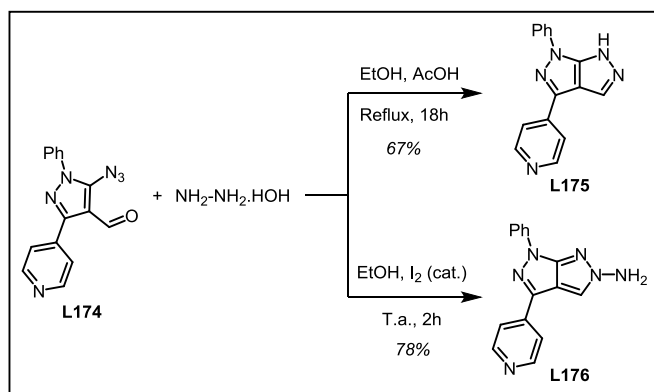


Schéma 81. Synthèse de pyrazolopyrazoles au départ de 5-azido-4-carbonylpyrazoles

Un différent substrat compatible pour accéder à des pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles a été rapporté par l'équipé de Shevelev.¹³¹ La cyclisation du 4-acétaldéhyde-5-nitropyrazole **L177** a été initiée par action d'un sel de diazonium *via* l'hydrazone **L178** correspondante (Schéma 82). Le choix de l'acétonitrile par rapport au solvant habituel pour ce type de cyclisation, à savoir l'éthanol, est justifié par le fait que le système EtOH-K₂CO₃ conduit à l'attaque nucléophile de l'espèce EtO⁻ sur le groupement 5-nitro.

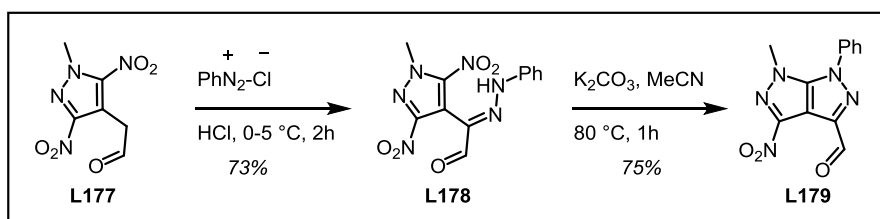


Schéma 82. Synthèse de bipyrazoles au départ de 4-acétaldéhyde-5-nitropyrazole et d'un sel de diazonium

Le dernier exemple, décrit très récemment par l'équipe de Sallam, met en lumière la possibilité d'utiliser la 1,3-diphénylpyrazole-4-carboxaldéhyde **L180** pour accéder au noyau pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole.¹³² La synthèse démarre avec une réaction de condensation du

¹³⁰ E.-S. A. Aly, M. A. Abdo, A. A. El-Gharably, *J. Chin. Chem. Soc.* **2004**, *51*, 983-990.

¹³¹ A. A. Zaitsev, I. L. Dalinger, A. M. Starosotnikov, V. V. Kachala, Y. A. Strelenko, T. K. Shkineva, S. A. Shevelev, *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1507-1515.

¹³² S. K. Ramadan, H. A. Sallam, *J. Het. Chem.* **2018**, *55*, 1942-1954.

thiosemicarbazide sur le dérivé carbonylé précité. Le composé **L181** ainsi obtenu, cyclise en milieu acide pour former le système bicyclique polyazoté **L182** (Schéma 83).

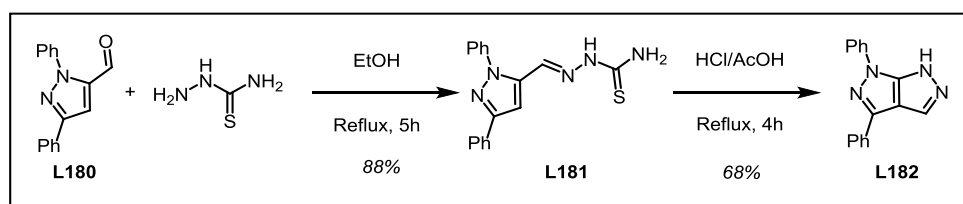


Schéma 83. Synthèse du système 5:5 polyazoté **L182**

La formation de pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles, qu'elle soit réalisée en partant d'hétérocycles à 5 sommets déjà existants ou non, est largement décrite. Pourtant, ces approches possèdent certains inconvénients : à savoir la nécessité d'utiliser des partenaires réactionnels spécifiques, nécessitant d'ailleurs des étapes supplémentaires de synthèse, et le manque de procédures générales capables de conduire aux bicycles peu ou pas fonctionnalisés qui restent ouvert à la modulation.

B. Stratégies de fonctionnalisation existantes

Les données de la littérature décrivent diverses post-fonctionnalisations des pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles, complètement ou partiellement insaturés, uniquement à partir des groupements déjà présents sur les charpentes en question. Une vue d'ensemble sera présentée ci-après.

El-Kashef et ses collaborateurs¹¹⁰ ont utilisé la condensation du chlorure de chloroacétyle sur les bipyrazoles **L141a** pour obtenir le fragment azétidinone (Schéma 84).

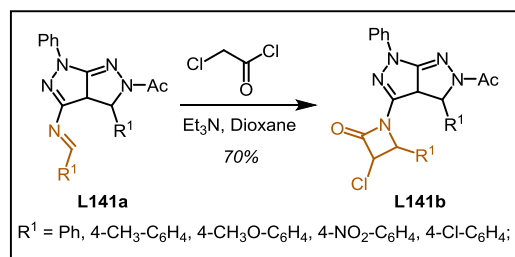


Schéma 84. Insertion du motif azétidine sur les pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles **L141a**

Parmi les hétérocycles synthétisés par Abd El-Hamid en 1989,¹⁰⁵ certains sont nés de la post-fonctionnalisation des amino pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles, et ce, au départ de la fonction amine soit par acétylation, soit par couplage *via* un intermédiaire diazonium (Schéma 85).

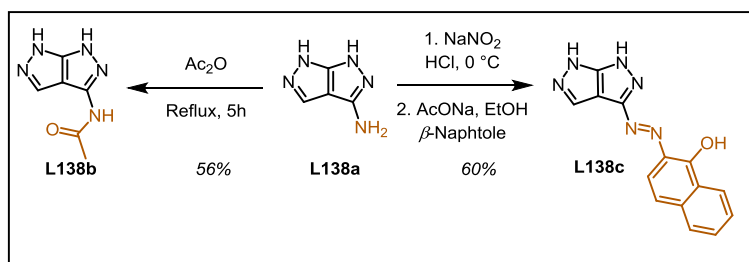


Schéma 85. Modulation de bipyrazoles par acétylation et couplage d'un sel de diazonium

Certaines autres modulations ont été accomplies par Awad une année plus tard.¹¹⁷ La fonction énamine des bicycles **L146** a été soit clivé par la soude, soit condensé avec diverses amines secondaires hétérocycliques, voire des hydrazines et/ou l'hydroxylamine (Schéma 86).

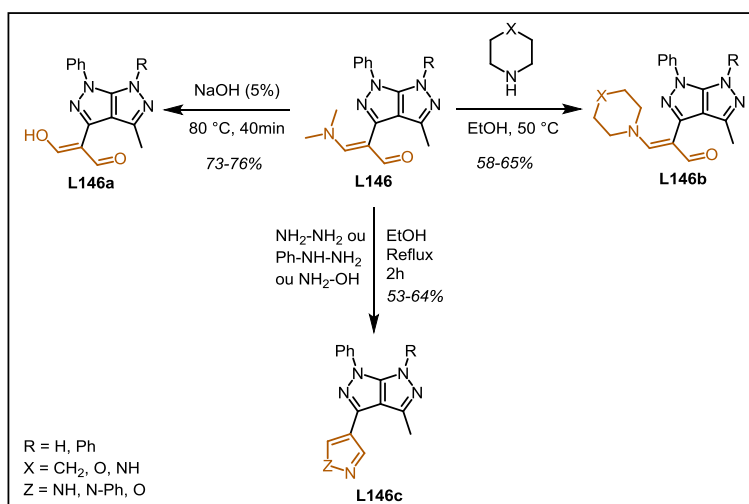


Schéma 86. Fonctionnalisation des pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles **L146**

Une autre approche est proposée par Townsend *et coll.* en 2004.⁹⁵ Parmi les réactions mises en œuvre, une place importante est occupée soit par la bromation sur un des sommets du motif bicyclique, soit par des séquences de débenzylations suivies par une hydrolyse acide du groupement acétyle (Schéma 87).

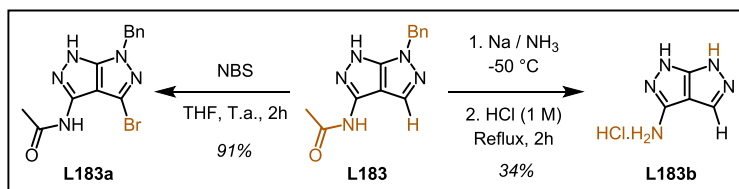


Schéma 87. Fonctionnalisation des pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles **L1832**

En 2008, le groupe de Talesara a utilisé des séquences de *N*-alkylation sur des dihydropyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles déjà fonctionnalisés et ce, dans le but de rendre les molécules ainsi générées plus actives d'un point de vue thérapeutique (Schéma 88).¹¹³

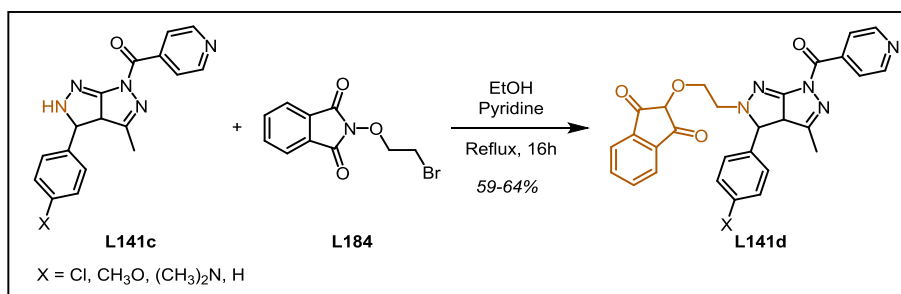


Schéma 88. Modulation des dihydropyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles **L141c** par *N*-alkylation

Le dernier exemple de modulation réalisée sur des bipyrazoles [*c*] pontés a été illustré par Anhar en 2015.¹²⁵ Il s'agit d'une technique verte, conduite par broyage, mettant en jeu une réaction de *N*-acétylation en présence d'acétylacétone, suivie par une cyclisation intramoléculaire ce qui permet d'aboutir aux tricycles finaux **L183** (Schéma 89).

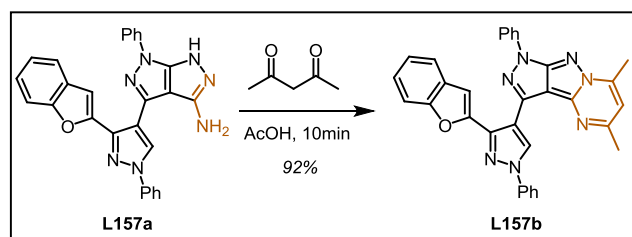


Schéma 89. Modulation de pyrazolopyrazoles au départ du dérivé **L157a**

Les résultats bibliographiques concernant la post-modulation de pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles ne montre que peu de fonctionnalisation du noyau lui-même, celles-ci se concentrant plutôt sur les transformations des groupements déjà présents sur le bicyclic. Afin de mieux pouvoir examiner le comportement chimique de ce système vis-à-vis de différentes réactions, une synthèse permettant d'aboutir aux charpentes les moins substituées possibles devient nécessaire.

C. Applications des pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles

Bicycles peu décrits dans la littérature, les pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles possèdent quelques activités notamment dans le domaine pharmacologique.

Le premier article qui a mis l'accent sur les propriétés bénéfiques des pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles est celui d'Awad.¹¹⁷ Son travail a mis en évidence les activités inhibitrices de ces bicycles vis-à-vis des bactéries Gram-positives et Gram-négatives, en l'occurrence *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas pyocyanea*, *Bacillus cereus*, *Proteus*, *Escherichia coli*, *Pasteurella*, *Klebsiella pneumoniae* et *Staphylococcus citreus* (Schéma 90).

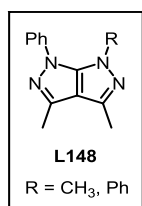


Schéma 90. Exemple de bipyrazoles à visée antibactérienne

Un éventail plus varié d'actions thérapeutiques concernant cette fois les dihydropyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles a été présenté dans les travaux de Kumar.¹¹⁴ Les composés synthétiques obtenus ont été testés pour un spectre d'activités biologiques très précis : antalgiques (crampes induites par l'acide acétique), antibactériennes (*Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*) et antifongiques (*Candida albicans*, *Rhizopus oryzae*). Plusieurs pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles ont montré les activités inhibitrices recherchées (Schéma 91).

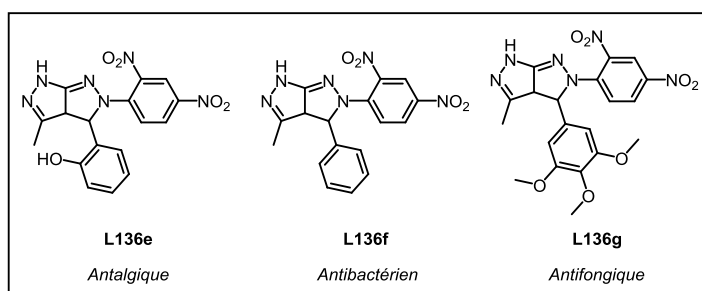


Schéma 91. Exemple de systèmes 5:5 fusionnés polyazotés biologiquement actifs

Al-Harbi *et coll.* ont mis en évidence en 2014 le potentiel du bipyrazole **138d** tant pour ses propriétés vis-à-vis du cancer de la prostate, que pour son potentiel comme antagoniste pour le récepteur androgène.¹⁰⁶ La même année, le groupe de Fiebel a proposé la charpente bicyclique similaire **L138e**, cette fois-ci en qualité d'agent anti-inflammatoire (par inhibition d'œdème), d'antibactérien (*Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*) et d'antifongique (*Aspergillus niger*, *Candida albicans*). Ces structures sont illustrées ci-dessous.¹⁰⁷

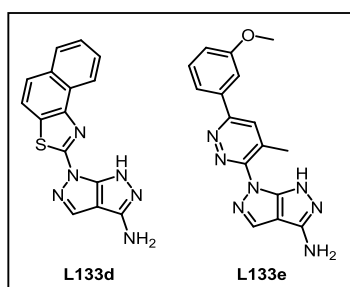


Schéma 92. Exemple de bipyrazoles à visée thérapeutique

Le caractère antibactérien prononcé des pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles substitués a été également renforcé par les travaux d'Elsisi, qui a enrichi le répertoire des composés bicycliques actifs avec la structure **L184** (Schéma 93).¹³³

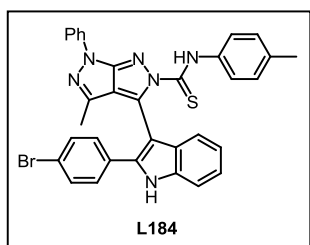


Schéma 93. Exemple de pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole à visée antibactérienne

La dernière et la plus récente étude sur ce sujet concerne les travaux d'Ismail, qui mettent en valeur la capacité thérapeutique des systèmes hétérocycliques condensés de type pyrazolopyrazole, avec pour cible une activité inhibitrice des kinases cyclines-dépendantes. A noter que ces molécules s'avèrent, comme attendu, posséder des potentialités anti-tumorales, l'évaluation réalisée impliquant trois lignées cellulaires cancéreuses (foie, colon, sein).¹³⁴

Parmi les structures actives synthétisées, la molécule polyazotée 5:5 [*c*] pontée **L185** possède des activités prometteuses vis-à-vis des cibles et pathologies précédemment mentionnées (Schéma 94).

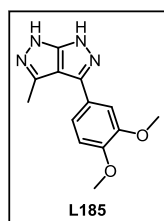


Schéma 94. Exemple d'un bipyrazole, possédant un potentiel anti-tumoral, doté d'une activité inhibitrice de kinases

Conclusion

Dans l'ensemble de ce chapitre les voies d'accès aux pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles ainsi que leur fonctionnalisation ont été présentées en détail. Ensuite, diverses capacités pharmacologiques ont été soulignées, mettant en valeur l'envergure du potentiel de ce système 5:5 hétérocyclique.

¹³³ A. S. Salman, N. A. Mahmoud, A. Abdel-Aziem, M. A. Mohamed, D. M. Elsis, *Int. J. Org. Chem.* **2015**, 5, 81-99.

¹³⁴ I. F. Nassar, A. F. El Faragy, F. M. Abdelrazek, N. S. M. Ismail, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2017**, 36, 275-291.

En revanche, nous avons pu observer que les travaux menés sur ces bipyrazoles sont plutôt rares. Un des enjeux majeurs de nos travaux de thèse sera donc de mettre en œuvre une nouvelle voie de synthèse permettant de générer ces bicycles [c] pontés, donnant ainsi accès à des charpentes largement modulables.

L'optimisation, ainsi que la post-fonctionnalisation de ces synthons, feront l'objet du prochain chapitre.

Chapitre 2 : Synthèse et fonctionnalisation du noyau pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole

A. Objectifs et stratégie

Les méthodes de synthèse des pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles présentées au fil du précédent chapitre mènent très souvent à la construction de bicycles déjà polyfonctionnalisés, éliminant la possibilité d'une intervention de post-modulation. De ce fait, la réactivité des bipyrazoles vis-à-vis d'entités de nature électronique différente et surtout vis-à-vis des couplages metallo-catalysés restent inconnus.

Pour s'affranchir de ces limites, une approche synthétique rapide et efficace permettant l'obtention du motif bicyclique avec un nombre de sommets disponibles le plus large possible s'avère nécessaire, avec pour but la possibilité de pouvoir disposer de plusieurs sites modulables.

Cette stratégie une fois mise en place, en utilisant des produits de départ à prix convenable, nous auront pour objectif de développer des réactions efficaces et si possible selon un procédé monotope.

Pour compléter le travail, une étude concernant le comportement chimique de ces systèmes polyazotés 5:5 pontés nous semble indispensable et ce, dans le but de mieux connaître leur réactivité.

L'analyse bibliographique précédente a mis en lumière deux stratégies de construction des pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles :

- i. Voie A : par réarrangement hétérocyclique mononucléaire (Boulton-Katritzky)
- ii. Voie B : par annélation avec des dérivés aminés

Afin d'identifier une stratégie convenable et innovante pour notre projet, nous avons intégré les remarques suivantes :

❖ il est nécessaire d'éviter l'obtention de bicycles finaux déjà fonctionnalisés si nous envisageons de réaliser la modulation une fois que le bicyclic est formé

❖ la stratégie de synthèse devra posséder un minimum d'étapes et, de surcroît, faire appel à des réactions basées sur l'économie d'atomes

❖ les hydrazines sont des partenaires réactionnels privilégiés car elles permettent l'annélation avec la formation de bicycles très diversement modulés

❖ la post-fonctionnalisation, menée par l'utilisation de couplages métallo-catalysés sur ce « scaffold », permettra une meilleure connaissance de la stabilité et de la réactivité de ces cycles.

Suite à cette analyse, la deuxième stratégie (Voie B), sera utilisée comme méthode de choix (Schéma 95).

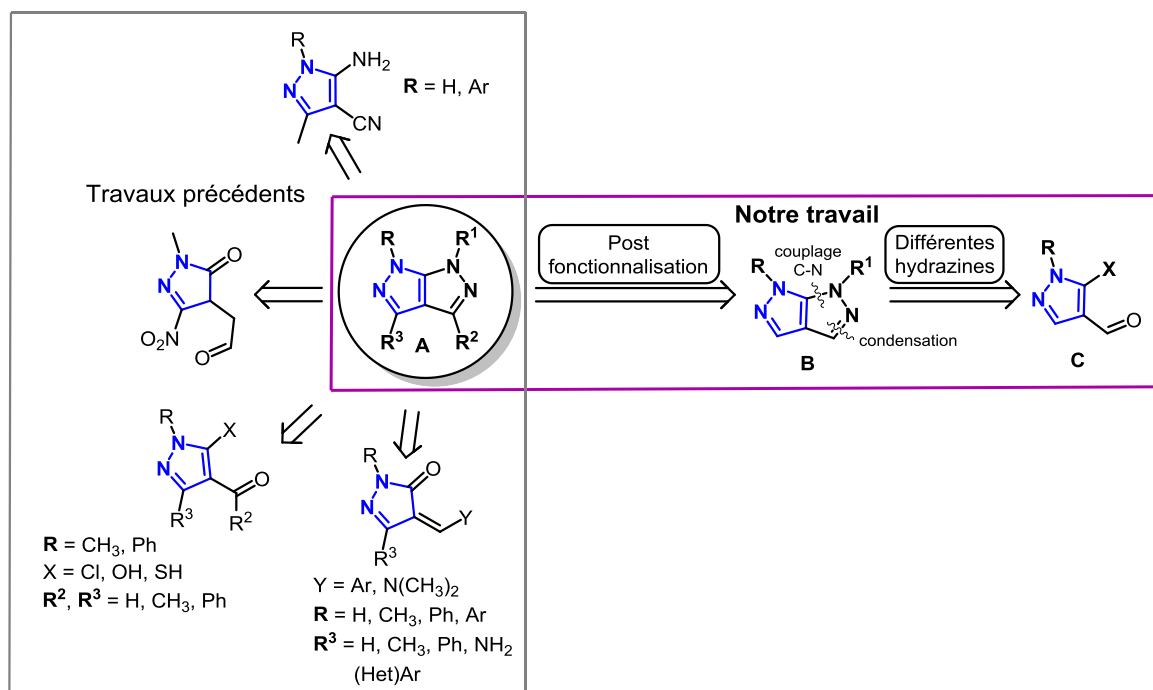


Schéma 95. Schéma rétrosynthétique envisagé

Les motifs pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles polysubstitués **A** seront générés à partir des bicyclics clés **B**, eux-mêmes obtenus au départ des pyrazoles trifonctionnalisés **C** et ce, *via* la condensation d'une hydrazine sur la fonction carbonyle et la formation d'une liaison C-N à partir de l'hydrazone intermédiaires. A noter que les pyrazoles **C** doit posséder une fonction carbonyle pour permettre une condensation avec des hydrazines aromatiques et un nucléofuge pour la formation de la liaison C-N.

B. Synthèse du précurseur

Les pyrazoles **C** sont accessibles soit par réaction de Vilsmeier-Haack à partir du 3-méthoxyacrylate de méthyle,¹³⁵ soit *via* une séquence de trois étapes (réaction de

¹³⁵ W. T. Jorgensen, D. W. Gulliver, E. L. Werry, T. Reekie, M. Connor, M. Kassiou, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *108*, 730-740.

Sandmeyer, réduction et oxydation) au départ du 5-amino-1-méthyle-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (Schéma 96).¹³⁶

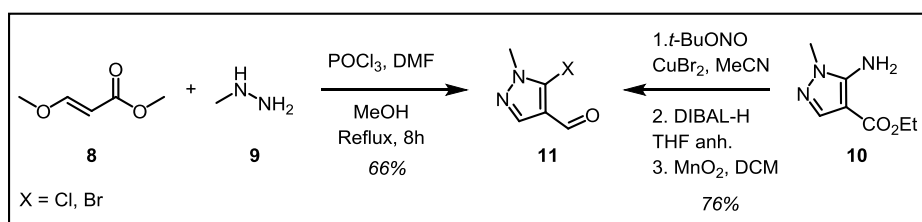


Schéma 96. Synthèses du produit de départ **11** proposées dans la littérature^{135,136}

B.1. Synthèse à partir du trans-3-méthoxyacrylate de méthyle

Nos efforts initiaux pour construire le bicyclic ont commencé en utilisant les conditions mises au point par Abd El Latif,^{101, 102} (décrites dans le Schéma 65) mais de manière surprenante, les paramètres mis en œuvre par cet auteur n'ont permis au départ de notre substrat que l'obtention de l'hydrazone correspondante, sans aucune trace du produit cyclisé souhaité (Schéma 97).

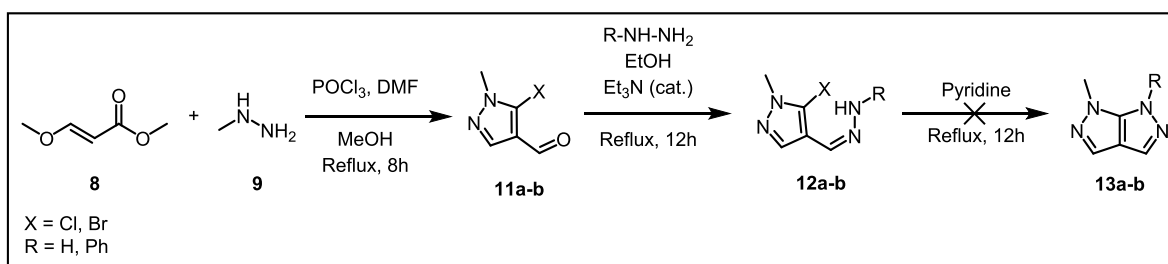


Schéma 97. Essais de cyclisation du noyau pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole au départ du 5-halogéno-3-méthyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldéhyde

Suite à ces résultats infructueux, nous nous sommes tournés vers d'autres conditions de cyclisation, suggérées par la littérature.

B.2. Synthèse à partir du 5-amino-1-méthyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle

Toujours dans le but de d'accéder aux structures bipyrazoliques, notre attention s'est arrêtée sur les travaux de Nazarenko et ses collaborateurs.¹³⁷ A l'aide de cuivre en quantité

¹³⁶ P. Gillespie, R. A. Goodnow, Q. Zhang, *US20060223852A1* **2006**, *Chem. Abstr.* **2006**, 145, 397512; C. J. Helal, T. A. Chappie, J. M. Humphrey, *WO2012168817A1* **2012**, *Chem. Abstr.* **2012**, 158, 56278; D. R. Bolin, J. De Vicente Fidalgo, J. C. Hermann, P. Tivitmahaisoon, L. Yi, M. Zak, *WO2013189904A1* **2013**, *Chem. Abstr.* **2013**, 160, 133043.

catalytique et au départ d'un produit de départ bromé, ils arrivent à obtenir des charpentes similaires à celles recherchées (imidazo[4,5-*c*]pyrazoles) et ce, sous irradiation aux micro-ondes (Schéma 98).

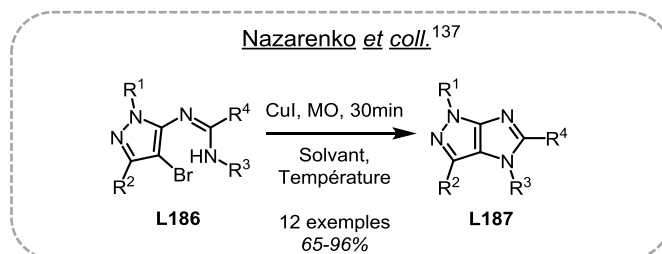


Schéma 98. Synthèse d'imidazo[4,5-*c*]pyrazoles

Dans l'optique d'accéder au produit de départ bromé, nous avons testé deux voies d'accès. La première est le résultat d'une légère modification des conditions de Vilsmeier-Haack précédemment testées,¹³⁵ tandis que la deuxième utilise comme substrat de départ le 5-amino-1-méthyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle **10** (Schéma 99).¹³⁶

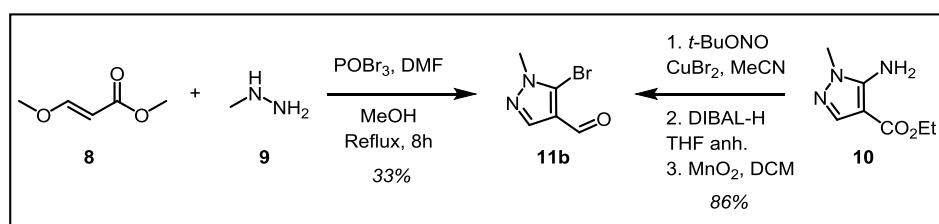


Schéma 99. Voies d'accès au composé bromé clé **L11b**

Malgré le nombre d'étapes plus important, notre méthode de choix sera celle qui fait appel au composé **10** en tant que molécule de base et ce, dans la mesure où le rendement global se révèle beaucoup plus élevé que dans le premier cas (au départ du *trans*-3-méthoxyacrylate de méthyle). De plus, aucune purification n'est nécessaire lors de la séquence en trois étapes pour isoler le composé d'intérêt **11b**.

B.3. Optimisation au départ du 5-bromo-1-méthyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldéhyde

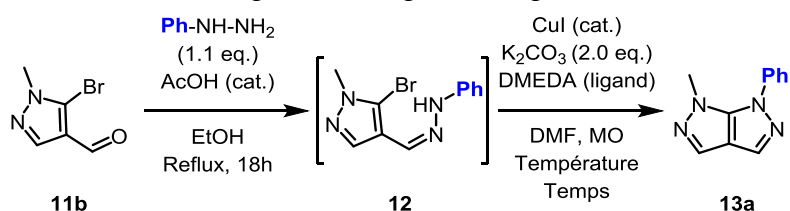
Avec le produit clé **11b** entre nos mains, nous avons démarré notre étude d'optimisation en utilisant la phénylhydrazine comme substrat modèle.¹³⁷ Dans l'étape initiale, la condensation de l'hydrazine sur le pyrazole conduira à la formation de l'hydrazone correspondante. Le solvant sera évaporé et les réactifs nécessaires pour réaliser l'étape

¹³⁷ K. Liubchak, A. Tolmachev, K. Nazarenko, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3365-3372.

d'annélation seront par la suite ajoutés, afin de rendre cette transformation monotope. Le chauffage par irradiation aux micro-ondes mènera finalement au bicyclic souhaité **13a** (Tableau 13).

Le premier essai a été immédiatement prometteur et nous a encouragé à pousser plus avant notre étude (Tableau 13, entrée 1).

Tableau 13. Optimisation pour l'étape d'annélation



Entrée	DMEDA (mol%)	CuI (mol%)	Temps (min)	Température (°C)	Chauffage	Rendement ^a (%)
1.	10	5	30	150	MO	64
2.	20	10	30	150	MO	56
3.	10	-	30	150	MO	28
4.	-	-	30	150	MO	13
5.	10	5	30	120	MO	36
6.	10	5	30	150	Classique	30
7.	5	2.5	30	150	MO	64 ^b
8.	5	2.5	60	150	MO	73
9.	-	2.5	60	150	MO	76

^a – Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice

^b – Traces du produit de départ présentes

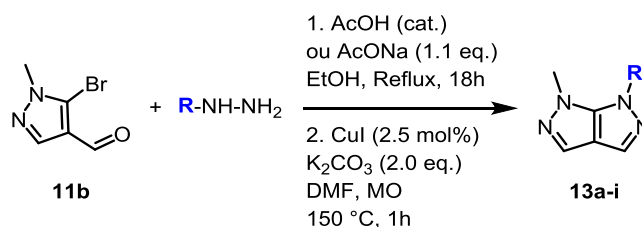
Dans un premier temps les quantités du système catalyseur/ligand (CuI/DMEDA) ont été augmentées mais le résultat s'est montré moins favorable (Tableau 13 entrée 2). La présence du catalyseur ou du système catalyseur/ligand est nécessaire, sinon de faibles conversions sont constatées (Tableau 13, entrées 3 et 4). Le même résultat a été observé avec la diminution de la température ou par l'utilisation du chauffage classique (Tableau 13, entrées 5 et 6). Dans le but d'évaluer la quantité minimale de réactif utilisable sans perte d'efficacité du couplage (Tableau 13, entrée 1), les quantités de catalyseur et de ligand ont été réduites de moitié. Cette diminution a conduit à des valeurs du rendement comparable avec le premier essai, avec, toutefois, des traces du produit de départ encore présentes dans le mélange réactionnel (Tableau 13, entrée 7). Pour consommer ces traces résiduelles, le temps de réaction a été doublé, ce qui a permis l'obtention du produit désiré avec un rendement amélioré (Tableau 13, entrée 8). Pour finir, l'utilité du ligand a été investiguée. La présence de celui-ci est jugé inutile dans la mesure où sa suppression n'entraîne aucune diminution du

rendement (Tableau 13, entrée 9). Nous avons donc choisi comme conditions optimisées pour cette transformation monotope 2.5 mol% de CuI et une température de 150 °C durant une heure et ce, sous irradiation micro-ondes.

B.4. Extension aux autres hydrazines

Une fois établis, ces paramètres optimaux ont été appliqués à différentes hydrazines aromatiques monosubstituées, afin de tester la généralité de notre méthode. Dans le cas où les partenaires arylés se trouvent sous leur forme salifiée chlorhydrate, une quantité stœchiométrique d'acétate de sodium est utilisée à la place de la charge catalytique d'acide acétique. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 14. Généralisation pour l'étape d'annélation



Entrée	R	Rendement ^a (%)
1.	Ph	76 (a)
2.	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ .HCl	64 (b)
3.	4-MeO-C ₆ H ₄ .HCl	46 (c)
4.	4-CN-C ₆ H ₄ .HCl	76 (d)
5.	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	54 (e)
6.	4-F-C ₆ H ₄ .HCl	62 (f)
7.	3-F-C ₆ H ₄ .HCl	85 (g)
8.	2-F-C ₆ H ₄ .HCl	46 (h)
9.	4-Pyridine	46 (i)

^a – Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice

Pour les partenaires réactionnels riches en électrons, la réaction semble être favorisée lorsque le groupement n'est que faiblement enrichi (Tableau 14, entrées 2 et 3). L'effet opposé est observé pour le cas de réactifs appauvris en électrons. L'augmentation du rendement est inversement proportionnel avec l'électronégativité du substituant présent sur le noyau aromatique (Tableau 14, entrées 4 et 5). Dans la situation des arylhydrazines monofluorées dans différentes positions, des rendements variés en produit attendu ont été obtenus (46 à 85%). Dans le cas des réactifs hétéroaromatiques, notre seul exemple a

conduit à un rendement correct sur les deux étapes de cette transformation (Tableau 14, entrée 9).

Diverses limitations ont été rencontrées lors de l'utilisation de la *t*-butyle et de la benzylhydrazine, puisque, dans ces cas soit nous récupérons le pyrazole de départ soit nous observons la dégradation du milieu réactionnel.

Compte tenu du bilan obtenu, nous remarquons que la réaction est légèrement favorisée lorsque le motif **11b** porte des groupements électroattracteurs amenés *via* l'hydrazine aromatique mise en jeu. À noter également que cette séquence monotope conduit à des bicycles **13a-i** avec des rendements oscillant de satisfaisants à très bons.

C. Fonctionnalisation du noyau pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole

Charpentes très peu modulées, les pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles n'ont jamais été, à notre connaissance, soumis à des réactions de couplage pallado-catalysées. Pour illustrer le sujet, l'idée est d'utiliser la petite librairie **13a-i** précédemment synthétisée. En effet, ce bicyclic possède deux sites disponibles, parfaitement compatibles vis-à-vis de ce type de réactions.

C.1. Objectifs et stratégie

Nos études de fonctionnalisation sont divisées en deux axes : la C-H activation et la séquence hallogénéation/couplage de Suzuki-Miyaura.

Dans un premier temps, des essais de C-H arylation ont été entrepris sur les bipyrazoles de type **13** dans le but de réaliser une modulation efficace et d'établir une éventuelle chimiosélectivité (Schéma 100).

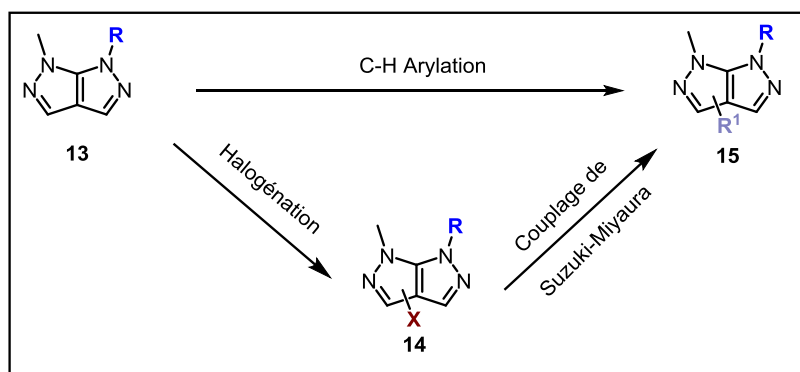


Schéma 100. Stratégies envisagées pour la modulation des bicycles **13**

Ultérieurement, des réactions de monohalogénéation ont été visées, afin de réaliser une insertion sélective par couplage de type Suzuki-Miyaura. L'influence électronique des groupements présents sur les bicycles a été ensuite évaluée pour la réaction en question. Au final, des réactions de couplages de type Suzuki-Miyaura à l'aide d'acides boroniques variés ont été réalisées sur les composés obtenus précédemment.

C.2. Modulation *via* une séquence de C-H arylation

Dans le but d'accéder à des bipyrazoles trifonctionnalisés en un minimum d'étapes et avec un haut degré d'économie d'atomes, nous avons engagé des réactions de C-H arylation directe sur les composés de type **13**.

Rappels bibliographiques sur la C-H arylation directe

Souvent, la conception de nouvelles structures, nécessaires pour répondre aux besoins actuels dans le domaine de la chimie médicinale et de la science des matériaux, est limitée par les difficultés d'accès aux charpentes en question. Les approches synthétiques validées nécessitent des matières premières facilement accessibles, des procédures simples et rapides ainsi qu'une faible production en déchets.

Pour ces raisons les chimistes ont développé des transformations chimiques convergentes pour générer des structures innovantes. Dans ce domaine, la C-H fonctionnalisation catalysée par des métaux de transition a bénéficié d'un intérêt considérable ces dernières années.¹³⁸ Cette séquence permet en un minimum d'étapes la formation d'une liaison C_{sp}²-C_{sp}² directement à partir d'une liaison C-H (Schéma 101).

Parmi les atouts de cette approche, nous pouvons mentionner le degré plus élevé en économie d'atomes ainsi que l'avantage d'une séquence plus rapide.¹³⁹

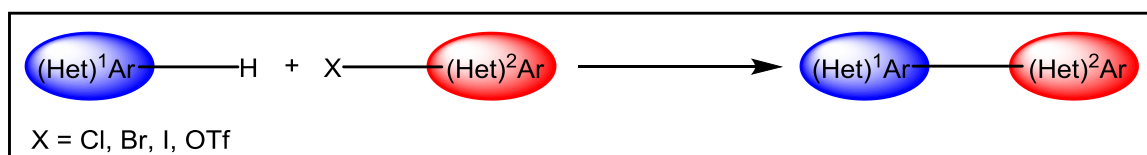


Schéma 101. Cas général représentatif pour la C-H Arylation directe

¹³⁸ J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature* **2002**, *417*, 507-514; T. Gensch, M. N. Hopkinson, F. Glorius, J. Wencel-Delord, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900-2936; H. M. L. Davies, D. Morton, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 343-350.

¹³⁹ J. Aziz, S. Piguel, *Synthesis* **2017**, *49*, 4562-4585.

Depuis les vingt dernières années, de nombreux rapports ont examiné l'activation de la liaison sigma C-H d'hétérocycles azotés. Cette méthode amène une grande variété de substitutions sur le noyau hétérocyclique sans aucune pré-activation et ce, en restant compatible avec une palette impressionnante de groupes fonctionnels. Néanmoins, le principal défi réside dans la régiosélectivité de cette approche, étant donné l'omniprésence de liaisons C-H qui peuvent exister à l'intérieur d'une même structure.¹³⁹

Les exemples de C-H fonctionnalisation mis au point à l'aide de divers catalyseurs métalliques (palladium, cuivre, ruthénium, nickel, argent, rhodium, manganèse, fer) ont permis la synthèse de nombreux composés arylés/hétéroarylés à visée thérapeutique.

Le choix des ligands, additifs, bases et partenaires halogénés joue un rôle crucial pour la réalisation des réactions de C-H fonctionnalisation et/ou pour le contrôle de la régiosélectivité. Néanmoins, certains travaux optimisés font état de procédés ne nécessitant pas de ligands et d'additifs. De plus, de nouvelles conditions de réaction ont été étudiées, y compris la synthèse associée aux micro-ondes ou la catalyse hétérogène et ce, en tant que procédures éco-compatibles.¹⁴⁰

Du point de vue mécanistique, la C-H arylation comporte trois étapes majeures : l'addition oxydative du Pd⁽⁰⁾ sur le composé halogéné, l'activation du dérivé (hétéro)aromatique et enfin l'élimination réductrice qui va régénérer le catalyseur et en même temps conduire au composé souhaité (Schéma 102).

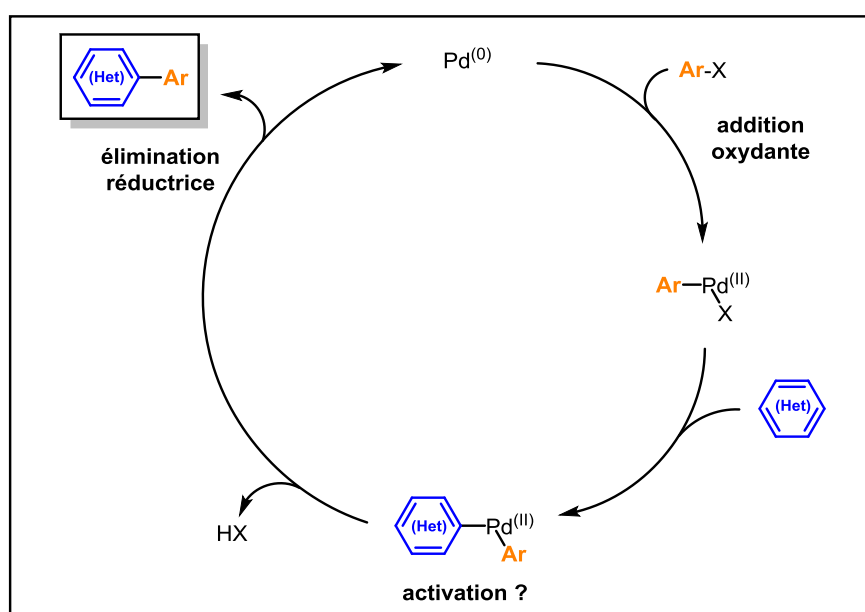


Schéma 102. Mécanisme général pour la réaction de C-H arylation directe

¹⁴⁰ S. El Kazzouli, J. Koubachi, N. El Brahmi, G. Guillaumet, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 15292-15327.

La méthode d'activation de ce processus est dépendante de données intrinsèques (acidité de protons, effets électroniques etc.) ainsi que de paramètres extrinsèques (solvant, base, ligand etc.) à l'hétérocycle. A présent, quatre types d'activation sont proposés : la substitution électrophile aromatique, la séquence déprotonation-transmétallation, la séquence métallation-déprotonation concertée et la carbopalladation de type Heck (Schéma 103).

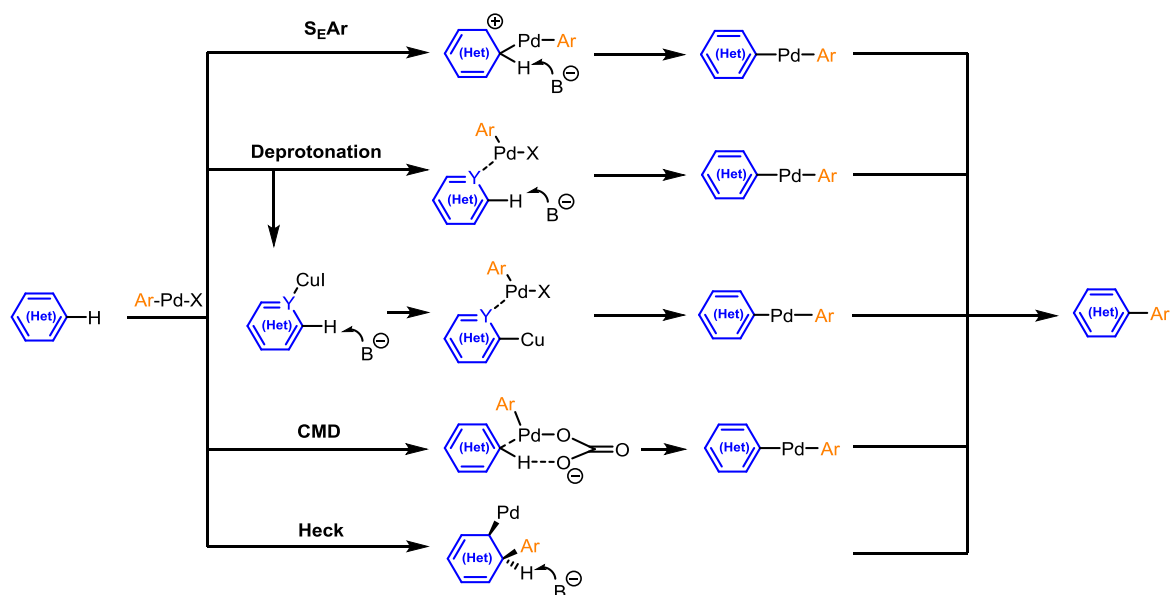


Schéma 103. Types d'activation proposés pour la réaction de C-H arylation

- ❖ Mécanisme initialement explicité par Miyaura,¹⁴¹ la substitution électrophile aromatique (S_EAr)¹⁴² est un mode d'activation lié au caractère nucléophile du noyau (hétéro)aromatique. Il est favorisé par les effets électroniques donneurs et désavantagé par ces mêmes effets lorsqu'ils sont attracteurs. L'identification du site le plus nucléophile est réalisable soit en s'appuyant sur des calculs de localisation de la HOMO, soit de manière expérimentale (ex. halogénéation électrophile).
- ❖ La séquence déprotonation-transmétallation¹⁴³ est directement liée à l'acidité des protons visés. Certains travaux ont mis en évidence l'effet positif de l'iodure de cuivre dans des

¹⁴¹ S. Pivsa-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467-473.

¹⁴² Exemples sélectionnés de C-H arylation directe dans lesquelles un mécanisme S_EAr est présent : B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050-8057; H. A. Chiong, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1449-1451; S. Chuprakov, N. Chernyak, A. S. Dudnik, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2333-2336; W. Li, D. P. Nelson, M. S. Jensen, R. S. Hoerrner, G. J. Javadi, D. Cai, R. D. Larsen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4835-4837; C.-H. Park, V. Ryabova, I. V. Seregin, A. W. Sromek, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159-1162; C. Hoarau, A. Du Fou de Kerdaniel, N. Bracq, P. Grandclaude, A. Couture, F. Marsais, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8573-8577.

¹⁴³ Exemples sélectionnés de C-H arylation directe dans lesquelles une séquence déprotonation-transmétallation est présente : F. A. Zhuravlev, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2929-2932; R. S. Sánchez, F. A. Zhuravlev, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5824-5825; H.-Q. Do, R. M. K. Khan, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.*

études mécanistiques. Sa présence dans le mélange réactionnel semble orienter la régiosélectivité sur le sommet le plus acide et ce, d'une part, en assistant l'étape de déprotonation et, d'autre part, en stabilisant le carbanion ainsi généré.

- ❖ La séquence de déprotonation-transmétallation concertée (CMD)¹⁴⁴ représente le mode d'activation le plus récent évoqué dans la littérature, exposé particulièrement par les travaux de Fagnou et Echavarren. Ce type d'activation est fortement lié à l'acidité du proton pris en compte. Plusieurs études ont mis en évidence l'efficacité de ce processus lorsque des bases carbonatées ou des pivalates sont utilisés. Par contre, cette séquence CMD semble être inhibée par la présence d'ions iodure dans le mélange réactionnel. Par ailleurs, un paramètre souvent utilisé pour démontrer ce mécanisme est souvent son fort effet isotopique. Cet effet permet de déterminer les étapes limitantes et les états de transitions d'une réaction en mesurant la cinétique de la réaction avant et après le remplacement d'un atome par son isotope.
- ❖ Le processus de la carbopalladation de type Heck¹⁴⁵ est souvent suggéré lorsqu'il s'agit de l'utilisation des hétérocycles π -excédentaires, qui possèdent des doubles liaisons avec un caractère alcénique prononcé. De manière générale, un moyen sûr pour déterminer le

2008, 130, 15185-15192; L. Théveau, C. Verrier, P. Lassalas, T. Martin, G. Dupas, O. Querolle, L. Van Hijfte, F. Marsais, C. Hoarau, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14450-14463; L. Théveau, O. Querolle, G. Dupas, C. Hoarau, *Tetrahedron* **2013**, 69, 4375-4380.

¹⁴⁴ Exemples sélectionnés de C-H arylation directe dans lesquelles une séquence déprotonation-transmétallation concertée est présente : L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Chem. Commun.* **2006**, 1253-1264; L.-C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 581-590; D. García-Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1066-1067; M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16496-16497; M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8754-8756; D. García-Cuadrado, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6880-6886; S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10848-10849; M. Lafrance, D. Lapointe, K. Fagnou, *Tetrahedron* **2008**, 64, 6015-6020; S. Pascual, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *Tetrahedron* **2008**, 64, 6021-6029; B. Liégault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1826-1834; D. Zhao, W. Wang, S. Lian, F. Yang, J. Lan, J. You, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1337-1340; D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.* **2010**, 39, 1118-1126; H.-Y. Sun, S. I. Gorelsky, D. R. Stuart, L.-C. Campeau, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8180-8189; L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1315-1345; S. I. Gorelsky, *Organometallics* **2012**, 31, 794-797; S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 936-946.

¹⁴⁵ Exemples sélectionnés de C-H arylation directe dans lesquelles un mécanisme de type Heck est présent : C. Gozzi, L. Lavenot, K. Ilg, V. Penalva, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8867-8870; L. Lavenot, C. Gozzi, K. Ilg, I. Orlova, V. Penalva, M. Lemaire, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 567, 49-55; K. Maeda, E. J. Farrington, E. Galardon, B. D. John, J. M. Brown, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 104-109; B. Glover, K. A. Harvey, B. Liu, M. J. Sharp, M. F. Tymoschenko, *Org. Lett.* **2003**, 5, 301-304; M. Lautens, Y.-Q. Fang, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3679-3682; J. Lu, X. Tan, C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7768-7769; J.-X. Wang, J. A. McCubbin, M. Jin, R. S. Laufer, Y. Mao, A. P. Crew, M. J. Mulvihill, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2923-2926; S.-Y. Tang, Q.-X. Guo, Y. Fu, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 13866-13876.

chemin mécanistique n'existe pas. Ce type d'activation est fréquemment évoqué par défaut, lorsque les trois autres approches d'activation ont été éliminées.

Optimisation pour la C-H arylation directe de pyrazolo[3,4-c]pyrazoles

Gardant à l'esprit le peu d'exemples dans la littérature concernant la C-H arylation des systèmes bicycliques condensés 5:5 polyazotés, nous nous sommes inspirés des travaux auparavant décrits (Schéma 104).¹⁴⁶

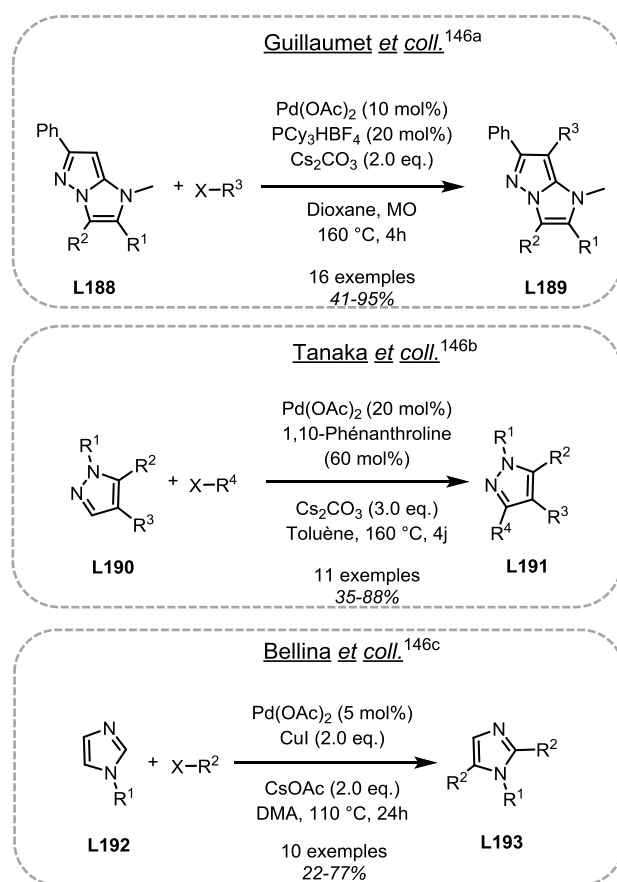


Schéma 104. Exemples de C-H arylation pour des systèmes pentacycliques insaturés polyazotés

Dans le but de résoudre cet inconvénient, la gamme des conditions réactionnelles que nous avons testées inclue différents paramètres utilisés avec succès sur d'autres systèmes hétérocycliques fusionnés tels que les systèmes 6:5 (Schéma 105).^{147, 149}

¹⁴⁶ S. Grosse, C. Pillard, P. Bernard, G. Guillaumet, *Synlett* **2013**, 24, 2095-2101; S. Fuse, T. Morita, K. Johmoto, H. Uekusa, H. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 14370-14375; M. Lessi, G. Panzetta, G. Marianetti, F. Bellina, *Synthesis* **2017**, 49, 4676-4686.

¹⁴⁷ S. A. Ohnmacht, A. J. Culshaw, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2010**, 12, 224-226; S. K. Guchhait, S. Kandekar, M. Kashyap, N. Taxak, P. V. Bharatam, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8321-8328; S. Faarasse, S. El Kazzouli, M. Naas, J. Jouha, F. Suzenet, G. Guillaumet, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 12300-12306.

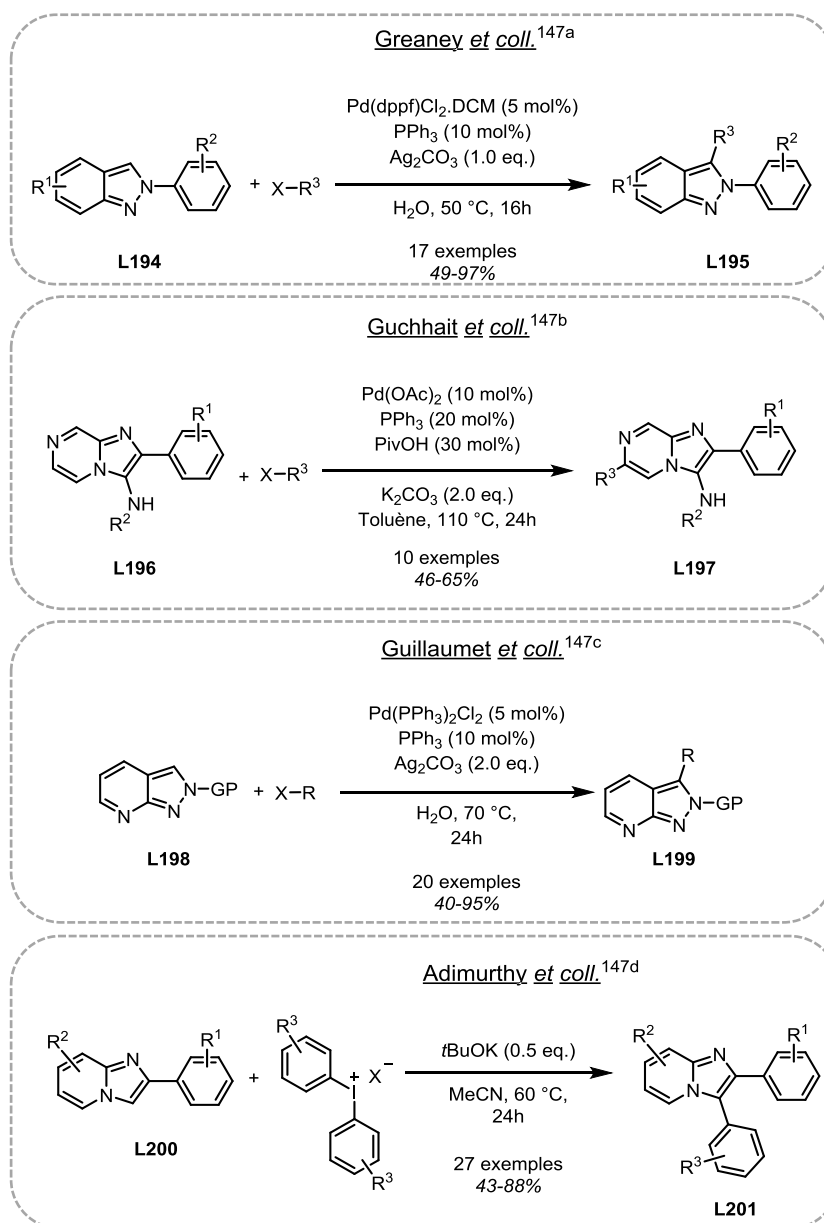


Schéma 105. Exemples de C-H arylation pour des systèmes bicycliques condensés 6:5 polyazotés

Toutes ces conditions réactionnelles, appliquées à notre substrat **13**, ont conduit malheureusement soit à la récupération du produit de départ, soit à la décomposition totale du mélange réactionnel (Schéma 106).

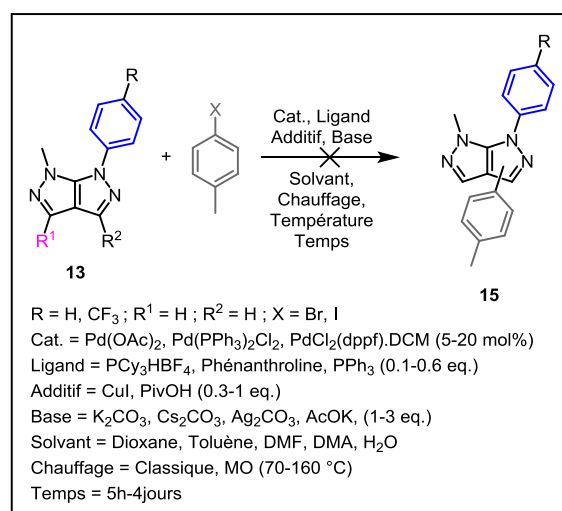


Schéma 106. Essais de C-H Arylation sur les bipyrazoles **13**

Suite à ces échecs, nous avons alors envisagé de faire appel à une séquence en deux étapes, à savoir une halogénéation suivie d'un couplage de Suzuki-Miyaura.

C.3. Par halogénéation – Optimisation et préparation des composés monohalogénés

La première tentative d'halogénéation, au cours de laquelle le phényle bipyrazole **13a** a été employé, s'est inspirée de travaux réalisés par Zhang *et coll.*¹⁴⁸ Malheureusement, leurs conditions (diiodure, KOH, DMF, température ambiante, 24h) se sont avérées inopportunes car le produit de départ a été récupéré en proportion de 95%.

Le deuxième essai a pris en compte les conditions optimisées par Naas en 2016, cette fois-ci à l'aide de NBS.¹⁴⁹ Une conversion partielle du produit de départ a été observée, avec l'obtention d'un mélange de deux composés, à savoir un dérivé monobromé et son analogue dibromé.

Tableau 15. Optimisation pour la bromation du bipyrazoles **13a**

Entrée	NBS (eq.)	Chauffage	Temps	14a (%)	14a' (%)	13a (%)
1.	1.1	Classique	24 h	27	10	40

¹⁴⁸ J. Zhang, Q. Yang, J. A. C. Romero, J. Cross, B. Wang, K. M. Poutsika, F. Epie, D. Bevan, Y. Wu, T. Moy, A. Daniel, B. Chamberlain, N. Carter, J. Shotwell, A. Arya, V. Kumar, J. Silverman, K. Nguyen, C. A. Metcalf, D. Ryan, B. Lipka, R. E. Dolle, *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 1080-1085.

¹⁴⁹ M. Naas, « Thèse de doctorat », Université d'Orléans (France), **2016**.

2.	1.3	Classique	24 h	45	13	26
3.	1.5	Classique	24 h	69	19	0
4.	1.5	MO	2 h	77	17	0

Note : Pourcentages en rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice

Encouragé par ce résultat, une optimisation rapide a été mise en œuvre. L'augmentation graduelle d'agent d'halogénéation jusqu'à 1.5 équivalents s'avère directement proportionnelle avec la conversion (Tableau 15, entrées 1 et 2), établissant une valeur en rendement pour le composé monobromé de 69% (Tableau 15, entrée 3). Dans l'optique de rendre la réaction plus rapide, le chauffage classique a été remplacé par l'irradiation micro-ondes. Des rendements plus élevés en faveur du composé souhaité ont été obtenus après seulement deux heures d'irradiation (Tableau 15, entrée 4). Eu égard à l'impossibilité de réaliser une bromation chimiosélective complète, il est nécessaire de séparer les deux composés **14a** et **14a'** *via* une purification par chromatographie sur colonne, et ce malgré leur polarité proche.

Pour attribuer la structure la plus probable du dérivé **14a** (Figure 1), nous nous sommes basés sur une considération mécanistique complémentaire. Le doublet non liant de l'atome d'azote du pyrazole qui porte le noyau aromatique stabilise plus facilement le cation voisin issu de la S_EAr du fait qu'il soit également conjugué avec le phényle. Dans le cas de l'atome d'azote qui porte le groupement méthyle, celui-ci pourra pleinement stabiliser l'intermédiaire de Wheland et conduira donc à une bromation plus favorable en position 3.

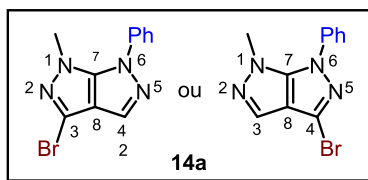
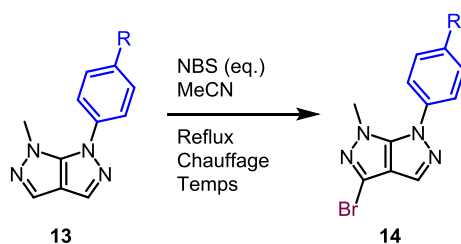


Figure 1. Structures possibles pour le pyrazolopyrazole **14a**

Après avoir identifié les meilleures conditions pour l'obtention majoritaire du composé monobromé **14a** (Tableau 15, entrée 4), la réactivité de divers pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles vis-à-vis de la réaction d'halogénéation a été par la suite investiguée.

Pour ce faire, deux bicycles possédant pour l'un un groupement riche en électrons et pour l'autre, un groupement pauvre en électrons ont été utilisés. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 16. Etude de la réactivité des bipyrazoles vis-à-vis de la réaction de bromation



Entrée	R	NBS (eq.)	Chauffage	Temps	14 (%) ^a	13 (%) ^a
1.		1.0	MO	15min	47	9
2.	4-CH ₃ O	1.2	MO	15min	49	0
3.		1.0	MO	30min	50	8
4.		1.0	Classique	4h	55	0
5.		1.5	MO	4h	92	0
6.	4-CF ₃	1.5	Classique	24h	58	42
7.		1.5	Classique	72h	82	10
8.		2.0	Classique	24h	73	21

^a – Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice

Dans le cas où le noyau aryle situé sur le sommet N1 est substitué par un groupement électro-donneur, le chauffage aux micro-ondes a été testé. Au bout de 15 minutes, au départ d'une quantité stœchiométrique de NBS, un rendement moyen de 47% a été constaté, avec des traces résiduelles du produit de départ présent au côté d'un mélange inséparable de dérivés mono- et dibromés (Tableau 16, entrée 1). Ni un léger excès d'agent d'halogénéation, ni un temps de réaction plus long lors sous irradiation micro-ondes n'ont mené à des valeurs de rendement supérieures de 50% (Tableau 16, entrée 2 et 3). La transposition vers le chauffage classique nous a permis d'établir les conditions optimales et atteindre un rendement légèrement plus élevé en produit souhaité de 55% (Tableau 16, entrée 4).

Lors de l'utilisation d'un groupement appauvrissant présent sur le noyau aromatique en position N1, l'optimisation a débuté par des conditions de chauffage aux micro-ondes. Dans ce cas, l'halogénéation s'est avérée hautement chimiosélective et nous a permis d'obtenir un excellent rendement avec une conversion complète du bipyrazole **13** (Tableau 16, entrée 5). Dans le but d'évaluer également le chauffage classique, la réaction de bromation a été conduite pendant 24 heures à reflux, avec un excès de 1.5 équivalents en NBS. Cependant une conversion de seulement 50% a été constatée (Tableau 16, entrée 6) Après trois jours dans ces conditions, le rendement a été considérablement amélioré mais avec, toutefois, une proportion encore relativement importante de produit de départ (Tableau 16, entrée 7). L'augmentation de la quantité de NBS jusqu'à deux équivalents a mené, au bout de

24 heures, à des rendements plus élevés, mais sans consommer le produit de départ en totalité (Tableau 16, entrée 8).

Nous pouvons donc conclure que les paramètres optimaux dans le cas des substituants déficitaires en électrons restent ceux qui correspondent à l'entrée 5, à savoir 1.5 équivalents de NBS sous irradiation micro-ondes pour quatre heures.

Suite à cette étude, un des produits synthétisés, en occurrence le bipyrazole **14a**, s'est avéré apte à être soumis aux analyses de diffraction aux rayons X, grâce à la collaboration avec l'Université de Tours (Prof. H. Allouchi), ce qui a permis la confirmation de notre hypothèse initiale quant à la position de l'atome de brome (Figure 2).

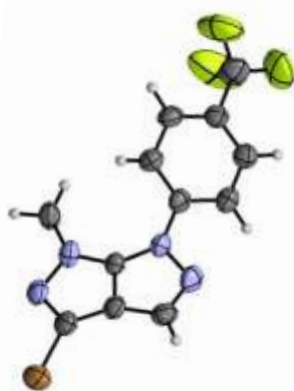


Figure 2. Représentation ORTEP pour le pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole **14a**

C.4. Par couplage de Suzuki–Miyaura – Optimisation et préparation

Ayant à disposition des bipyrazoles halogénés et désireux de réaliser des réactions qui amèneront un point de diversité synthétique, notre attention s'est dirigée vers le couplage de Suzuki-Miyaura.

Rappels bibliographiques sur le couplage de Suzuki-Miyaura

A. Suzuki et N. Miyaura ont publié en 1979 des travaux portant sur la synthèse stéréosélective d'alcènes (*E*) arylés au départ de boranes alcénylés et d'halogénures d'aryle, en présence d'un catalyseur palladié.¹⁵⁰ Depuis, cette méthode, devenue générale, de formation des liaisons carbone-carbone, entre des dérivés organiques du bore et des halogénures ou des triflates organiques, *via* une catalyse au palladium et en présence d'une base, porte le nom de couplage-croisé de Suzuki-Miyaura (Schéma 107).

¹⁵⁰ N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.

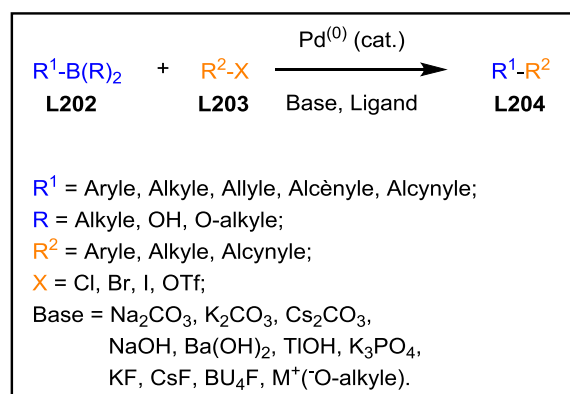


Schéma 107. Représentation du cas général pour la réaction de Suzuki-Miyaura

Parmi les avantages du couplage de Suzuki-Miyaura nous pouvons mentionner :

- des conditions réactionnelles douces ;
- une disponibilité commerciale pour de nombreux acides boroniques ;
- les sous-produits inorganiques issus de la transformation sont facilement éliminés, ce qui rend la réaction appropriée pour des procédés industriels ;
- les acides boroniques sont des composés plus respectueux vis-à-vis de l'environnement que d'autres réactifs utilisés dans des couplages, tels que les dérivés organiques de l'étain (dans le cas du couplage de Stille) ;
- les produits de départ tolèrent une grande variété des groupements fonctionnels, sans s'avérer sensibles à l'humidité.

A noter que cette réaction possède également des limites :

- de façon générale, les halogénures d'aryle réagissent lentement ;
- des sous-produits de bicondensation sont formés, sous-produits dus à l'oxygène dissous dans le solvant ;
- des produits de couplage arylés phosphiniques sont souvent générés.

Jusqu'à présent de nombreuses améliorations ont été rapportées, notamment le développement de catalyseurs capables de faciliter le couplage d'halogénures moins réactifs¹⁵¹. En outre, des travaux sur l'utilisation des dérivés trifluoroborates (aryle, alkyle, alcèneyle, alcynyle) à la place d'acides boroniques ont été également mis en œuvre.¹⁵²

Le mécanisme du couplage de Suzuki-Miyaura (décrit dans le Schéma 108) est analogue aux cycles catalytiques d'autres réactions de couplage et comporte quatre étapes différentes :

¹⁵¹ A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3387-3388; J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550-9561.

¹⁵² G. A. Molander, C. R. Bernardi, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8424-8429; G. A. Molander, B. Biolatto, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1867-1870; G. A. Molander, B. W. Katona, F. Machrouhi, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8416-8423.

1. addition oxydante de l'halogénure **L203** sur l'espèce Pd⁽⁰⁾ pour générer **L203a** ;
2. échange de l'anion joint au palladium **L203b** par celui de la base ;
3. transmétallation entre **L203b** et le complexe de bore **L202a** ;
4. élimination réductrice pour générer la liaison sigma C-C suivie par la régénération du catalyseur.¹⁵³

Malgré le fait que les acides boroniques ne participent pas à la transmétallation avec des espèces palladiées^(II) **L203b**, les complexes ates subissent plus facilement cette transformation. L'ate complexe de bore **L202a** augmente la nucléophilicité du substituant R, accélérant, de ce fait, son transfert au palladium dans l'étape de transmétallation.¹⁵⁴ Les ligands encombrants et riches en électrons (par exemple P(*t*-Bu)₃) sont bien connus pour accroître la réactivité des chlorures d'aryle moins réactifs, en accélérant la vitesse de l'étape d'addition oxydante.¹⁵⁵

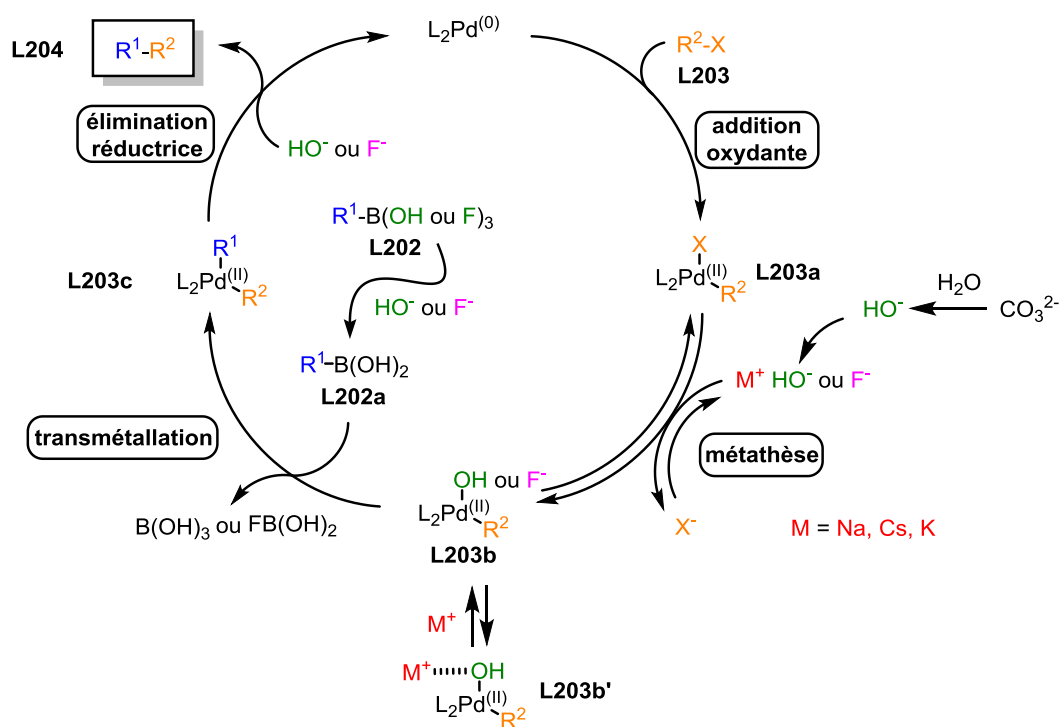


Schéma 108. Mécanisme proposé pour le couplage de Suzuki-Miyaura

¹⁵³ G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151-8156; M. Moreno-Mañas, M. Pérez, R. Pleixats, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2346-2351; K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461-470; S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544-4568; C. Amatore, G. Le Duc, A. Jutand, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10082-10093.

¹⁵⁴ A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028; R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, M. B. Hursthouse, M. E. Light, K. J. Pike, S. Wimperis, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *633*, 173-181; B. M. Choudary, S. Madhi, N. S. Chowdari, M. L. Kantam, B. Sreedhar, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14127-14136; G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. Huang, C. Zhang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, *21*, 2866-2873.

¹⁵⁵ G. Y. Li, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3643-3650; N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54-57; M. G. Organ, E. A. Arvanitis, C. E. Dixon, J. T. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1288-1294.

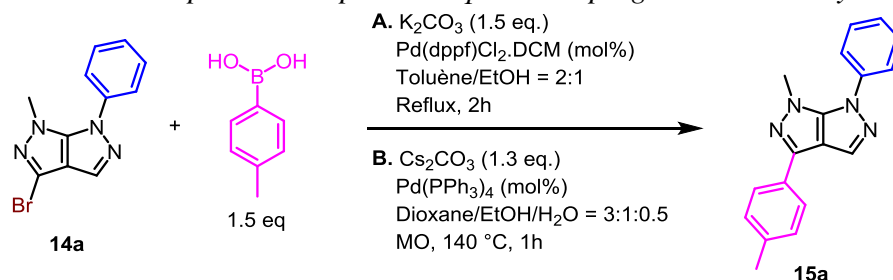
Optimisation

Dans le cadre de notre optimisation vis-à-vis du couplage précédemment explicité, deux conditions, mises au point au sein de notre équipe, ont été appliquées au substrat concerné, les deux s'avérant fructueuses.^{149, 156}

Les premières conditions utilisent un catalyseur de palladium (II), un mélange de deux solvants et le chauffage classique. La deuxième approche fait, quant à elle, appel à une source de palladium (0), en présence d'eau pour une meilleure solubilisation de la base en chauffant par irradiation micro-ondes afin de rendre la transformation plus rapide.

Afin de choisir la meilleure option, les limites de chaque système ont été testées, en particulier la charge catalytique (Tableau 17). Le partenaire réactionnel choisi a été l'acide 4-méthylbenzène boronique.

Tableau 17. Optimisation pour l'étape de couplage de Suzuki-Miyaura



Entrée	Méthode	Catalyseur (mol%)	Rendement (%) ^a	Produit de départ (%)
1	A	10	69	0
	B	10	84	0
2	A	5	72	0
	B	5	81	0
3	A	2.5	72	0
	B	2.5	79	0
4	A	1.25	77	Traces
	B	1.25	83	0
5	B	0	0	83 ^a

^a – Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice

Les premiers essais ont clairement montré que des résultats légèrement supérieurs sont obtenus lors de l'utilisation des conditions B (Tableau 17, entrées 1 et 2). Quand 2.5 mol% du catalyseur sont utilisés dans le milieu réactionnel, le rendement est sensiblement meilleur avec la méthode B (Tableau 17, entrée 3). La tentative de diminution encore de moitié de la charge catalytique nous a permis de discriminer de manière plus claire les conditions les plus adaptées pour le couplage de Suzuki-Miyaura (Tableau 17, entrée 4). Un dernier test en

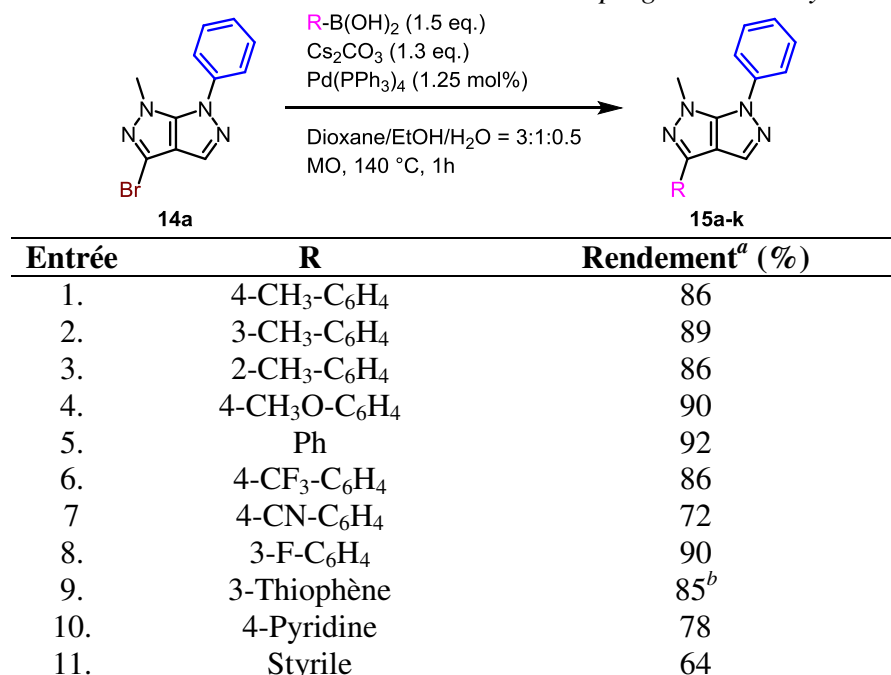
¹⁵⁶ S. Grosse, C. Pillard, F. Himbert, S. Massip, J. M. Léger, C. Jarry, P. Bernard, G. Guillaumet, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4146-4155.

absence de la source palladiée a conduit uniquement à une légère dégradation du pyrazole **14a** (Tableau 17, entrée 5).

Extension aux autres acides boroniques

Après avoir identifié les paramètres optimaux pour mener à bien la réaction de couplage, une généralisation a été par la suite réalisée et ce, au départ de différents acides boroniques aromatiques monosubstitués. Les résultats acquis sont présentés ci-dessous.

Tableau 18. L'étendue de la réaction de couplage Suzuki-Miyaura



^a – Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice

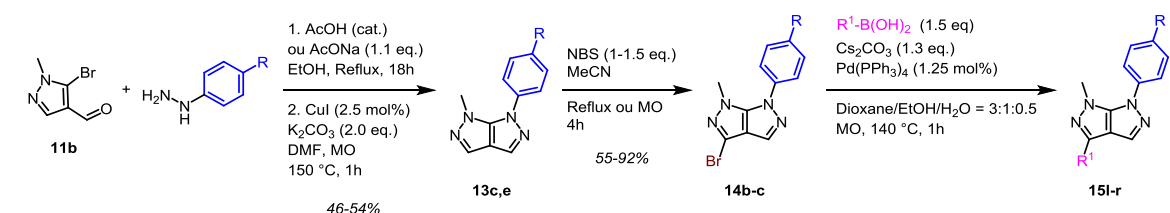
^b – 2h d'irradiation nécessaires pour une conversion totale

Les partenaires aromatiques qui possèdent des groupements riches en électrons ont donné les meilleurs rendements (Tableau 18, entrées 1 à 5). En revanche, les substituants appauvrissant en électrons sont légèrement moins bien tolérés (Tableau 18, entrées 6 et 7). Aucun impact n'a été observé lors du changement de position du substituant sur le noyau aromatique (Tableau 18, entrée 1 à 3). Dans le cas du noyau phényle non-fonctionnalisé ou substitué par des halogènes, d'excellents rendements ont été constatés (Tableau 18, entrées 5 et 8). Pour les hétérocycles et les dérivés styriles, aucune véritable limitation n'a été repérée (Tableau 18, entrées 9 et 10), bien qu'un rendement sensiblement plus faible ait été constaté avec le substituant vinylbenzénique (Tableau 18, entrée 11).

Ayant observé que tous les substituants précédemment utilisés sont plutôt bien tolérés par les pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles, l'étape suivante a été d'établir l'impact de la nature électronique des substituants portés par le noyau aryle situé en position N6 sur le couplage de Suzuki-Miyaura en position 3.

Pour accéder aux bipyrazoles fonctionnalisés en N6, le composé **11b** a été engagé dans une réaction monotope de condensation et cyclisation avec différentes arylhydrazines substituées en position *para*. Les bicycles **13** obtenus ont été soumis aux réactions de bromation chimiosélectives précédemment optimisées. Avec les dérivés halogénés **14c** en main, l'efficacité du couplage de Suzuki-Miyaura en fonction de la nature électronique des substituants portés par le noyau aryle en position N6 a pu être étudiée.

Tableau 19. Evaluation de l'impact des substituant présents sur le noyau aromatique vis-à-vis du couplage de Suzuki-Miyaura



Entrée	R	R ¹	Rendement ^a (%)	Composé
1.		4-CN-C ₆ H ₄	75	15l
2.	4-CH ₃ O	4-Pyridine	76	15m
3.		4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	80	15n
4.		4-CN-C ₆ H ₄	68	15o
5.		4-Pyridine	79	15p
6.	4-CF ₃	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	94	15q
7.		4-CH ₃ -C ₆ H ₄	86	15r

^a – Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice

Suite à nos résultats, indépendamment de la nature électronique du substituant en *para* du noyau aryle, tous les partenaires engagés dans la transformation en question ont donné lieu à de très bons voire d'excellents rendements (Tableau 19, entrées 1 à 7). Une préférence est observée pour les acides boroniques portant des fonctions riches en électrons (Tableau 19, entrées 3 et 6).

Ces résultats nous ont permis non seulement de découvrir la compatibilité élargie des bipyrazoles envers le couplage de Suzuki-Miyaura, mais également d'isoler le composé **15n**, qui s'est avéré un bon candidat pour l'analyse par diffraction aux rayons X. Le cliché confirme notre hypothèse concernant la position initiale du substituant halogéné sur le noyau hétérocyclique polyazoté (Figure 3).

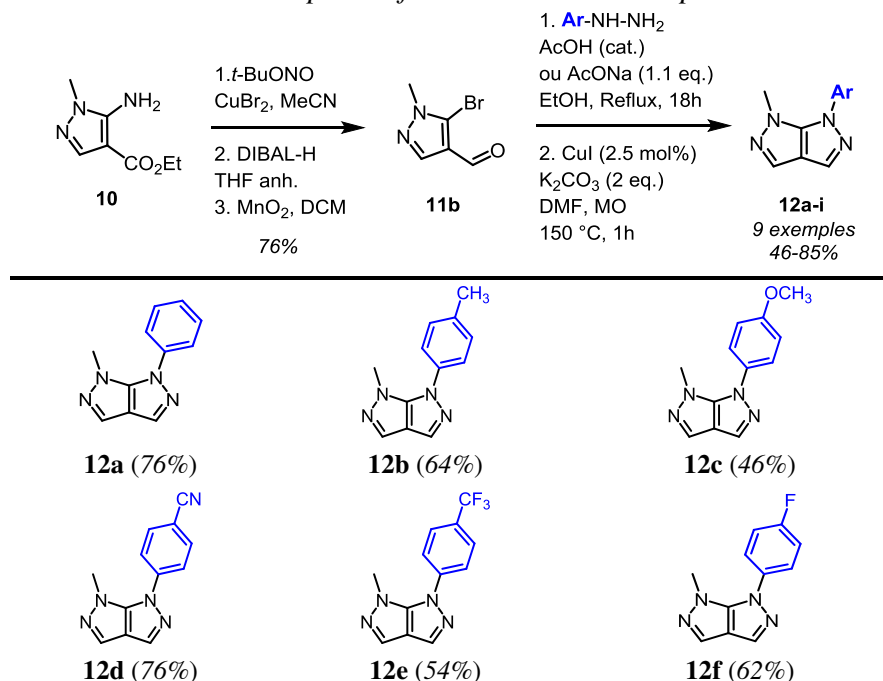


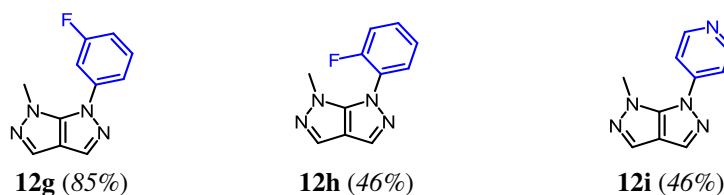
Figure 3. Représentation ORTEP pour le pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole **15n**

Conclusions et perspectives

Ce chapitre a été dédié à la synthèse et la post-fonctionnalisation des pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles d'une manière simple, rapide et efficace. Pour ce faire, le produit bromé clé **L11b** a été facilement élaboré *via* une séquence en trois étapes qui ne nécessitent pas de purification. Par la suite, une modulation de la position N6 a été réalisée à l'aide de réactions monotope en utilisant des hydrazines aromatiques. La condensation de ces dernières, suivie par une *N*-cyclisation intramoléculaire cupro-catalysée, ont permis l'obtention de huit exemples de bipyrazoles avec de rendements de bons à très bon (Tableau 20).

Tableau 20. Récapitulatif de la modulation en position N6





Note : Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice

Les stratégies de modulation des nouvelles charpentes obtenues ont porté sur les couplages métallo-catalysés directs ou croisés. En dépit de tous nos efforts, jusqu'à présent les conditions permettant la C-H arylation n'ont pas été identifiées.

Face à cet échec, nous avons décidé de nous engager vers des fonctionnalisations à l'aide du couplage de Suzuki-Miyaura, *via* une monohalogénéation préalable (Schéma 109).

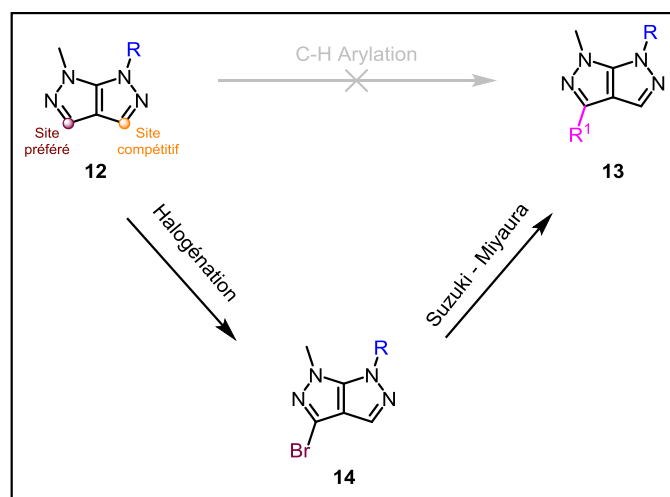
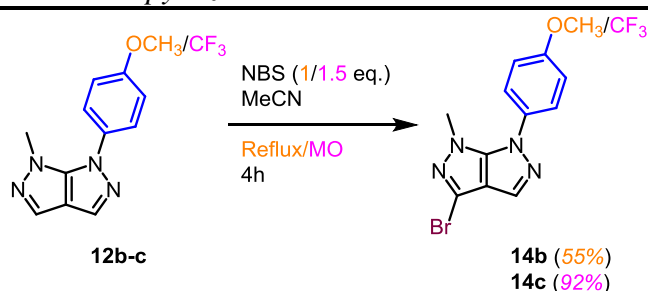


Schéma 109. Approches synthétiques pour la fonctionnalisation des bipyrazoles **12**

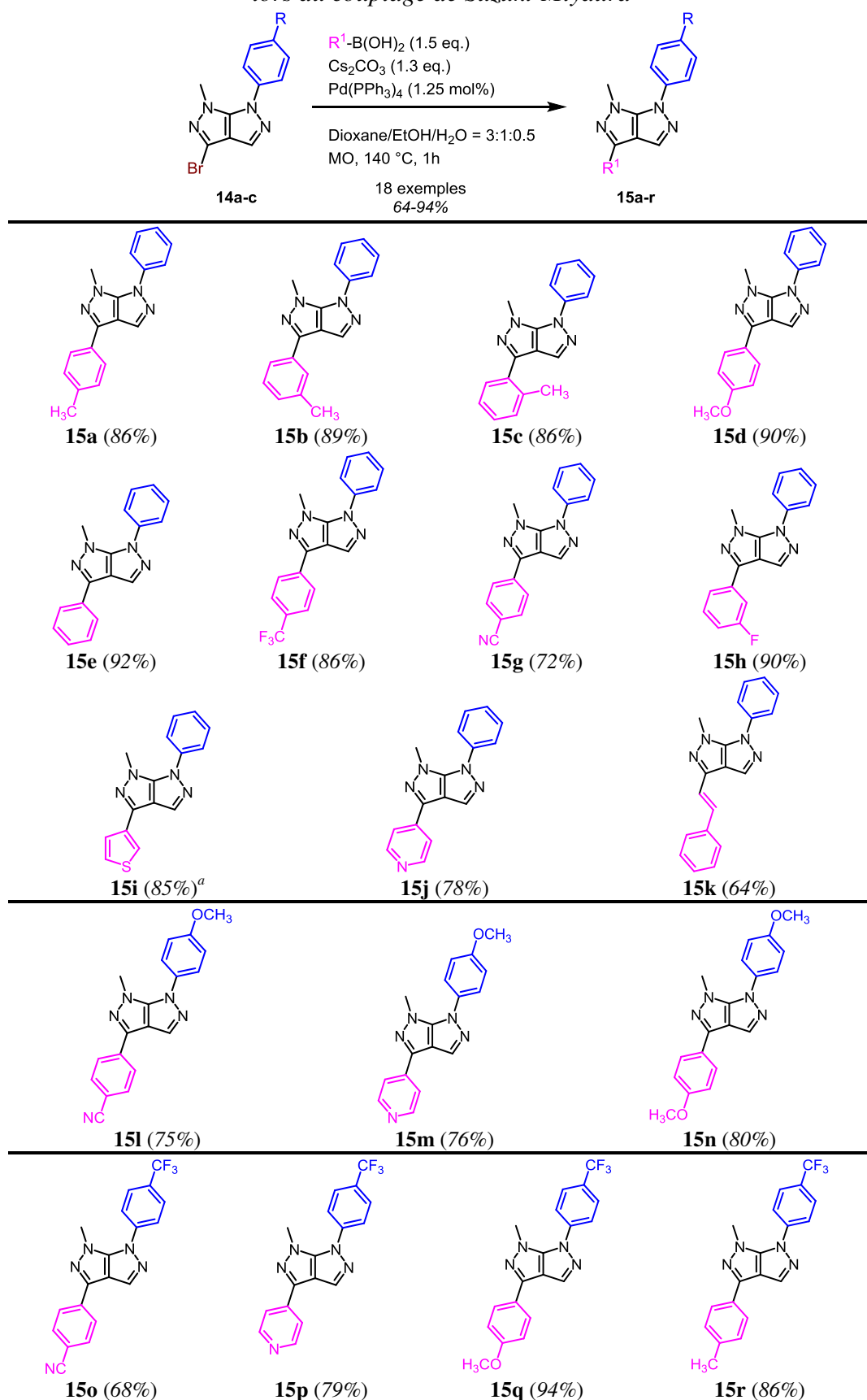
Après avoir déterminé les conditions réactionnelles qui autorisent l'obtention des composés monohalogénés, plusieurs partenaires boroniques ont été soumis au couplage de Suzuki-Miyaura. Les résultats, reportés dans les tableaux 21 et 22 respectivement, mettent en évidence le degré élevé de tolérance des pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles lors de ce couplage.

Tableau 21. Bilan de l'étude de réactivité des bipyrazole vis-à-vis de la bromation



Note : Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice

Tableau 22. Résumé de l'étude de réactivité des bipyrazoles lors du couplage de Suzuki-Miyaura



Note : Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice
^a – 2h d'irradiation nécessaires pour une conversion totale

Deux composés obtenus suite à ces réactions ont fait l'objet d'analyses par diffraction aux rayons X, ce qui a permis de confirmer le positionnement des substituants fixés sur le motif pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole comme illustré dans l'ensemble des schémas auparavant présentés.

Les perspectives proposées pour cette partie de travail visent deux aspects. Du point de vue synthétique, plus de temps sera nécessaire pour étudier plus en détail les paramètres optimaux permettant de mener à bien l'étape de C-H arylation sur le sommet 3. En outre, la modulation du dernier site carboné de pyrazolopyrazoles pourra être envisagée, en suivant la même stratégie auparavant décrite, afin d'agrémenter au maximum la modulation de ces « scaffolds » (Schéma 110).

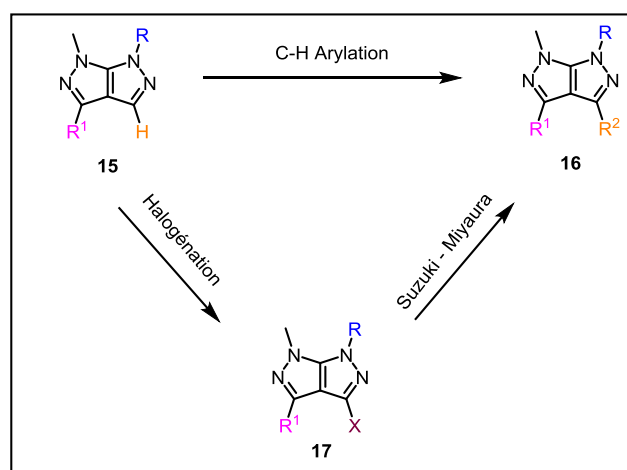


Schéma 110. Possible modulation de la position 4 des bipyrazoles **15**

D'un point de vue applicatif, les pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles, possédant un sommet N-H libre, pourront servir comme des précurseurs particulièrement adaptés pour accéder à des structures fluorescentes proches de celles déjà découvertes au sein de notre équipe (Schéma 111).⁹³

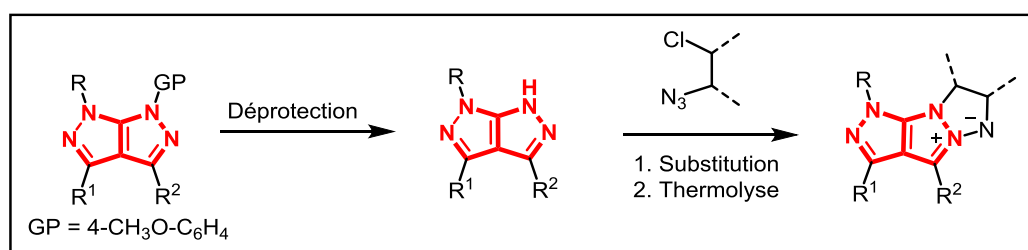


Schéma 111. Synthèse de nouveaux fluorophores à base de pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles

Partie III – Synthèse de nouveaux fluorophores triazapentaléniques possédant comme motif de base le noyau pyrazolo[3,4-*d*]thiazole

Cette troisième partie va, dans un premier temps, permettre d'introduire des notions fondamentales de spectroscopie pour mieux comprendre le phénomène de la fluorescence. De brèves descriptions sur les principales catégories de marqueurs fluorescents seront ensuite présentées. Enfin, pour clore ce chapitre, l'accent sera mis sur la synthèse de nouveaux fluorochromes triazapentaléniques à base de pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles, et sur leurs propriétés photo-physiques.

Notions introductives concernant la fluorescence

A. La luminescence

La luminescence fut décrite pour la première fois en 1888 par le physicien Eilhardt Wiedemann qui la considérait comme « un phénomène associé à la lumière, qui n'est pas conditionné par l'augmentation de la température ». Plus précisément, la luminescence représente l'émission spontanée de radiations d'espèces excitées soit par des électrons, soit par des vibrations, qui ne sont pas en équilibre thermique avec leur environnement.¹⁵⁷

Selon le mode d'excitation, il existe plusieurs types de luminescence, présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 23. Différents types de luminescence

Phénomène	Mode d'excitation
Radioluminescence	Radiations ionisantes (α , β , γ , rayons X)
Cathodoluminescence	Rayons cathodiques (faisceaux d'électrons)
Electroluminescence	Champ électrique
Thermoluminescence	Chauffage après stockage d'énergie préalable
Chimiluminescence	Réactions chimiques (oxydations)
Bioluminescence	Réactions biochimiques <i>in vivo</i>
Triboluminescence	Forces de friction et électrostatiques
Sonoluminescence	Ultrasons
Photoluminescence (fluorescence, phosphorescence)	Absorption de la lumière (photons)

¹⁵⁷ S. E. Braslavsky, *Pure Appl. Chem.* **2007**, 79, 1-173.

La fluorescence et la phosphorescence représente deux cas particuliers de luminescence. Ces processus sont caractérisés par un passage des espèces de l'état fondamental (S_0) à un état excité (S_n) via l'absorption de la lumière, et le retour à leur situation initiale accompagné par l'émission spontanée de photons. La différence entre les deux phénomènes consiste dans la nature de l'état excité et dans la durée de la transition. La fluorescence est associée à un état singulet (S_1) avec une durée de retour au niveau fondamental très courte ($10^{-9} - 10^{-7}$ secondes). Bien au contraire, la phosphorescence est caractérisée par un état triplet (T_1) et par une transition plus lente (quelques secondes à quelques heures).¹⁵⁸

B. Le diagramme de Jablonski

Le diagramme de Jablonski est utilisé pour décrire les transitions possibles des états électroniques suite à l'absorption de lumière par une molécule. Une représentation de ce diagramme, adapté des travaux de Jablonski, est illustrée ci-dessous.^{159, 160}

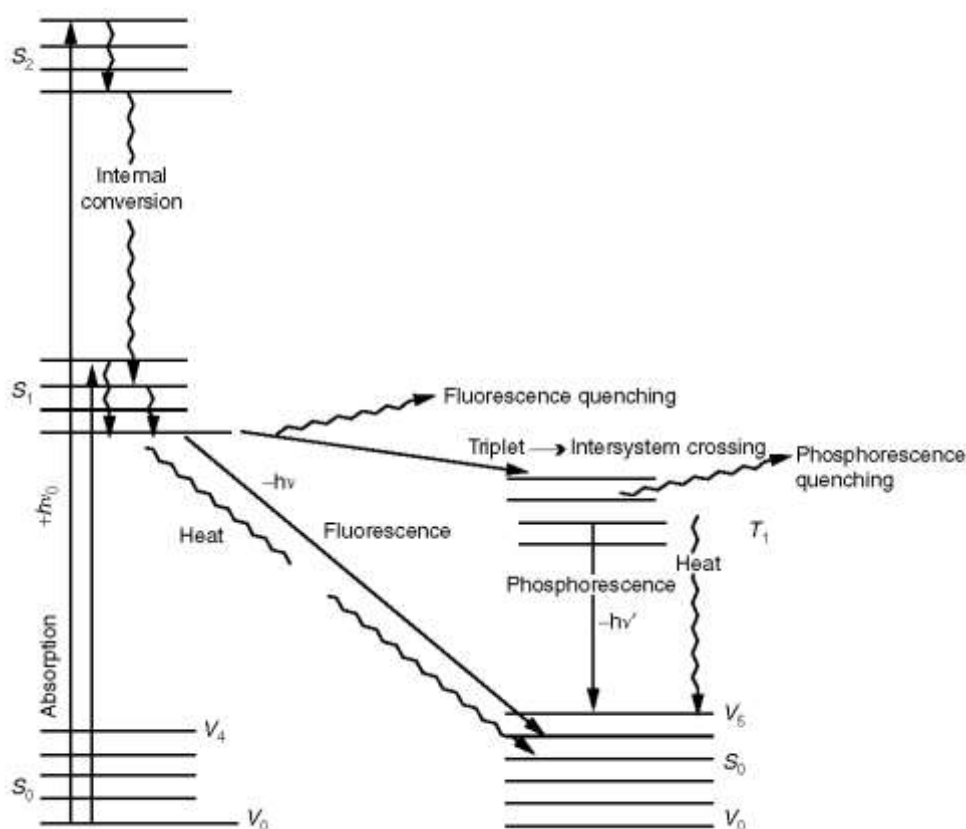


Figure 4. Le diagramme de Jablonski

¹⁵⁸ B. Valeur, M. N. Berberan-Santos, *Molecular Fluorescence: Principles and Applications 2nd Edition*, Wiley VCH, **2012**, 53-497.

¹⁵⁹ A. Jabłoński, *Zeitschrift für Physik* **1935**, 94, 38-46.

¹⁶⁰ J. R. Albani, *Principles and Applications of Fluorescence Spectroscopy*, Blackwell Science, **2007**, 88-162.

Après avoir été amenée à l'état excité, une molécule peut retourner à l'état fondamental *via* deux étapes successives :

1. La molécule située à l'état S_n retourne au niveau excité le plus bas S_1 en dissipant une partie de son énergie dans le milieu environnant (conversion interne)

2. A partir de l'état S_1 , la molécule va arriver à son état initial par différentes transitions compétitives.

- L'émission d'un photon – fluorescence (processus radiatif).
- La dissipation de l'énergie sous forme de chaleur (processus non-radiatif).
- Le transfert d'énergie à d'autres molécules situées en proximité – « quenching » de fluorescence (processus non-radiatif).
- Passage vers l'état excité triplet T_1 moins énergétique que S_1 – conversion inter-système.

Compte tenu du fait que l'état triplet est à son tour instable du point de vue énergétique, la molécule située à ce niveau va subir les mêmes processus compétitifs que ceux décrits pour l'état excité S_1 .

- L'émission d'un photon = phosphorescence (processus radiatif).
- La dissipation de l'énergie sous forme de chaleur (processus non-radiatif).
- Le transfert de l'énergie à des molécules situées en proximité – « quenching » de phosphorescence (processus non-radiatif).

A noter que pour chaque état excité S il existe un état excité T (moins énergétique) et que chaque état électronique est subdivisé en plusieurs niveaux vibrationnels (V_0, V_1, \dots, V_n).¹⁶⁰

C. Déplacement de Stokes

L'ensemble des processus électroniques (radiatifs ou non-radiatifs), ainsi que les énergies d'excitation et d'émission sont caractéristiques de chaque espèce moléculaire. Compte tenu des pertes énergétiques non-radiatives, l'énergie des photons émis sera toujours inférieure à celle absorbée. Par conséquent, les longueurs d'ondes d'émission seront plus grandes que celles inhérentes à l'absorption/excitation (Equations 1 – 4).

$$\left. \begin{array}{l} E_a = hc/\lambda_a \\ E_{em} = hc/\lambda_{em} \end{array} \right\} \text{ si } E_{em} < E_a \text{ alors } \Rightarrow \lambda_{em} > \lambda_a \quad \begin{array}{l} (1) \\ (3) \\ (2) \end{array}$$

Le mathématicien et physicien George Stokes est celui qui a observé pour la première fois ce déplacement en 1852 (Figure 5). Ce paramètre est spécifique à chaque fluorophore, avec des valeurs qui peuvent aller de faibles (10 – 20 nm pour les BODIPY) à très élevées (145 – 260 nm pour les « UV-Mégastokes »).¹⁶⁰

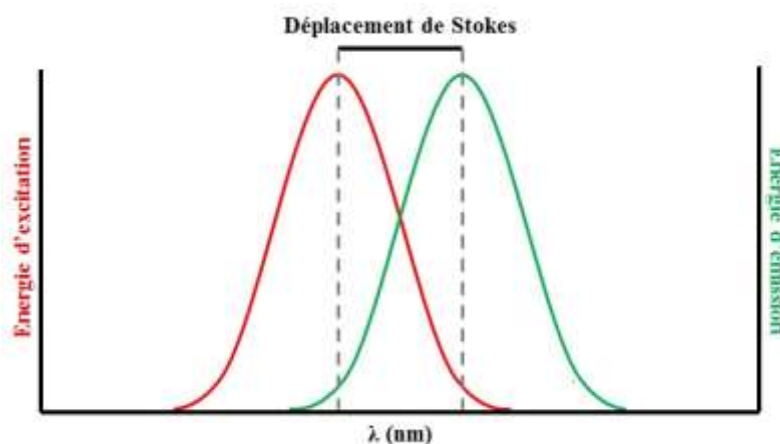


Figure 5. Représentation des spectres d'excitation et le déplacement de Stokes

D. Absorption d'énergie

Etape initiale pour toute transition électronique, l'absorption d'énergie d'une espèce moléculaire à une longueur d'onde est caractérisée par son absorbance $A(\lambda)$. Ce paramètre est directement proportionnel avec la concentration du fluorophore (c) et avec la longueur du trajet de la lumière pour un échantillon donné (l), comme illustré par la loi de Beer-Lambert (Equation 4).

$$A(\lambda) = \varepsilon \cdot l \cdot c \quad (4)$$

Dans cette relation, l'extinction molaire (ε) joue le rôle de coefficient de proportionnalité. Sa valeur maximale (ε_{\max}) au niveau plus élevé de la bande d'absorption ($\lambda_{\max}^{\text{abs}}$) caractérise la capacité d'absorption de la lumière d'un fluorophore et ce, dans un solvant donné.¹⁶¹

E. L'émission de l'énergie

Les électrons de l'espèce moléculaire, une fois excitée, possèdent deux voies pour retourner à l'état fondamental, dictées par la multiplicité du spin à l'état excité: ils peuvent passer par l'état singulet (S_1) ou par l'état triplet (T_1), avec perte d'énergie selon deux phénomènes distincts – la fluorescence et la phosphorescence (Figure 6).¹⁵⁸

¹⁶¹ A. P. Demchenko, *Introduction to Fluorescence Sensing*, Springer, 2015, 70-247.

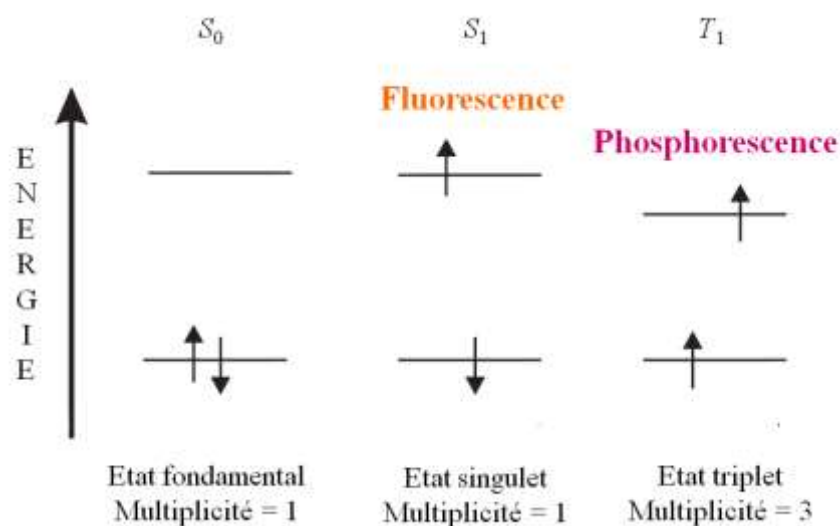


Figure 6. Etats excités

A noter que le surplus d'énergie accumulée par absorption est dissipé rapidement avant l'émission, ce qui se traduit par le fait que l'émission a lieu à partir de l'état excité le plus bas S_1 (Figure 7).

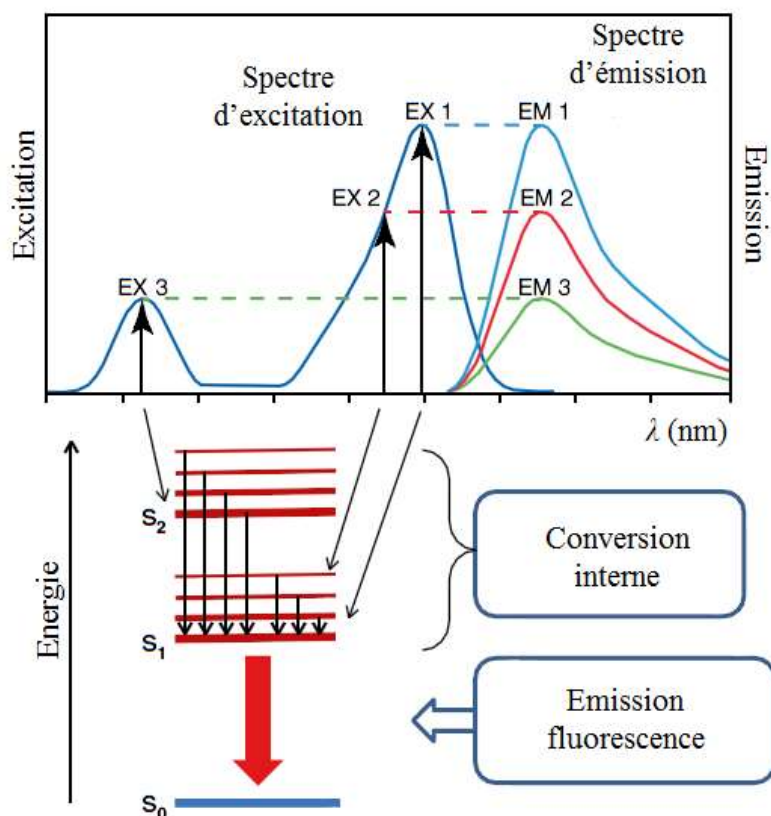


Figure 7. Corrélation entre la longueur d'onde d'excitation et l'intensité de l'émission

Autrement dit, l'excitation d'un même système moléculaire à différentes longueurs d'onde ($EX1 < EX2 < EX3$) mènera aux mêmes signaux d'émission ($EM1 = EM2 = EM3$).¹⁶¹

F. Le rendement quantique

Le rendement quantique de la fluorescence (Φ) est défini comme le rapport entre le nombre de photons émis *via* des processus radiatifs et celui des photons absorbés. De manière plus générale, on peut le considérer de même comme la probabilité d'émission d'un photon sous la forme de fluorescence (Equation 5).

$$\Phi = (\text{photons émis})/(\text{photons absorbés}) = K_r/(K_r+K_{nr}) \quad (5)$$

K_r = constante de vitesse de désexcitation pour les processus radiatifs

K_{nr} = constante de vitesse de désexcitation pour les processus non radiatifs

Ce paramètre, avec une valeur maximale théorique de 1, dépend de la nature électronique de fluorochrome, mais également de différents facteurs extrinsèques capables d'agréments la proportion des processus non-radiatifs comme: la température, la concentration, ou la polarité du solvant.

Pour la détermination précise de la valeur du rendement quantique, deux approches ont été développées. L'une d'entre elles, dite méthode « absolue », s'appuie sur la collecte de l'émission de fluorescence dans son ensemble, elle permet de calculer le Φ absolu. La deuxième option (dit relative) est une procédure comparative qui se base sur le rendement quantique préalablement connus de composés de référence.¹⁶¹

Pour calculer ce rendement quantique relatif, deux méthodes sont envisageables :

i. La méthode à un seul point. C'est une démarche rapide mais qui possède une marge d'erreur élevée. La détermination du Φ relatif s'appuie sur le calcul de l'aire de la courbe d'émission de l'échantillon et celle d'une référence, ayant la même concentration et un profil photo-physique semblable.

ii. L'utilisation de la méthode des comparaisons de pentes se fait en traçant le diagramme des surfaces des courbes de fluorescence en fonction des intensités d'absorption et ce pour le fluorophore de référence et pour l'échantillon soumis à l'analyse. Cette méthode est plus lente, suite aux nombreuses dilutions qui s'avèrent nécessaires, mais conduit à des valeurs du Φ relatif plus précises.¹⁶² Notre travail fait appel à cette dernière méthode pour la détermination des rendements quantiques.

G. La brillance

Paramètre important surtout pour les fluorophores employés en imagerie cellulaire, la brillance est utilisée pour déterminer l'intensité de la fluorescence.

¹⁶² J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3rd Edition, 2006, 63-702.

Sa valeur est donnée par le produit du rendement quantique et du coefficient d'extinction molaire (Equation 6).

$$B = \Phi \cdot \epsilon \quad (6)$$

Une vue d'ensemble de la brillance et de la longueur d'onde d'émission des grandes classes des fluorochromes organiques est illustrée dans la Figure 8. Les composés les plus brillants appartiennent aux familles des xanthènes, BODIPY et cyanines.¹⁵⁸

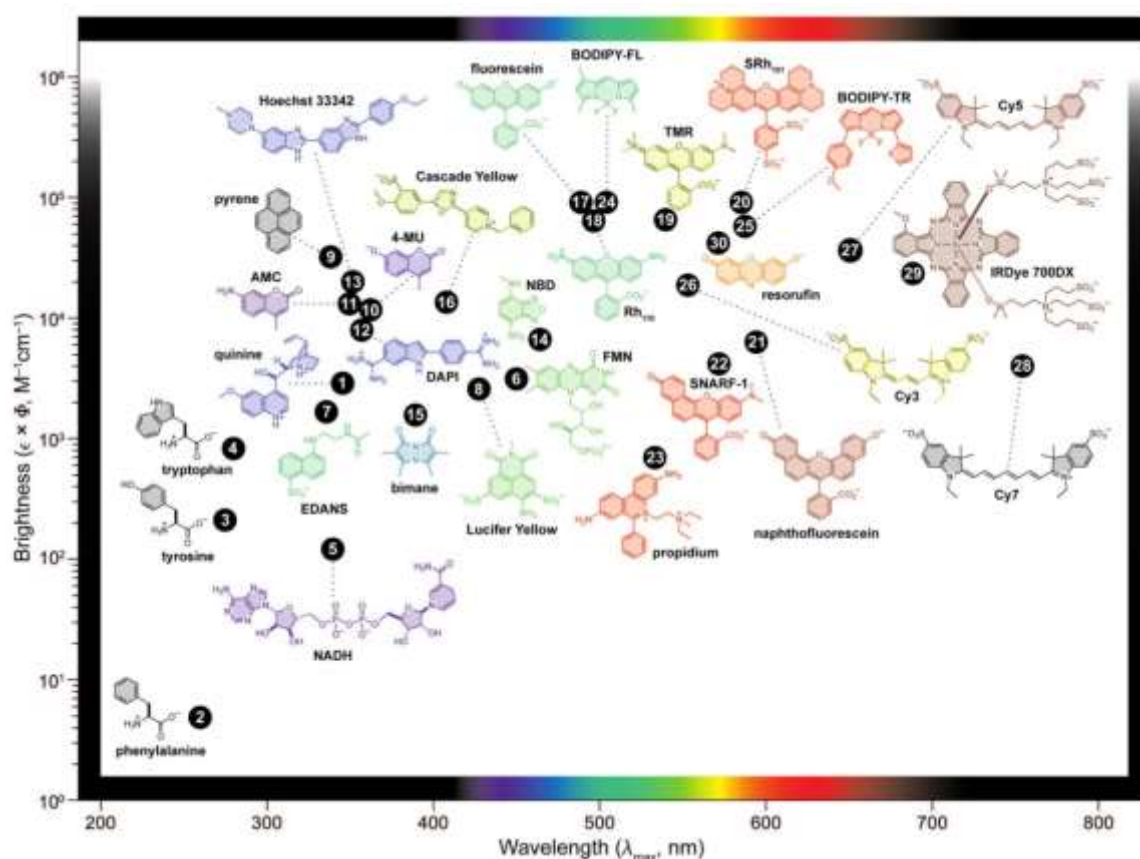


Figure 8. Brilliance et longueurs d'onde d'émission pour certains fluorophores organiques¹⁶³

H. Le temps de vie de la fluorescence

Après excitation, les espèces moléculaires restent pour une courte période dans l'état d'excitation, avant de retourner à l'état fondamental. La durée de cette période pendant laquelle les molécules restent dans l'état d'énergie supérieur représente le temps de vie de la fluorescence (τ_F), durée qui peut varier des milisecondes (10^{-3} s ex. complexes organométalliques) jusqu'aux picosecondes (10^{-12} s ex. protéines fluorescentes).

¹⁶³ L. D. Lavis, R. T. Raines, *ACS Chem. Biol.* **2008**, 3, 142-155.

La définition mathématique de τ_F (Equation 7) découle du fait que les processus radiatifs, ainsi que les non-radiatifs, participent à la désexcitation du fluorophore.¹⁶⁰

$$\tau_F = 1/K = 1/(K_r + K_{nr}) \quad (7)$$

K = constante de vitesse de désexcitation

K_r = constante de vitesse de désexcitation pour les processus radiatifs

K_{nr} = constante de vitesse de désexcitation pour les processus non radiatifs

Ce paramètre est caractéristique de la structure chimique du fluorophore et se révèle dépendant de l'environnement et de la température.¹⁶¹

I. La photostabilité

L'une des plus importantes propriétés des fluorophores est la photostabilité. Presque tous les composés fluorescents subissent des phénomènes de photoblanchiment (photolyse) sur illumination continue, surtout dans le cas de la microscopie en fluorescence (suite aux intensités élevés de la lumière absorbé par l'échantillon).

Parmi les fluorochromes organiques, les moins photostables se retrouve la fluoresceine. En revanche, les composés de la famille des Alexa Fluor[®] sont parmi les plus photostables.¹⁶²

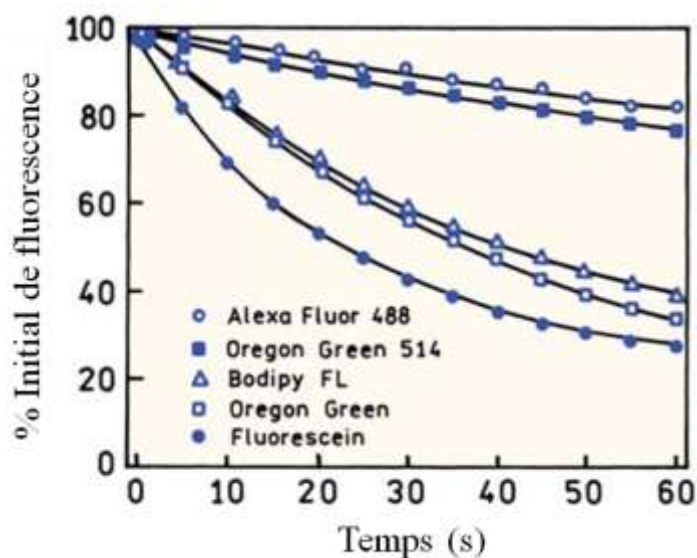


Figure 9. Comparaison de photostabilité des anticorps marqués par différents fluorophores organiques dans des cellules sur lames fixes

La photostabilité peut être affectée par l'environnement des fluorophores car, par exemple, en l'absence d'oxygène, « quencheur » connu, celle-ci est nettement améliorée.¹⁶¹

Catégories représentatives de fluorophores

Les fluorophores sont des molécules capables d'émettre des photons à une certaine longueur d'onde, après avoir été préalablement excitées. De nombreuses applications découlent de cette propriété. Nous pouvons mentionner pour les plus importantes le domaine des matériaux (cellules photovoltaïque, OLED, pour la conversion d'énergie), l'environnement (par exemple les fluorophores utilisés comme indicateurs de pollution) et, de manière très prononcé, le domaine de la biologie (des traceurs/marqueurs pour l'imagerie cellulaire).

Quatre grandes classes de fluorophores sont disponibles et fréquemment utilisées : les protéines fluorescentes (PF), les Quantum Dots (QD), les complexes organométalliques et les fluorophores organiques. Une brève description de chaque catégorie, sera réalisée dans les paragraphes suivants.

A. Les protéines fluorescentes (PF)

Les protéines fluorescentes sont largement utilisées dans le domaine du vivant (de la biologie cellulaire à la physiologie). Elles permettent l'étude des cellules vivantes, des tissus excisés et même d'organismes entiers (Figure 10).



Figure 10. Singes transgéniques à fluorescence intrinsèque¹⁶⁴

Dans les cellules, les PF sont utilisées pour localiser et élucider la dynamique de protéines, des organelles et d'autres compartiments cellulaires. Les formes natives de PF (issues des anémones – GFP ou des coraux – YFP) ont été modifiées génétiquement en changeant certaines séquences d'acides aminés, mais en conservant leur architecture globale (Figure 11). Ces nouvelles protéines sont nommées améliorées ou formes E (« enhanced »).

¹⁶⁴ E. Sasaki, H. Suemizu, A. Shimada, K. Hanazawa, R. Oiwa, M. Kamioka, I. Tomioka, Y. Sotomaru, R. Hirakawa, T. Eto, S. Shiozawa, T. Maeda, M. Ito, R. Ito, C. Kito, C. Yagihashi, K. Kawai, H. Miyoshi, Y. Tanioka, N. Tamaoki, S. Habu, H. Okano, T. Nomura, *Nature* **2009**, 459, 523-528.

Les améliorations résultantes incluent des brillances et des photostabilités élevées ainsi qu'une diversification de longueurs d'ondes d'émission (du violet au proche infra-rouge). Le temps de vie de fluorescence moyen varie entre 1 – 4 ns.

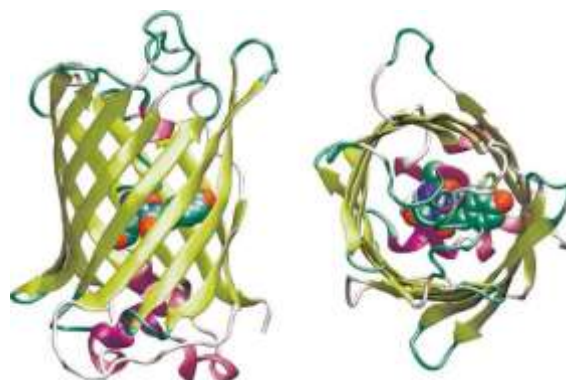


Figure 11. Structure 3-D de l'architecture globale de la GFP (« Green Fluorescent Protein »). Le fluorophore est formé à l'intérieur de cette structure comme une partie de l'hélice centrale et est hautement protégé de l'interaction avec le solvant¹⁶¹

Des exemples représentatifs de fluorophores de types PF commercialisées sont illustrés dans la Figure 12, avec leurs propriétés photophysiques présentées dans le Tableau 24.¹⁶⁵

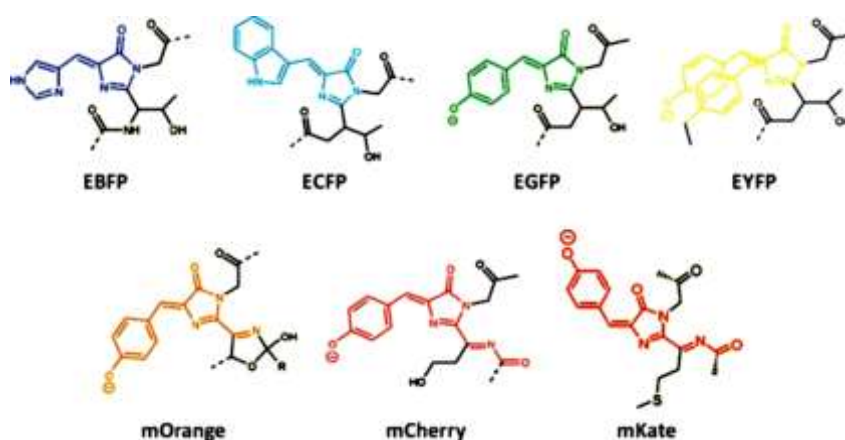


Figure 12. Sélection de fluorophores communs des PF

Tableau 24. Propriétés photophysiques des PF sélectionnées

Classe	Protéine	Source	λ_{exc}	λ_{em}	Déplacement de Stokes	ϵ	Φ	B
Blue	EBFP	<i>A. victoria</i>	383	445	62	29900	0.31	9300
Cyan	ECFP	<i>A. victoria</i>	439	476	37	32500	0.40	13000
Green	EGFP	<i>A. victoria</i>	484	507	23	56000	0.60	33600
Yellow	EYFP	<i>A. victoria</i>	514	527	13	83400	0.61	50900
Orange	mOrange	<i>D. striata</i>	548	562	14	71000	0.69	49000
Red	mCherry	<i>D. striata</i>	587	610	23	72000	0.22	15800
Far red	mKate	<i>E. quadricolor</i>	588	635	47	45000	0.33	14900

¹⁶⁵ R. H. Newman, M. D. Fosbrink, J. Zhang, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3614-3666.

L'avantage majeur des PF repose sur le fait qu'elles peuvent être utilisées pour marquer presque toutes les protéines d'intérêt. En revanche, leur taille relative imposante (26.9 kDa pour la GFP) peut affecter la fonction et la localisation de la protéine visée lors de l'étude. De plus, leur tendance à s'auto-associer sous forme de dimères ou tétramères (surtout pour les protéines issues de coraux) les rend moins utiles comme sondes intracellulaires.^{161,162}

B. Les Quantum Dots (QD)

Les QD sont des nanoparticules semi-conductrices qui possèdent la capacité unique d'absorber et d'émettre de la lumière dans le spectre du visible. Ils sont vus comme une nouvelle classe de fluorophores avec des propriétés supérieures aux fluorochromes classiques.¹⁶⁶

La plupart des QD sont constitués d'un noyau hautement cristallin de CdSe qui est protégé par une couche de ZnS ou CdS, protection réalisée pour empêcher l'oxydation des atomes présents à la surface. Pour une utilisation dans des systèmes biologiques, une deuxième couche à base de composés hydrosolubilisants est ajoutée, afin d'augmenter la solubilité dans l'eau. Cette deuxième surface peut aussi être utilisée pour greffer des (bio)molécules (protéines, acides nucléiques, groupes sulfhydriles) (Figure 13).

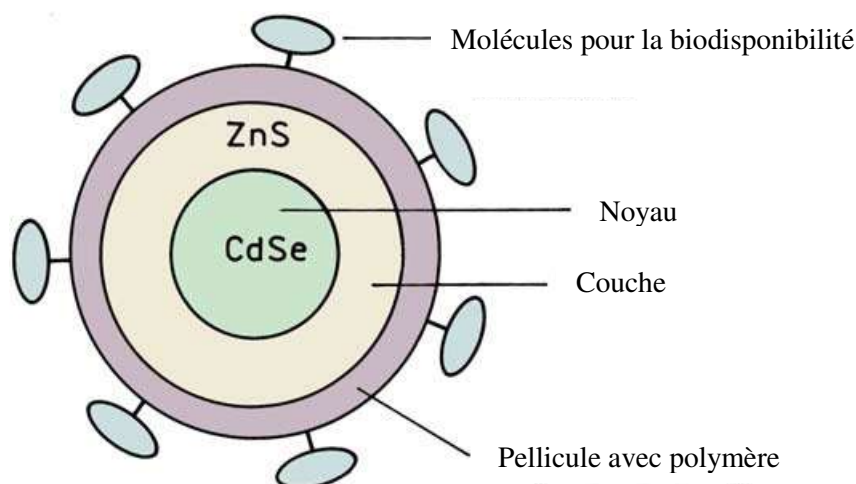


Figure 13. Représentation schématique d'un QD avec une surface biocompatible

Les propriétés photophysiques, sont représentées de manière générale dans le Tableau 25, elles mettant en évidence les valeurs excellentes du rendement quantique et de la brillance pour ces nanoparticules. A noter que la longueur d'onde d'émission pour les QD est contrôlée par la taille de la nanoparticule en question (Figure 14).

¹⁶⁶ S. B. Rizvi, S. Ghaderi, M. Keshtgar, A. M. Seifalian, *Nano Rev.* **2010**, *1*, 5161-5176.

Tableau 25. Caractéristiques photophysiques de QD

Paramètre	Observations
Dimension	~ 2 – 15 nm
Spectre absorption	Extrêmement large
Spectre émission	Dépendant de la taille de la nanoparticule
Déplacement de Stokes	Faible (~ 15 nm)
ϵ	Très élevé (jusqu'à $10^7 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)
Φ	Variable avec des valeurs maximales de 0.9
B	Très élevés
τ_F	10 – 20 ns
Photostabilité	Excellente
Résistance chimique	Excellente

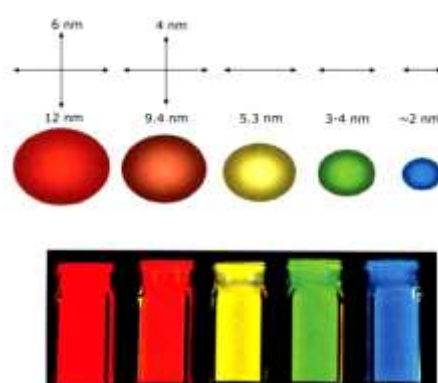


Figure 14. Dépendance de la longueur d'émission et la dimension du QD

De nos jours, les domaines d'applications visés par l'utilisation des QD intègrent les dispositifs électroniques et photovoltaïques. En effet, si leur emploi présente des propriétés prometteuses dans ces domaines, des limitations ressortent pour leur utilisation dans le domaine de la santé, notamment des problèmes de toxicité lors de leur usage *in vivo* dus à la présence des métaux lourds. De même, les dimensions élevées des QD par rapport à la taille de certains autres fluorophores amènent une complication de plus au niveau de la pénétration cellulaire.^{158, 161, 162}

C. Les fluorophores organométalliques

Les fluorophores organométalliques sont des espèces moléculaires formées d'un cœur métallique qui, après avoir été coordonné à des différents ligands, est capable de générer le phénomène de fluorescence.

De manière globale, parmi les métaux de transitions souvent utilisés nous pouvons citer le ruthénium (II), l'osmium (II), l'iridium (III), le rhénium (III), le rhodium (III) et le platine (IV). Les ligands employés incluent les complexes aromatiques hétérocycliques coordonnant tels que la 2,2'-bipyridine ou la *o*-phénanthroline (Figure 15).

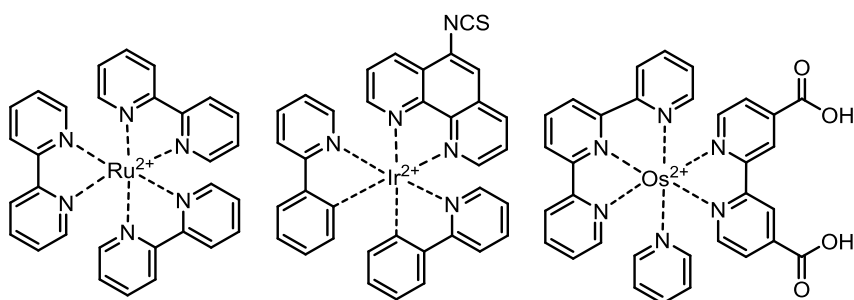


Figure 15. Exemples représentatifs de fluorophores organométalliques

Parallèlement, une classe importante de fluorophores organométalliques est représentée par les complexes de lanthanides. Seulement certains ions de lanthanides sont capables d'émettre une lumière d'intensité détectable : cinq dans la région visible ($\text{Pr}^{\text{(III)}}$, $\text{Sm}^{\text{(III)}}$, $\text{Eu}^{\text{(III)}}$, $\text{Tb}^{\text{(III)}}$, $\text{Dy}^{\text{(III)}}$) et huit dans la région proche infra-rouge ($\text{Pr}^{\text{(III)}}$, $\text{Nd}^{\text{(III)}}$, $\text{Sm}^{\text{(III)}}$, $\text{Dy}^{\text{(III)}}$, $\text{Ho}^{\text{(III)}}$, $\text{Er}^{\text{(III)}}$, $\text{Tm}^{\text{(III)}}$, $\text{Yb}^{\text{(III)}}$). L'inconvénient majeur concernant l'excitation directe de ces ions est lié à leur coefficient molaire d'extinction très faible ($\sim 1 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). Pour contourner cet obstacle, ils ont été incorporés dans des complexes chélateurs formés par des substances organiques hétérocycliques (macrocycles) absorbant la lumière qui jouent le rôle d'antennes (Figure 16).

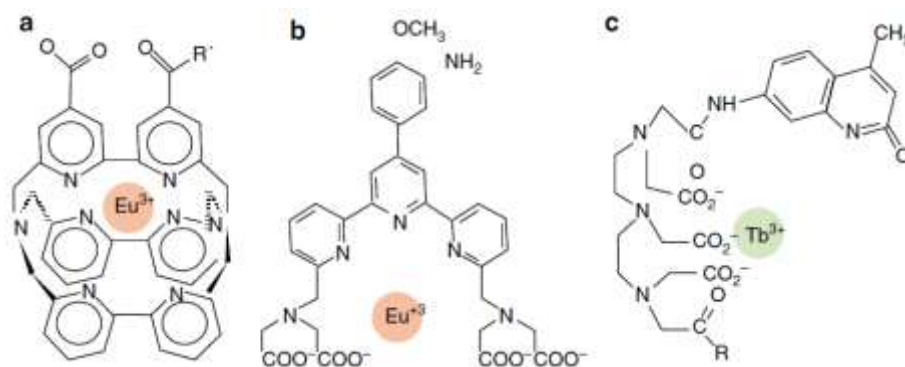


Figure 16. Structures typiques des complexes chélateurs avec Eu (III) et Tb (III). Pour les cryptates (a) et la terpyridine (b) le chélate et l'antenne font partie de la même entité. Le complexe peut être aussi composé d'un groupe chélateur et d'une antenne positionnés séparément (c)¹⁶⁷

Cette stratégie utilise le ϵ des antennes qui peut atteindre des valeurs supérieures à $10^5 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. De surcroît, les complexes participent à la diminution de processus de « quenching » induit par les vibrations interatomiques, en protégeant l'ion des interactions avec le solvant (Figure 17).¹⁶¹

Les propriétés photophysiques de ces complexes de lanthanides sont résumées de manière générale dans le Tableau 26.

¹⁶⁷ W. Feng, T. Wee Beng, Z. Yong, F. Xianping, W. Minquan, *Nanotechnology* **2006**, *17*, R1-R13.

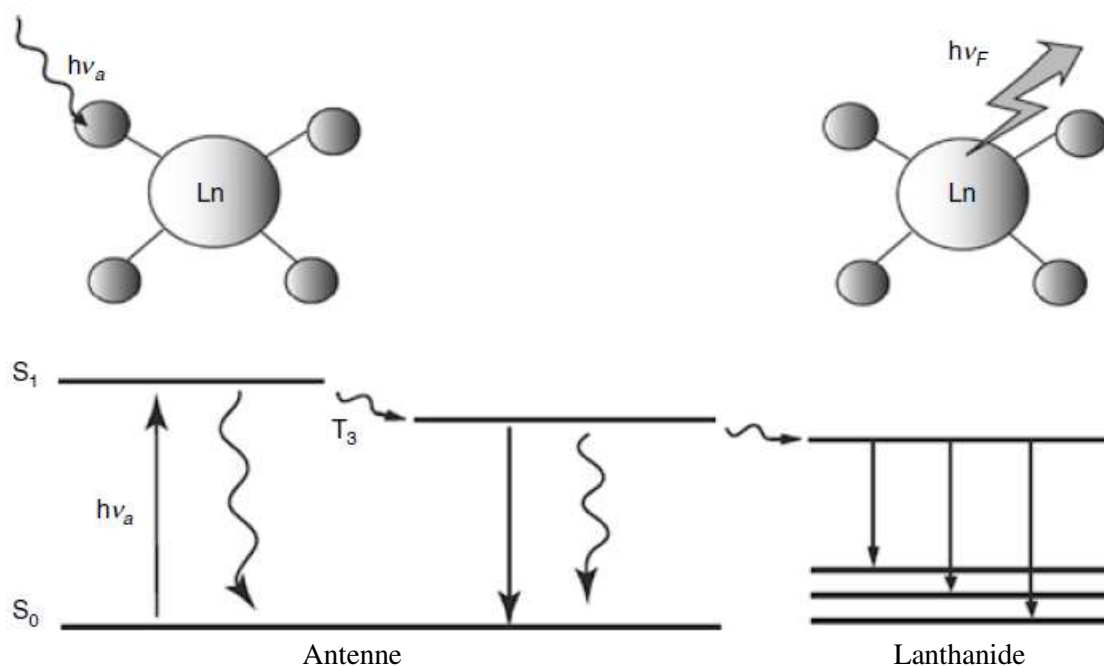


Figure 17. Processus à l'état excité dans les complexes de lanthanides. Les photons sont absorbés par les ligands aromatiques et après conversion $S_1 - T_3$, l'énergie est ensuite transférée vers l'ion du lanthanide qui va émettre de la lumière

Tableau 26. Caractéristiques photophysiques des complexes de lanthanides

Paramètre	Observations
Dimension	~ 1 – 2 nm
Spectre absorption	Large (337 – 420 nm)
Spectre émission	Bandes étroites (10 nm)
Déplacement de Stokes	Très large (100 – 200 nm)
ϵ	~ $10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ en fonction de l'antenne
Φ	Variable avec des valeurs entre 0.05 – 0.4
B	Modeste
τ_F	Très élevé (~ 1 ms)
Photostabilité	Elevé
Résistance chimique	Modeste (liaisons énergétiques faibles dans le complexe)

Les temps de vie de fluorescence élevés, les déplacements de Stokes importants, la stabilité dans le temps et la faible sensibilité au phénomène de photoblanchiment soulignent le caractère prometteur de ces complexes en particulier dans des tests immunologiques,¹⁶⁸ surtout que, certains possèdent des émissions dans le proche infrarouge.¹⁶⁹

Comme limitation nous pouvons mentionner la saturation du rendement quantique à cause des molécules d'eau qui sont capables de se coordonner fortement aux lanthanides.^{158, 161, 162}

¹⁶⁸ I. Hemmila, *Fluorescence spectroscopy, new methods and applications*, Springer-Verlag, **1993**, 259-266.

¹⁶⁹ I. Martinić, S. V. Eliseeva, S. Petoud, *J. Lumin.* **2017**, *189*, 19-43.

D. Les fluorophores organiques

Les fluorophores organiques sont les composés les plus utilisés à la fois pour la détection et l'imagerie. Leur point fort consiste dans le fait qu'ils peuvent facilement subir des modifications chimiques, permettant la modification de leurs propriétés selon l'intérêt visé.¹⁷⁰

Un grand nombre de produits organiques de synthèse fluorescents est accessible, si bien qu'un chercheur a le choix du fluorochrome adapté à ses besoins en termes de réactivité chimique et de propriétés spectroscopiques.¹⁷¹ Les structures principales des chromophores organiques sont illustrées ci-dessous.

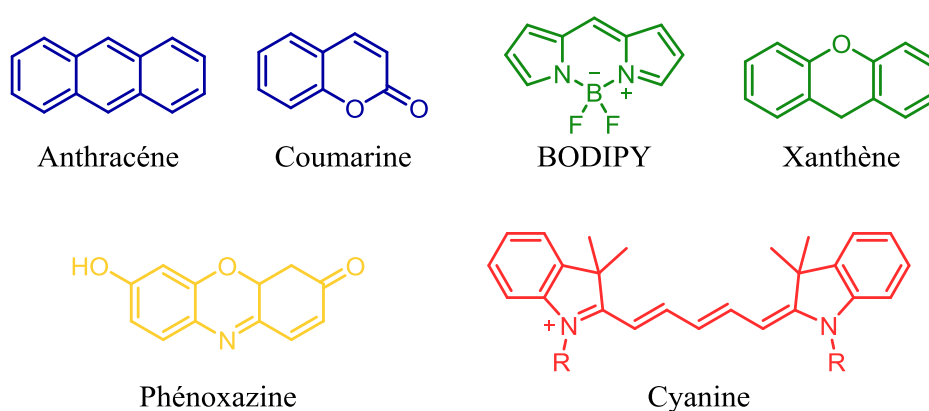


Figure 18. Charpentes fluorescentes communes

A partir d'un même « scaffold », une variété de fluorophores peut être synthétisée par l'insertion de groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs et ainsi permettre une modulation des propriétés photo-physiques.¹⁷² Grace à leur taille réduite, ces composés possèdent une capacité élevée d'incorporation dans des structures biologiques (protéines, acides nucléiques, biomembranes) et ce, en provoquant une perturbation minimale.

Les fluorophores organiques sont caractérisées par la présence d'électrons- π délocalisés qui forment des états énergétiques discrets. L'augmentation de la conjugaison des systèmes π permet en général de décaler la fluorescence vers des énergies plus basses, permettant d'obtenir des émissions à des longueurs d'ondes plus élevées.¹⁷³ Les autres paramètres de base pour les chromophores organiques sont brièvement listés ci-dessous.

¹⁷⁰ J. Chan, S. C. Dodani, C. J. Chang, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 973-984.

¹⁷¹ R. N. Dsouza, U. Pischel, W. M. Nau, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7941-7980.

¹⁷² M. S. T. Gonçalves, *Optimized UV/Visible Fluorescent Markers*, Springer Berlin Heidelberg, **2010**, 27-64.

¹⁷³ M. Levitus, S. Ranjit, *Q. Rev. Biophys.* **2010**, *44*, 123-151.

Tableau 27. Caractéristiques photophysiques des fluorophores organiques

Paramètre	Observations
Dimension	~ 1 nm
Spectre absorption	Variable
Spectre émission	Bandes larges (~ 40 – 70 nm)
Déplacement de Stokes	Variable (~ 10 – 100 nm)
ε	~ $10^3 - 10^5 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$
Φ	Variable, dépendant de l'environnement (0.07 – 0.9)
B	Variable
τ_F	Court (~ 0.5 – 5 ns)
Photostabilité	Faible
Résistance chimique	Faible

Malgré leur large utilisation en imagerie cellulaire, les fluorophores organiques ne sont pas dénués de limitations. Plusieurs paramètres restent à optimiser et notamment :

- le déplacement de Stokes pour éviter les erreurs de mesures issues d'un recouvrement possible des bandes d'absorption et d'émission ;
- la sensibilité au phénomène de photoblanchiment ;
- les durées du temps de vie de fluorescence qui sont très courtes ;
- la faible solubilité dans le milieu aqueux, qui peut poser de graves problèmes lors de leur utilisation en milieu biologique ;

Pour dépasser ces restrictions, de nouveaux développements s'imposent. C'est donc dans ce contexte que notre équipe s'est attaché au développement de sondes fluorescentes possédant une plateforme originale, en l'occurrence le motif 1,3a,6a-triazapentalènes.⁹³ Dans le but d'étudier plus largement le potentiel de cette nouvelle famille de composés fluorescents, de nouvelles modulations sont envisagées, en faisant appel cette fois-ci aux entités 5:5 polyhétérocycliques préalablement synthétisées, à savoir les pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles.

Synthèse et évaluation de fluorophores à base du motif pyrazolo[3,4-*d*]thiazole

Comme exposé auparavant (Partie I, Chapitre 2), l'obtention de nouveaux chromophores repose sur des stratégies issues du savoir-faire du laboratoire. Ainsi, l'élaboration de chromophores de la famille des triazapentaléniques, a été réalisée à partir de dérivés hétéroaromatiques **19** porteurs d'une fonction nucléofuge azoture et du pyrazole **20** (Schéma 112).

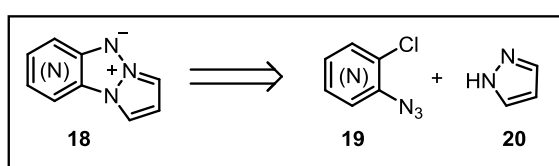


Schéma 112. Retrosynthèse de fluorophores triazapentaléniques

Pour obtenir une structure triazapentaléniques ($N^- - N^+$) nous devons faire appel à des motifs possédant deux atomes d'azote adjacents tels que les pyrazoles. Cet impératif est entièrement satisfait avec les deux familles de composés synthétisés dans ce travail de thèse (les pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles et les pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles). Le pyrazole substitue le chlore avant d'être engagé dans la formation d'une liaison N-N par réaction avec le nitrène issu de l'azoture (Schéma 113).

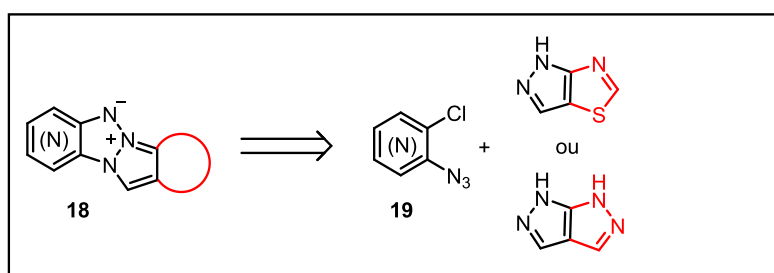


Schéma 113. Retrosynthèse de fluorophores triazapentaléniques

La suite réactionnelle pour former les analogues triazapentaléniques commence avec une étape de substitution nucléophile aromatique sur des dérivés chloro-azido hétérocycliques, étape qui va conduire à l'obtention d'un mélange d'isomères **22** et **22'**, selon l'atome d'azote du pyrazole qui réagira. Après évaporation du solvant, le mélange est ensuite engagé dans une réaction de thermolyse dans un solvant à haut point d'ébullition afin de former deux composés tétracycliques isomères, avec une structure plutôt linéaire **23** et l'autre avec une structure coudée **23'** (Schéma 114).

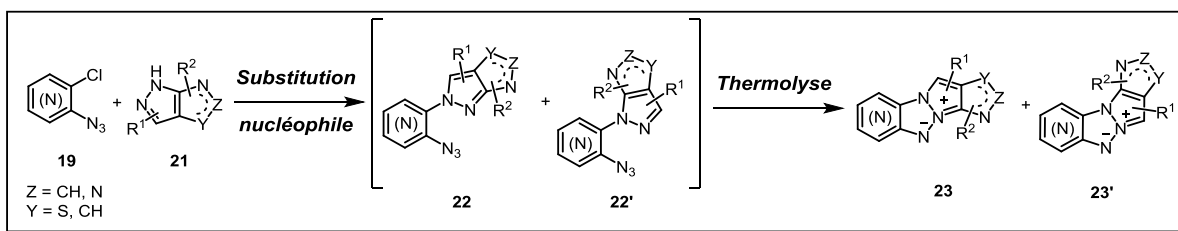


Schéma 114. Stratégie de synthèse pour l'obtention des tétracycles

Dans l'optique d'élargir cette stratégie et d'augmenter les propriétés spectroscopiques des dérivés triazapentaléniques par un possible effet bathochrome suite à l'extension du système des liaisons π , nous avons concentré nos efforts, dans un premier temps, vers l'utilisation des pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles (Schéma 115).

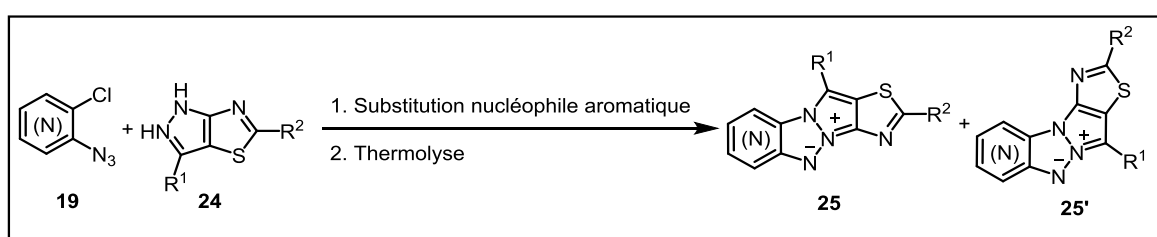


Schéma 115. Synthèse pour l'obtention de chromophores tétracycliques à base de pyrazolothiazoles

Cependant, pour mettre en place cette stratégie, une condition s'impose, le cycle pyrazole du dérivé **24** doit posséder un N-H libre pour pouvoir être utilisé dans la S_NAr . Compte tenu du fait que nos travaux précédents (Partie I, Chapitre 2) ont mené à des composés de type pyrazolothiazole fonctionnalisés sur l'azote N-1, il a fallu élaborer une synthèse permettant d'isoler le composé sous sa forme NH. La réponse est venue après une étude bibliographique des groupements protecteurs de l'atome d'azote en série hétérocyclique, et en particulier l'emploi du groupe protecteur 4-méthoxyphényle (Schéma 116).

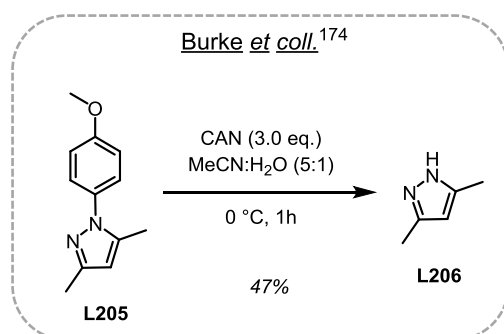


Schéma 116. Deprotection de pyrazole *N*-substitué par un groupement 4-méthoxyphényle

En plus de leurs sommets NH libres et afin d'offrir une modulation rapide de substituants pour optimiser les propriétés spectroscopiques, les pyrazolothiazoles devront offrir la possibilité de moduler les tétracycles.

Tenant compte de ce deux prérequis nous sommes partis du composé **5d** possédant une fonction S-Me qui peut constituer un point d'ancrage pour des post-fonctionnalisations *via* des couplages de type Libeskind-Srogl. En s'appuyant sur les conditions de Burke *et coll.*¹⁷⁴ pour nos bicycles, nous avons réussi à libérer le pyrazole et à obtenir le composé **24a** (Schéma 117).

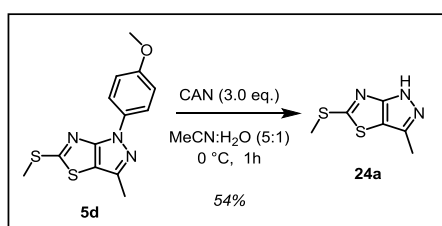


Schéma 117. Déprotection de pyrazolo[3,4-*d*]thiazole **5d**

Pour la synthèse du triazapentalène, nous avons choisi la 2-azido-3-chloropyrazine **28**. La synthèse de ce précurseur a été réalisée à partir de la 2,3-dichloropyrazine commerciale **26**, *via* une réaction de substitution nucléophile aromatique par l'hydrate d'hydrazine suivie d'une séquence de diazotation, selon le schéma 118.⁹³

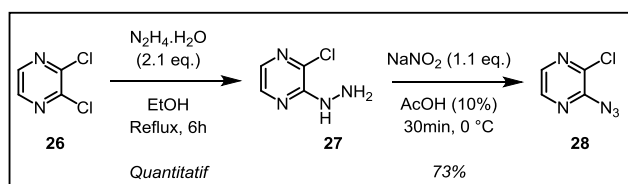


Schéma 118. Synthèse du composé **28**

Avec les deux synthons en main, nous avons ensuite envisagé la synthèse des structures tétracycliques désirées, en s'appuyant sur des conditions réactionnelles auparavant optimisées au sein du laboratoire (Schéma 119).⁹³

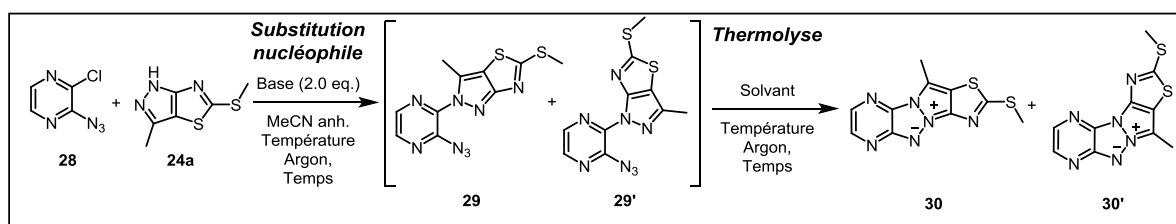


Schéma 119. Synthèse monotopée proposée pour l'obtention des tétracycles **30** et **30'**

¹⁷⁴ R. N. Butler, J. M. Hanniffy, J. C. Stephens, L. A. Burke, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1354-1364.

A noter que dans le cadre de cette réaction monotope, les intermédiaires issus de l'étape de substitution nucléophile aromatique n'ont pas été isolés. Le tableau d'optimisation pour cette séquence est décrit ci-dessous.

Tableau 28. Optimisation pour la synthèse des tétracycles **30** et **30'**

	Etape de substitution			Etape de cyclisation			Observations	
	Base	Temp. (°C)	T (h)	Solvant	Temp. (°C)	T (h)	Résultat	Rdt. (%) ^a
1	Cs ₂ CO ₃	t.a.	3	1,2-dichlorobenzène	165	2	Dégradation	-
2	Cs ₂ CO ₃	t.a.	3	1,2-dichlorobenzène	135	2	Dégradation	-
3	Cs ₂ CO ₃	t.a.	3	1,2-dichlorobenzène	135	0.5	Dégradation + S.P. ^b	18
4	Cs ₂ CO ₃	t.a.	3	MeCN	82	2	S.P. ^b	95
5	NaH	t.a.	1	1,2-dichlorobenzène	135	2	29+29'	-
6	NaH	t.a.	1	1,2-dichlorobenzène	160	24	(29+29') > (30+30')	-
7	NaH	t.a.	1	1,2-dichlorobenzène	165	1	(29+29') < (30+30')	-
8	NaH	t.a.	1	1,2-dichlorobenzène	165	1.5	(29+29') << (30+30')	-
9	NaH	t.a.	1	1,2-dichlorobenzène	165	2	30+30'	28/31

^a – Rendement isolé après purification par chromatographie sur gel de silice

^b – S.P. : 2-azido-3-(méthylthio)pyrazine

Le premier test, à partir du thioéther **24a**, n'a malheureusement conduit, après l'étape de thermolyse, qu'à une dégradation du milieu réactionnel. Une diminution de la température pour l'étape de cyclisation n'a pas permis d'améliorer le résultat obtenu (Tableau 28, entrée 1 et 2). En laissant le mélange réactionnel moins longtemps dans la deuxième étape, nous avons observé, de manière surprenante, la formation de traces d'un sous-produit, la 2-azido-3-(méthylthio)pyrazine **32** (Tableau 28, entrée 3). Ce composé a été également obtenu, cette fois-ci quasi quantitativement, lors de l'utilisation d'acétonitrile anhydre (solvant avec un point d'ébullition plus faible) pour l'étape de cyclisation (Tableau 28, entrée 4).

La formation de ce sous-produit peut s'expliquer par la présence de traces d'eau dans la base carbonatée, qui permet la libération de l'entité MeSH, laquelle pourrait substituer l'halogène et donner le produit **32** (Schéma 120).

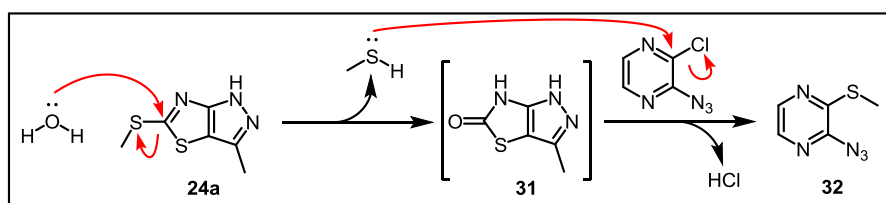


Schéma 120. Possible formation du sous-produit **32**

Suite à ces considérations, il nous a semblé évident que l'étape de substitution était l'étape problématique. Pour éviter cette réaction parasite, la base a été changée à la faveur du

NaH. Dans ce cas, après une thermolyse de deux heures à 135 °C, nous avons bien repéré la présence des deux isomères attendus (Tableau 28, entrée 5). Une augmentation progressive de la température pour l'étape de thermolyse a conduit à l'obtention majoritaire des produits tétracycliques souhaités **30** et **30'** (Tableau 28, entrées 6 et 7). La conversion complète des isomères intermédiaires s'est produite en doublant le temps réactionnel de la thermolyse et a permis la formation de deux composés tétracycliques (ratio ~ 1:1) avec des rendements corrects sur les deux étapes (Tableau 28, entrées 8 et 9).

Pour attribuer la structure de chaque isomère plusieurs considérations ont été prises en compte. Dans les cas de travaux antérieurs sur des molécules fluorescentes similaires, des calculs théoriques ont été réalisés. Les résultats obtenus ont suggérés que les composés linéaires sont capables d'absorber à des longueurs d'ondes plus élevées que les composés coudés. Pour nos deux molécules, l'isomère moins polaire possède un λ_{max} d'absorbance plus élevés que pour l'isomère plus polaire, laissant penser qu'il s'agit de l'isomère linéaire (Figure 19).

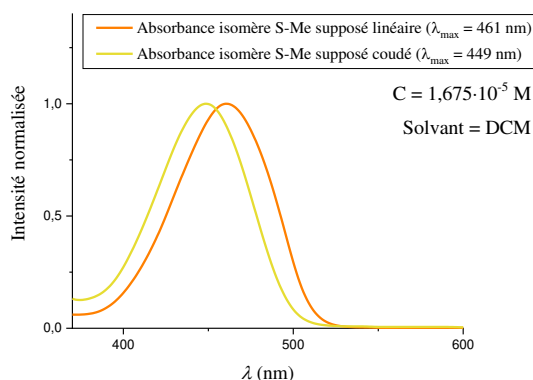


Figure 19. Profils d'absorbance pour les isomères tétracycliques **30** et **30'**

Ces résultats préliminaires s'emblent établir une corrélation entre les polarités des isomères et leurs valeurs de longueurs d'onde d'absorption. Pour valider cette hypothèse mais surtout pour identifier formellement les structures de chaque isomère, des cristaux ont été obtenus.

Les résultats de diffraction de rayons X (Figure 20), ont confirmé la structure linéaire pour le composé présentant une longueur d'onde d'absorption plus élevés et une polarité légèrement moins prononcée sur silice.

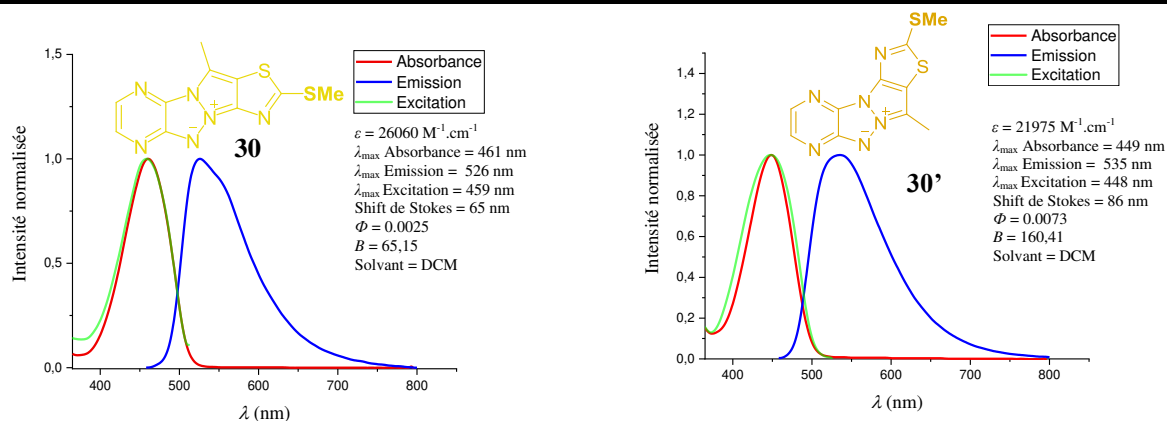


Figure 20. Représentation ORTEP pour le composé tétracyclique **30**

Avec ces structures en main, nous nous sommes intéressés à leurs propriétés de fluorescence et nous avons mesuré leurs caractéristiques photophysiques. Les analyses UV-VIS et de fluorescence ont été réalisées dans le dichlorométhane comme solvant, à des concentrations à l'échelle micro-molaire.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous. Pour les thioéthers tétracycliques, l'isomère coudé présente les propriétés spectroscopiques les plus intéressantes, avec un déplacement de Stokes plus important et un rendement quantique plus prononcé (Tableau 29, entrée 2). En revanche, l'isomère linéaire présente un coefficient molaire légèrement plus grand (Tableau 29, entrée 1). Globalement, les valeurs faibles des rendements quantiques corrélient avec une capacité de fluorescence très réduite pour les composés **30** et **30'**.

Tableau 29. Analyses photophysiques pour les composés tétracycliques **30** et **30'**



	ϵ	λ_{max} Absorbance	λ_{max} Emission	λ_{max} Excitation	Déplacement de Stokes	Φ^a	B^b	Solvant	
30	1.	26060	461 nm	526 nm ^c	459 nm ^d	67 nm	0.0025	65,15	DCM
30'	2.	21975	449 nm	535 nm ^e	448 nm ^f	87 nm	0.0073	160,41	DCM

^a Fluorophore de référence: Coumarine 153 dans EtOH ($\Phi = 38\%$)

^b $B = \epsilon \cdot \Phi$

^c spectre corrigé avec une excitation à 450 nm

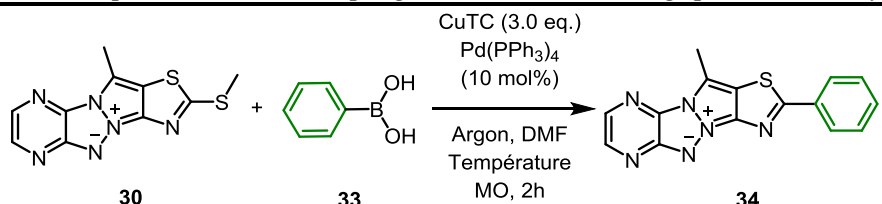
^d en considérant une émission à 523 nm

^e spectre corrigé avec une excitation à 450 nm

^f en considérant une émission à 533 nm

Afin d'améliorer les propriétés de fluorescence nous avons envisagé la post-modulation des produits de type **30**, grâce à la présence de la fonction thioéther, *via* des couplages de Libeskind-Srogl. Pour ce faire, les conditions réactionnelles précédemment optimisées (Partie I, Chapitre 2) ont été mises en œuvre. Deux essais ont été réalisés et n'ont malheureusement pas permis d'aboutir aux composés de couplage visés. En effet, les températures élevées et/ou le système de chauffage d'irradiation aux micro-ondes semblent être incompatibles avec la transformation souhaitée, puisque seulement de la dégradation est observée à la fin de la réaction (Tableau 30, entrées 1 et 2).

Tableau 30. Optimisation du couplage de Libeskind-Srogl pour le tétracycle **30**



Entrée	Acide boronique (eq.)	Solvant	Température (°C)	Rendement (%)	P.D. (%)
1.	1.5	DMF	140	-	-
2.	1.5	DMF	100	-	-

Suite à ces résultats infructueux, nous avons décidé d'insérer le groupement phényle sur le squelette tétracyclique mais cette fois-ci en partant d'un pyrazolothiazole qui porte déjà ce motif aromatique en position 5. Ce composé sera engagé dans une séquence réactionnelle similaire à celle utilisés pour le dérivé **24a** (Schéma 21). Le choix du groupement phényle repose sur l'idée d'étudier l'influence de la conjugaison du système des liaisons π dans les molécules finales sur les propriétés photophysiques.

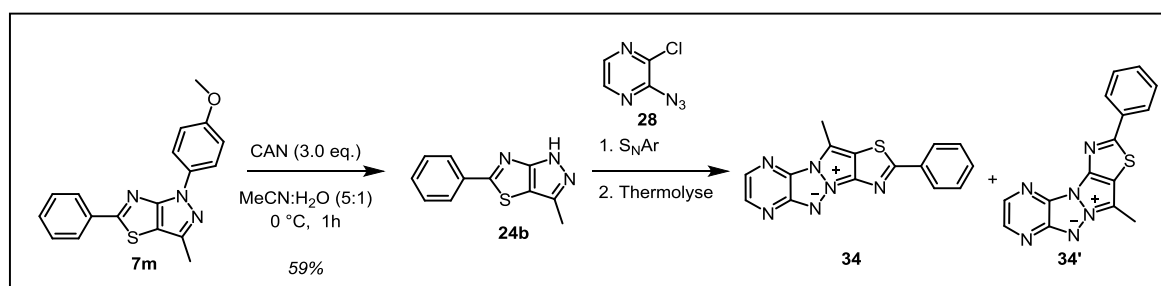


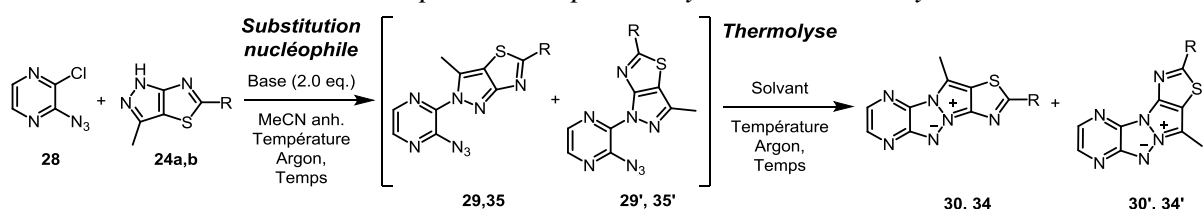
Schéma 121. Synthèse monotopée proposée pour l'obtention des tétracycles **34** et **34'**

Le composé **7m**, obtenu selon la stratégie détaillée dans la première partie du manuscrit, (Chapitre II), a été déprotégé pour accéder au bicyclic **24b**. Celui-ci a ensuite été

engagé dans une réaction monotope (S_NAr et thermolyse) avec la 2-azido-3-chloropyrazine ont été soumis dans une réaction monotope afin de former les tétracycles souhaités.

Les conditions réactionnelles pour cette dernière séquence sont les mêmes que celles utilisées avec pour le pyrazolothiazole **24a** (Tableau 31, entrée 1). La seule différence concerne la valeur de la température nécessaire pour l'étape de cyclisation (Tableau 31, entrée 2). Au cours de la thermolyse, après un chauffage à seulement 135 °C, une conversion totale des intermédiaires **35** et **35'** a été observée. Les produits attendus ont été obtenus avec un ratio de 1:0.6 en faveur du composé le moins polaire en CCM sur silice polaire, supposé être celui qui possède une conformation linéaire.

Tableau 31. Optimisation pour la synthèse des tétracycles



R		Etape de substitution			Etape de cyclisation			Observations	
		Base	Temp. (°C)	T (h)	Solvant	Temp. (°C)	T (h)	Résultat	Rdt. (%) ^a
S-Me	1	NaH	t.a.	1	1,2-dichlorobenzène	165	2	30+30'	28/31
Ph	2	NaH	t.a.	1	1,2-dichlorobenzène	135	2	34+34'	29/18

Pour attribuer la structure de chaque isomère nous avons fait appel aux mêmes considérations de calcul théorique que pour les tétracycles S-méthylés : les composés linéaires sont capables d'absorber à des longueurs d'ondes plus élevées par rapport à ceux coulés. Pour nos molécules, l'isomère moins polaire possède un λ_{max} d'absorbance plus élevés que pour l'isomère plus polaire, correspondant à l'isomère linéaire (Figure 21).

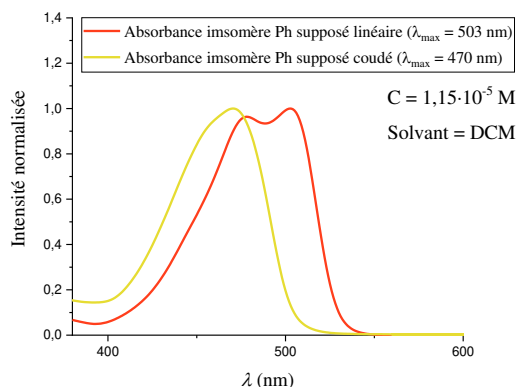


Figure 21. Profils d'absorbance pour les isomères tétracycliques **34** et **34'**

Pour valider cette hypothèse mais surtout pour identifier formellement les structures de chaque isomère, des cristaux ont été obtenus à nouveau.

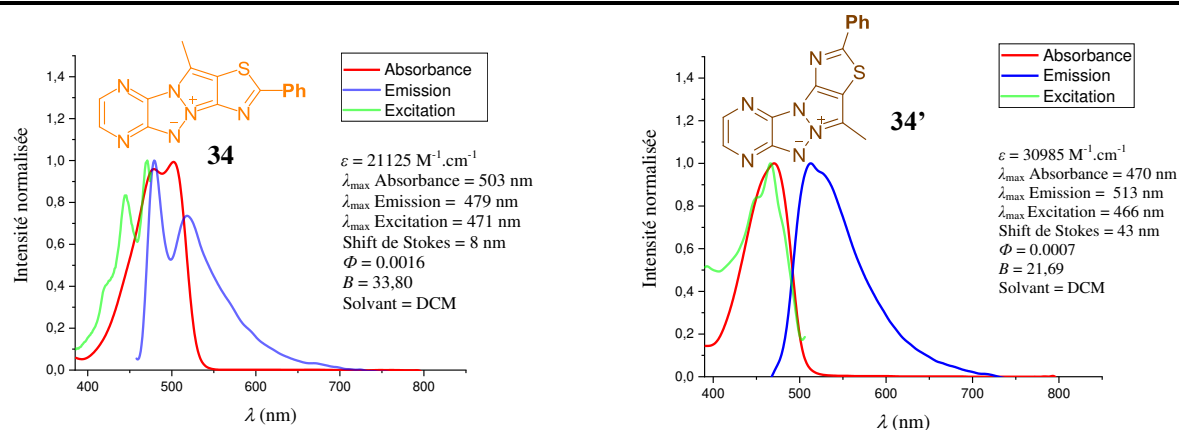
Les résultats de diffraction de rayons X (Figure 22), ont confirmé le fait que la structure coudée des composés correspond à des longueurs d'onde d'absorption plus basses et à une polarité plus prononcée sur silice.



Figure 22. Représentation ORTEP pour le composé tétracyclique **34'**

Avec ces structures en main, nous nous sommes intéressés à leurs propriétés de fluorescence et nous avons mesuré leurs caractéristiques photophysiques. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 32. Analyses photophysiques pour les composés tétracycliques **34** et **34'**



	ϵ	λ_{\max} Absorbance	λ_{\max} Emission	λ_{\max} Excitation	Déplacement de Stokes	Φ^a	B^b	Solvant
34	1. 21125	503 nm	479 nm ^c	471 nm ^d	8 nm	0.0016	33,80	DCM
34'	2. 30985	470 nm	513 nm ^e	466 nm ^f	47 nm	0.0007	21,69	DCM

^a Fluorophore de référence: Coumarine 153 dans EtOH ($\Phi = 38\%$)

^b $B = \epsilon \cdot \Phi$

^c spectre corrigé avec une excitation à 450 nm

^d en considérant une émission à 479 nm

^e spectre corrigé avec une excitation à 450 nm

^f en considérant une émission à 514 nm

Pour les tétracycles phénylés, la forme coudée se démarque à nouveau, cette fois-ci avec un déplacement de Stokes plus important et le coefficient molaire d'extinction le plus élevé (Tableau 32, entrée 2). Pourtant, il possède le rendement quantique le plus modeste. Son isomère linéaire se distingue par un profil particulier, dû probablement à un phénomène de réabsorption, causé par une concentration trop élevée de l'échantillon lors de l'analyse (Tableau 32, entrée 1). Cependant, des enregistrements en solutions plus diluées n'ont pas permis d'éliminer ce phénomène.

De manière générale, tous les composés tétracycliques présentent de très faibles rendements quantiques. En revanche, comparé à d'autres structures triazapentaléniques qui possèdent des $\epsilon < 20000$, ces tétracycles présentent des meilleurs coefficients d'extinction molaires.

Conclusions et perspectives

Cette troisième partie a été dédiée dans un premier temps à la présentation très succincte du principe de la fluorescence. Ensuite une brève vue d'ensemble sur les familles principales de chromophores existant dans la littérature a été réalisée.

En s'appuyant sur des travaux antérieurs à l'équipe et en partant du motif pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles, deux structures triazapentaléniques ont été obtenus sous deux formes isomères chacune. Leurs propriétés et leurs profils photophysiques ont été évalués. Malheureusement, ces structures présentent un très faible rendement quantique de fluorescence, offrant une faible brillance et ce, malgré des coefficients d'extinction molaire particulièrement élevés pour cette famille de molécules.

Les perspectives de cette partie visent la post-fonctionnalisation (optimisation du couplage de Liebeskind-Srogl suivie par une modulation) des structures dans l'optique d'améliorer les résultats photophysiques préliminaires, et d'obtenir une vision plus complète de leurs propriétés (Schéma 122).

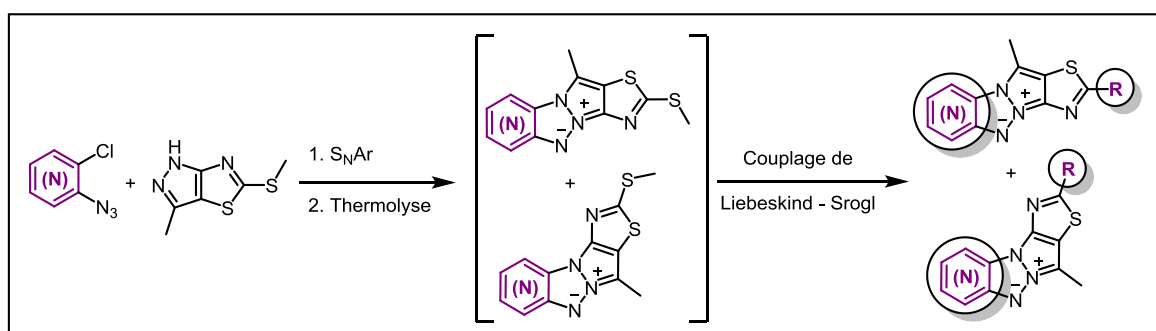


Schéma 122. Modulation envisagée pour les structures tétracycliques

Conclusions générales

Dans le cadre de cette thèse, la synthèse et la fonctionnalisation de bicyclics 5:5 polyazotés ont été visées, plus précisément les pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles et les pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles.

Pour la première classe de composés, une étude bibliographique détaillée concernant les modalités d'accès, ainsi que les méthodes de fonctionnalisations et applications déjà présentes dans la littérature, a été ensuite réalisée (Partie I, Chapitre 1). Indépendamment de la stratégie d'approche (en partant du noyau thiazole ou du noyau pyrazole), les synthèses de ces motifs bicycliques mènent à des structures qui laissent très peu, voire aucune place pour la modulation ultérieure.

Pour contourner ce problème, une stratégie rapide et efficace a été mise en place (Partie I, Chapitre 2). Elle fait appel à des condensations d'hydrazines aromatiques monosubstituées par des groupements électro-attracteurs ou électro-donneurs sur des dérivés thiazole judicieusement fonctionnalisés (bromo-cétonique). Les hydrazones analogues ainsi formées ont été cyclisées par la suite *via* de réactions de cyclisation de type Ullmann. Ces deux réactions, réalisées de manière monotopée, ont conduit à l'obtention d'une librairie de pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles modulés en position 1 et 3 avec de très bons rendements. Au final, la modulation et la réactivité de ces composés, ainsi que l'impact électronique des substituants présents sur le squelette hétérobicyclique a été investigué par des couplages cupro-assistés de type Liebeskind-Srogl en position 5. Le bilan de notre stratégie nous a conduit à 21 pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles originaux obtenus avec des rendements compris entre 14 et 86%.

Dans la seconde partie du manuscrit, l'accent a été mis sur la deuxième charpente : les pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles.

L'aperçu exhaustif de la littérature concernant les stratégies d'obtention, de post-fonctionnalisation et les applications de ce motif a mis en lumière le même aspect que dans le cas des premiers hétérobicycles étudiés. Peu importe la stratégie de synthèse (réarrangement de Boulton-Katritzki, annélation avec des dérivés aminés, formation simultanée du bicyclic) ou la nature du produit de départ choisi (5-chloro-4-acylpyrazoles, 5-amino-4-cyanopyrazoles, 4-arylidène-pyrazol-5-ones, 5-(oxo)thio-4-acylpyrazoles, 5-chloro-4-cyanopyrazoles), les bipyrazoles finaux sont polysubstitués, sans permettre l'accès à des modulations ultérieures (Partie II, Chapitre 1). Afin de mieux pouvoir examiner le

comportement chimique de ce système vis-à-vis de différentes réactions, une synthèse donnant accès à des charpentes largement fonctionnalisable nous a semblé nécessaire (Partie II, Chapitre 2).

L'approche choisie consiste à l'utilisation des hydrazines aromatiques monosubstituées et du 5-bromo-1-méthyle-4-carbaldehyde-pyrazole. Une séquence monotope (condensation et *N*-cyclisation intramoléculaire de type Ullmann) nous a permis d'obtenir des bipyrazoles *c* pontés, modulés en position 1 et 6, avec de bons rendements. Une bromation chimiosélective en position 3 a été réalisée, afin d'étudier la réactivité de ces composés dans des réactions de couplage de Suzuki-Miyaura. Au final, l'investigation des effets électroniques des substituants déjà présents sur le bicyclic vis-à-vis du couplage précité, a montré le haut degré de tolérance vers des groupements électro-attracteurs ou électro-donneurs greffés sur les motifs aromatiques en position 6. Le bilan de notre stratégie a permis d'isoler une panoplie de 30 pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles originaux obtenus avec des rendements compris entre 46 et 92%.

Dans le dernier volet de ce manuscrit (Partie III), des chromophores originaux à base du motif pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles ont été synthétisés. Ces structures ont été obtenues selon une réaction monotope (S_NAr suivie par une thermolyse) en partant de la 2-azido-3-chloropyrazine et des bicycles travaillés dans la Partie I, Chapitre 2, et possédant le N-H libre sur le noyau pyrazole. Quatre molécules tétracycliques ont été ainsi obtenues, avec des rendements corrects pour les deux étapes. Leur caractérisation spectroscopique a révélé une fluorescence limitée du fait des faibles rendements quantique et ce, malgré des coefficients d'extinction molaire relativement élevés pour la famille des triazapentalènes.

Partie expérimentale

I. General methods

All reagents and organic solvents were purchased from commercial suppliers and were used without further purification.

Microwave assisted reactions were carried out in a Biotage Initiator microwave synthesis instrument and temperatures were measured by an IR sensor.

The reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) analysis using 0.2 mm precoated Kieselgel 60 F254 (Merck) silica gel plates visualized with a MACHEREY NAGEL UV254 lamp.

Chromatography columns were performed on silica gel 60 (230-400 mesh, 40 – 63 μm). Solvent ratios for chromatography and R_f values are reported as v/v ratios and are indicated for each compound.

Melting points (mp [$^{\circ}\text{C}$]) were taken on samples in open capillary tubes, are uncorrected, and were performed on an IA9200 Thermo Scientific Electrothermal Melting Point apparatus/instrument.

Infrared analyses were determined on a Thermo Scientific ATR Nicolet iS10 and interpreted using OMNIC software.

^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded either on a Bruker ULTRASHIELD® PLUS 400MHz spectrometer (^{13}C , 101 MHz) or on a Bruker AVANCE 250MHz (^{13}C , 62.9 MHz) spectrometer, as solutions in deuterated solvents.

Unless otherwise indicated, chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) values, and coupling constants (J) are reported in Hertz. Peak multiplicities are designated by the following abbreviations: s = singlet; d = doublet; t = triplet; q = quartet; m = multiplet; dd = double doublet, ddd = doublet of doublet of doublet; br = broad signal. C_q stands for quaternary carbon atoms.

High-resolution mass spectrometry analysis (HRMS) was performed on a Maxis Bruker 4G.

The absorbance spectra were recorded on a Shimadzu UV-1800 UV-Vis Spectrophotometer using 1 cm diameter cuves.

Fluorescence analyses were performed on a Horiba Scientific Fluoromax Spectrophotometer using 1 cm diameter cuves.

X-ray diffraction data for compounds **30** and **34'** were collected by using a VENTURE PHOTON100 CMOS Bruker diffractometer with Micro-focus IuS source $\text{CuK}\alpha$ and $\text{MoK}\alpha$ radiation. Crystals were mounted on a CryoLoop (Hampton Research) with Paratone-N (Hampton Research) as cryoprotectant and then flashfrozen in a nitrogen-gas stream at

100 K. For compounds, the temperature of the crystals was maintained at the selected value by means of an N-Helix (Oxford Cryosystems) cooling device to within an accuracy of ± 1 K. The data were corrected for Lorentz polarization, and absorption effects. The structures were solved by direct methods using SHELXS-97¹⁷⁵ and refined against F^2 by full-matrix least-squares techniques using SHELXL-2018 with anisotropic displacement parameters for all non-hydrogen atoms. Hydrogen atoms were located on a difference Fourier map and introduced into the calculations as a riding model with isotropic thermal parameters. All calculations were performed by using the Crystal Structure crystallographic software package WINGX.¹⁷⁷

X-ray diffraction data for compounds **14c** and **15n** were collected on a Xcalibur CCD area detector diffractometer equipped with monochromatized Mo-K α radiation (0.71073 Å) at 296 K. The data collection, unit cell refinement, and data reduction were performed using the CrysAlis Pro¹⁷⁸, Oxford Diffraction Ltd. software package. Analytical numeric absorption correction using a multifaceted crystal model based on expressions derived was carried.¹⁷⁹ The positions of non-H atoms were determined and refinement by SHELXS-2014 program3. Non-hydrogen atoms were first refined isotropically followed by anisotropic refinement by full matrix least-squares calculations based on F^2 using SHELXL-2014 program.¹⁷⁶

¹⁷⁵ G. M. Sheldrick, *SHELXS-97, Program for Crystal Structure Solution*, University of Göttingen, Göttingen, Germany, **1997**.

¹⁷⁶ G. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *64*, 112-122.

¹⁷⁷ L. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32*, 837-838.

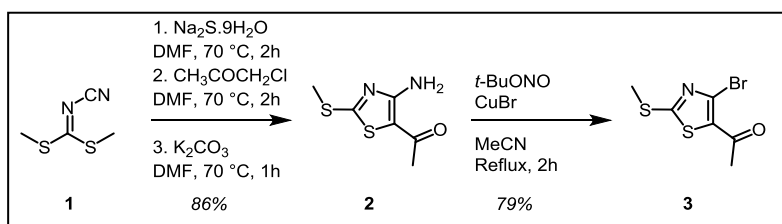
¹⁷⁸ A. T. CrysAlisPro, Version 1.171.37.35 (release 13-08-2014 CrysAlis171 .NET)(compiled Aug 13 2014, 18:06:01).

¹⁷⁹ R. C. Clark, J. S. Reid, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1995**, *51*, 887-897.

II. Compounds of part I

II. A. Products described in the literature

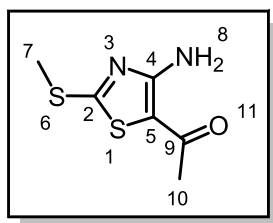
Starting from commercial reagent **1**, the syntheses of compounds **2** and **3** are well established by the work of Seck,⁴¹ Kiss⁴², Jaeseung,¹⁸⁰ Runtao¹⁸¹ and their collaborators. Our attempts to reproduce these products lead to the obtaining of molecules whose analytical data are in accordance with the ones presented by the literature, data presented below the herein reaction scheme.



¹⁸⁰ K. Jaeseung, K. Sunhee, K. Juhee, L. Sumi, S. Jeong Jea, S. Mooyoung, *WO2015193506A1* **2015**, *Chem. Abstr.* **2015**, 164, 114928.

¹⁸¹ L. Laichun, M. Lanlan, S. Qi, G. Zemei, L. Runtao, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 259-263.

1-(4-amino-2-(methylthio)thiazol-5-yl)ethan-1-one (2)



Chemical Formula: C₆H₈N₂OS₂
Molecular Weight: 188,26 g/mol

Procedure

Na₂S·9H₂O (7.2 g, 0.03 moles, 1.0 eq.) was suspended in DMF (53 mL), dimethyl cyanodithioimidocarbonate **1** (4.38 g, 0.03 moles, 1.0 eq.) was dissolved in 13 mL of DMF and added to the first solution. The mixture is heated at 70 °C for 2 h. Chloroacetone (4.8 mL, 0.06 moles, 2.0 eq.) is slowly dropped at 70 °C. The reaction was stirred for 2 h and potassium carbonate was added (4.15g, 0.03 moles, 1.0 eq.). The reaction was stirred at 70 °C for 1 h more. The mixture was poured onto water (400 mL) under good stirring. The precipitated was filtered, washed with water and dried at room temperature until constant weight.

Analytical data

Yield: 86% (4.86 g). Light yellow solid.

R_f: 0.7 (5/5 PE/EtOAc).

M.p.: 155 – 156 °C

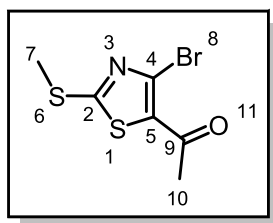
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.60 (br, 2H, **H₈**), 3.31 (s, 3H, **H₇**), 2.21 (s, 3H, **H₁₀**).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 186.9 (C_q, **C₉**), 172.8 (C_q, **C₂**), 162.7 (C_q, **C₄** or **C₅**), 101.7 (C_q, **C₅** or **C₄**), 29.2 (**C₁₀**), 15.5 (**C₇**).

IR ν (cm⁻¹): 3391, 3282, 3172, 1614, 1480, 1420, 1380, 1351, 1302, 1075, 1022, 973, 945.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₆H₉N₂OS₂]⁺ 189.0150; found 189.0146.

1-(4-bromo-2-(methylthio)thiazol-5-yl)ethan-1-one (3)



Procedure

Anhydrous copper (II) bromide (0.012 moles, 2.84 g, 1.2 eq.) were added to a solution of *tert*-butyl nitrite (0.015 moles, 1.9 mL, 1.5 eq.) in anhydrous acetonitrile (40 mL). The mixture was stirred at 50 °C for 1 h, and then 2,5-substituted-4-amino-1,3-thiazole **2** (0.001 moles, 2 g, 1.0 eq.) was added portionwise. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was quenched in water (100 mL). After extraction with EtOAc (4 x 100 mL) the organic layers were dried on MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude obtained was purified by column chromatography on silica gel.

Analytical data

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 9/1.

Yield: 79% (2.12 g). Colorless solid.

R_f: 0.9 (7/3 PE/EtOAc).

M.p.: 72 – 73 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.73 (s, 3H, **H**₇), 2.59 (s, 3H, **H**₁₀).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 188.4 (**C**₉), 174.5 (**C**_q, **C**₂), 134.0 (**C**_q, **C**₄ ou **C**₅), 127.9 (**C**_q, **C**₅ ou **C**₄), 29.4 (**C**₁₀), 16.1 (**C**₇).

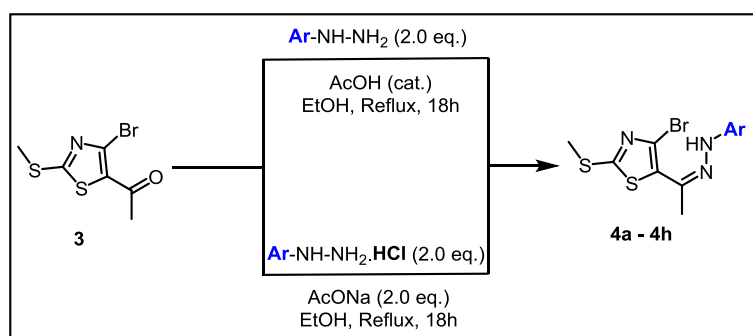
IR ν (cm⁻¹): 2997, 2916, 1635, 1464, 1318, 1268, 1218, 1075, 851.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₆H₇⁷⁹BrNOS₂]⁺ 251.9147; found 251.9140.

II.B. General protocols for the synthesis of the molecules of part I

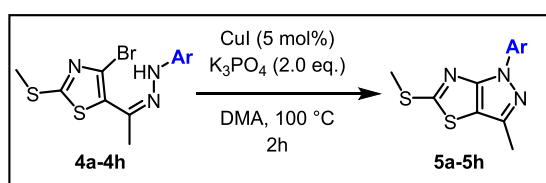
General protocol A: Synthesis of hydrazones (4a-h)

To a stirred solution of 1-(4-bromo-2-(methylthio)thiazol-5-yl)ethan-1-one **3** (100 mg, 0.397 mmol, 1.0 eq.) in ethanol (1 mL), hydrazine (2.0 eq.) and a few drops of glacial acetic acid were added. If the hydrazine is found under its hydrochloric form salt, a stoichiometric amount of sodium acetate (0.794 mmol, 2.0 eq.) is added to the mixture instead of the glacial acetic acid. The recipient was evacuated and backfilled with dry argon three times and the mixture was refluxed for 18 h, concentrated under reduced pressure and purified by filtration on a short silica column using appropriate solvents or by simple filtration on Büchner funnel, in order to afford the desired hydrazone.



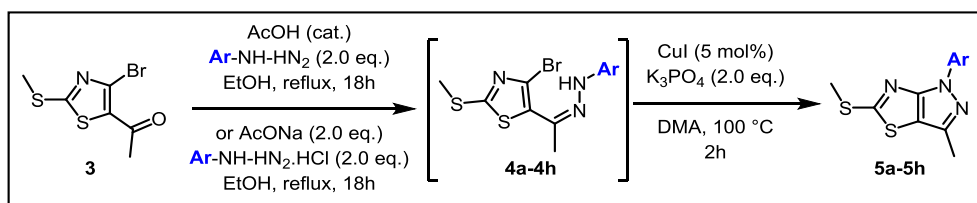
General protocol B: Preparation of 1-aryl-3-methyl-5-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]thiazoles (5a-h)

In a dry tube and under inert atmosphere potassium phosphate tribasic (2.0 eq.) and copper iodide (5 mol%) were added. A solution of hydrazone (100 mg, 1.0 eq.) in dimethyl acetamide (2 mL) was then added. The tube was evacuated and backfilled with dry argon three times. The reaction mixture was then heated at 100 °C for 2 h. Solvent removal under reduced pressure and purification by silica column chromatography using appropriate solvents afforded the expected bicyclic compound.



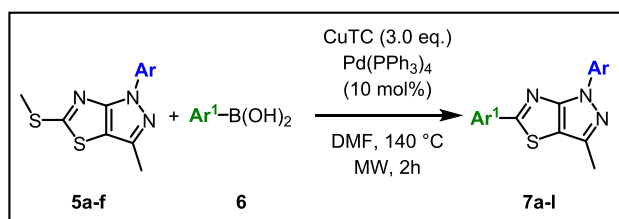
General protocol C: “One-pot” cyclisation reaction

To a stirred solution of 1-(4-bromo-2-(methylthio)thiazol-5-yl)ethan-1-one **3** (100 mg, 0.397 mmoles, 1.0 eq.) in ethanol (1 mL) under argon, a few drops of glacial acetic acid and hydrazine (2.0 eq.) were added. If the hydrazine is found under its hydrochloric form salt, a stoichiometric amount of sodium acetate is added to the mixture instead of the glacial acetic acid. This mixture was refluxed for 18 h, and afterwards concentrated under reduced pressure. Potassium phosphate tribasic (169 mg, 0.8 mmoles, 2.0 eq.), copper iodide (3.8 mg, 0.02 mmoles, 0.05 eq.) and dimethyl acetamide (2 mL) were added, under inert atmosphere. The reaction mixture was heated to 100 °C for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure and then purification by column chromatography, using appropriate solvents, afforded the bicyclic molecule.



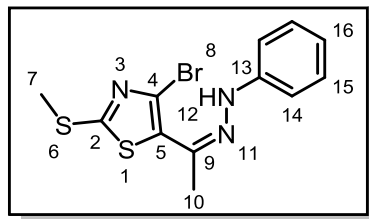
General protocol D: The Liebeskind-Srogl cross coupling reaction

To a stirred solution of 1-aryl 3-methyl-5-(methylthio)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole (100 mg, 1.0 eq.) in dimethyl formamide (3 mL), the boronic acid (2.2 eq.), copper(I) thiophene-2-carboxylate (3.0 eq.) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 eq.) were added. The tube was evacuated and backfilled with dry argon three times, then irradiated under microwaves at 140 °C for 2 h. After solvent removal, the crude was purified by column chromatography using appropriate solvents, yielding the desired compound.



II. C. Synthesis and characterization of compounds 4a-h – 7a-l

4-Bromo-2-(methylthio)-5-(1-(2-phenylhydrazono)ethyl)thiazole (4a)



Chemical Formula: C₁₂H₁₂BrN₃S₂

Molecular Weight: 342.27 g/mole

Prepared as described in the general procedure **A** (phenylhydrazine: 85.7 mg, 78 μ L, 0.8 mmoles).

Yield: 98% (130 mg). Dark yellow viscous oil.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 98/2.

R_f: 0.4 (9/1 PE/EtOAc).

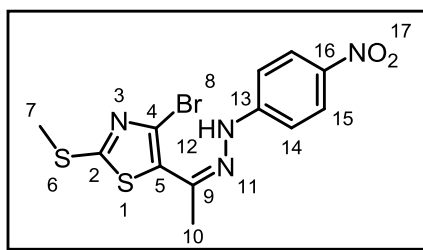
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 8.97 (s, 1H, **H₁₂**), 7.25 – 7.18 (overlapped peaks, d and t, 4H, 2x**H₁₄**, 2x**H₁₅**), 6.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, **H₁₆**), 2.71 (s, 3H, **H₇**), 2.43 (s, 3H, **H₁₀**).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 166.7 (C_q, **C₂**), 146.0 (C_q, **C₉** or **C₁₃**), 135.2 (C_q, **C₅**), 135.0 (C_q, **C₁₃** or **C₉**), 129.8 (2xC₁₅), 120.8 (**C₁₆**), 119.5 (C_q, **C₄**), 114.0 (2xC₁₄), 16.1 (**C₇**), 14.0 (**C₁₀**).

IR ν (cm⁻¹): 3343, 3263, 3051, 2925, 1599, 1568, 1494, 1391, 1244, 1147, 1050, 839, 747.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₂H₁₃⁷⁹BrN₃S₂]⁺ 341.9729; found 341.9727, calculated for [C₁₂H₁₃⁸¹BrN₃S₂]⁺ 343.9707; found 343.9705.

4-Bromo-2-(methylthio)-5-(1-(2-(4-nitrophenyl)hydrazono)ethyl)thiazole (4b)



Chemical Formula: $C_{12}H_{11}BrN_4O_2S_2$
Molecular Weight: 387.27 g/mole

Prepared as described in the general procedure **A** (4-nitrophenylhydrazine: 121.5 mg, 0.8 mmoles).

Purification by Büchner funnel filtration.

Yield: 93% (143 mg). Red-orange solid.

R_f: 0.2 (8/2 PE/EtOAc).

M.p.: 250 °C (Decomposition).

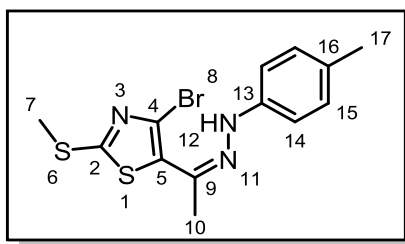
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 9.77 (s, 1H, **H**₁₂), 8.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, 2x**H**₁₅), 7.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, 2x**H**₁₄), 2.75 (s, 3H, **H**₇), 2.53 (s, 3H, **H**₁₀).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 168.2 (C_q, **C**₂), 151.2 (C_q, **C**₉ or **C**₁₃), 141.2 (C_q, **C**₅), 140.1 (C_q, **C**₁₃ or **C**₉), 134.1 (C_q, **C**₁₆), 126.5 (2x**C**₁₅), 121.5 (C_q, **C**₄), 113.3 (2x**C**₁₄), 16.1 (**C**₇), 14.7 (**C**₁₀).

IR ν (cm⁻¹): 3304, 1590, 1523, 1494, 1462, 1394, 1317, 1302, 1253, 1197, 1181, 1142, 1106, 1056, 1000, 965, 936, 835, 749.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₂H₁₂⁷⁹BrN₄O₂S₂]⁺ 386.9579; found 386.9580, calculated for [C₁₂H₁₂⁸¹BrN₄O₂S₂]⁺ 388.9558; found 388.9559.

4-Bromo-2-(methylthio)-5-(1-(2-(*p*-tolyl)hydrazono)ethyl)thiazole (4c)



Chemical Formula: C₁₃H₁₄BrN₃S₂
Molecular Weight: 356.30 g/mole

Prepared as described in the general procedure **A** (4-methylphenylhydrazine hydrochloride: 126 mg, 0.8 mmoles).

Yield: 74% (105 mg). Dark yellow solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 99/1.

R_f: 0.6 (8/2 PE/EtOAc).

M.p.: 103 – 104 °C.

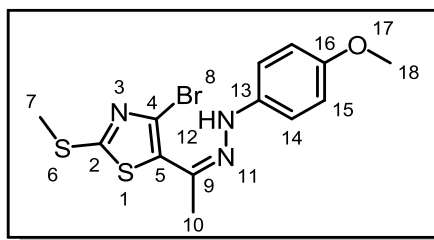
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 8.87 (s, 1H, **H**₁₂), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2x**H**₁₄), 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2x**H**₁₅), 2.72 (s, 3H, **H**₇), 2.42 (s, 3H, **H**₁₀), 2.23 (s, 3H, **H**₁₇).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 166.5 (C_q, **C**₂), 143.8 (C_q, **C**₉ or **C**₁₃), 135.4 (C_q, **C**₅), 134.3 (C_q, **C**₁₃ or **C**₉), 130.3 (2x**C**₁₅), 129.9 (C_q, **C**₁₆), 119.3 (C_q, **C**₄), 114.0 (2x**C**₁₄), 20.6 (**C**₁₇), 16.1 (**C**₇), 14.0 (**C**₁₀).

IR ν (cm⁻¹): 3366, 3010, 2916, 2859, 1608, 1553, 1512, 1397, 1245, 1202, 1149, 1076, 945, 837, 811.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₃H₁₅⁷⁹BrN₃S₂]⁺ 355.9885; found 355.9885, calculated for [C₁₃H₁₅⁸¹BrN₃S₂]⁺ 357.9864; found 357.9863.

4-Bromo-5-(1-(2-(4-methoxyphenyl)hydrazono)ethyl)-2-(methylthio)thiazole (4d)



Chemical Formula: C₁₃H₁₄BrN₃OS₂

Molecular Weight: 372.30 g/mole

Prepared as described in the general procedure **A** (4-methoxyphenylhydrazine hydrochloride: 139 mg, 0.8 mmoles).

Yield: 85% (126 mg). Dark-yellow solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 95/5.

R_f: 0.2 (9/1 PE/EtOAc).

M.p.: 109 – 110 °C.

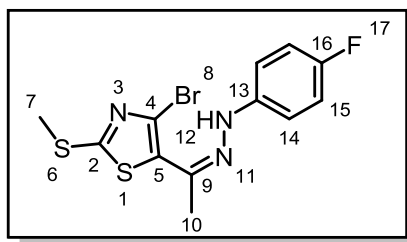
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 8.81 (s, 1H, **H**₁₂), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2x**H**₁₄), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2x**H**₁₅), 3.74 (s, 3H, **H**₁₈), 2.71 (s, 3H, **H**₇), 2.41 (s, 3H, **H**₁₀).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 166.3 (C_q, **C**₂), 155.0 (C_q, **C**₁₆), 140.0 (C_q, **C**₉ or **C**₁₃), 135.5 (C_q, **C**₅), 133.8 (C_q, **C**₁₃ or **C**₉), 119.1 (C_q, **C**₄), 115.3 (2x**C**₁₅), 115.1 (2x**C**₁₄), 55.7 (**C**₁₈), 16.1 (**C**₇), 13.9 (**C**₁₀).

IR ν (cm⁻¹): 3331, 3004, 2912, 2834, 1651, 1508, 1463, 1385, 1235, 1139, 1031, 975, 942, 827.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₃H₁₅⁷⁹BrN₃OS₂]⁺ 371.9834; found 371.9830, calculated for [C₁₃H₁₅⁸¹BrN₃OS₂]⁺ 373.9813; found 373.9809.

4-Bromo-5-(1-(2-(4-fluorophenyl)hydrazono)ethyl)-2-(methylthio)thiazole (4e)



Chemical Formula: $C_{12}H_{11}BrFN_3S_2$

Molecular Weight: 360.26 g/mole

Prepared as described in the general procedure **A** (4-fluorophenylhydrazine hydrochloride: 129 mg, 0.8 mmol).

Yield: 98% (140 mg). Yellow solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 98/2.

R_f: 0.2 (9/1 PE/EtOAc).

M.p.: 127 – 128 °C.

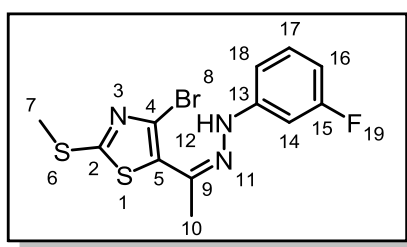
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 8.98 (s, 1H, **H**₁₂), 7.18 (dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 2H, 2x**H**₁₄), 7.01 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2x**H**₁₅), 2.71 (s, 3H, **H**₇), 2.42 (s, 3H, **H**₁₀).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 166.7 (C_q, **C**₂), 158.1 (d, ¹*J*_{C-F} = 235.9 Hz, C_q, **C**₁₆), 142.6 (C_q, **C**₉ or **C**₁₃), 135.2 (C_q, **C**₁₃ or **C**₉), 135.1 (C_q, **C**₅), 119.7 (C_q, **C**₄), 116.2 (d, ²*J*_{C-F} = 22.7 Hz, 2x**C**₁₅), 115.0 (d, ³*J*_{C-F} = 7.6 Hz, 2x**C**₁₄), 16.1 (**C**₇), 14.1 (**C**₁₀).

IR ν (cm⁻¹): 3360, 3081, 3051, 3029, 3002, 2918, 1562, 1499, 1397, 1251, 1201, 1151, 1074, 944, 837.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₂H₁₂⁷⁹BrFN₃S₂]⁺ 359.9635; found 359.9633, calculated for [C₁₂H₁₂⁸¹BrFN₃S₂]⁺ 361.9613; found 361.9614.

4-Bromo-5-(1-(2-(3-fluorophenyl)hydrazono)ethyl)-2-(methylthio)thiazole (4f)



Chemical Formula: $C_{12}H_{11}BrFN_3S_2$
Molecular Weight: 360.26 g/mole

Prepared as described in the general procedure **A** (3-fluorophenylhydrazine hydrochloride: 129 mg, 0.8 mmoles).

Yield: 96% (137 mg). Dark orange viscous oil.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 98/2.

R_f: 0.2 (9/1 PE/EtOAc).

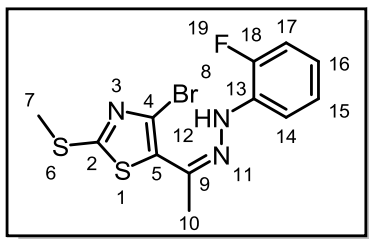
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 9.15 (s, 1H, **H**₁₂), 7.25 – 7.20 (overlapped peaks, ddd, 1H, **H**₁₇), 7.00 – 6.92 (overlapped peaks, d and d, 2H, **H**₁₈, **H**₁₄), 6.58 – 6.54 (overlapped peaks, dd, 1H, **H**₁₆), 2.71 (s, 3H, **H**₇), 2.43 (s, 3H, **H**₁₀).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 167.2 (C_q, **C**₂), 164.6 (d, ¹J_{C-F} = 241.2 Hz, C_q, **C**₁₅), 148.0 (d, ³J_{C-F} = 11.0 Hz, C_q, **C**₁₃), 136.4 (C_q, **C**₉), 134.8 (C_q, **C**₅), 131.3 (d, ³J_{C-F} = 9.9 Hz, **C**₁₇), 120.1 (C_q, **C**₄), 109.9 (d, ⁴J_{C-F} = 2.5 Hz, **C**₁₈), 106.9 (d, ²J_{C-F} = 21.7 Hz, **C**₁₆), 100.7 (d, ²J_{C-F} = 26.7 Hz, **C**₁₄), 16.1 (**C**₇), 14.2 (**C**₁₀).

IR ν (cm⁻¹): 3268, 1613, 1596, 1514, 1491, 1446, 1391, 1312, 1259, 1200, 1170, 1134, 1051, 959, 840, 764, 680.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₂H₁₂⁷⁹BrFN₃S₂]⁺ 359.9635; found 359.9627, calculated for [C₁₂H₁₂⁸¹BrFN₃S₂]⁺ 361.9613; found 361.9609.

4-Bromo-5-(1-(2-(2-fluorophenyl)hydrazono)ethyl)-2-(methylthio)thiazole (4g)



Chemical Formula: C₁₂H₁₁BrFN₃S₂

Molecular Weight: 360.26 g/mole

Prepared as described in the general procedure **A** (2-fluorophenylhydrazine hydrochloride: 129 mg, 0.8 mmoles).

Yield: 98% (141 mg). Light yellow solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 99/1.

R_f: 0.5 (9/1 PE/EtOAc).

M.p.: 112 – 113 °C.

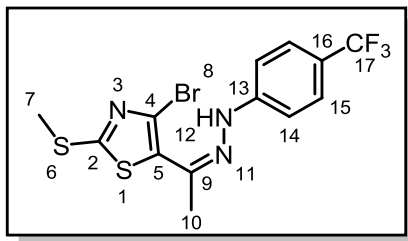
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 8.39 (s, 1H, **H**₁₂), 7.52 – 7.48 (overlapped peaks, dd, 1H, **H**₁₅), 7.16 – 7.04 (overlapped peaks, dd and d, 2H, **H**₁₇, **H**₁₄), 6.88 – 6.83 (overlapped peaks, ddd, 1H, **H**₁₆), 2.73 (s, 3H, **H**₇), 2.52 (s, 3H, **H**₁₀).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 167.5 (C_q, **C**₂), 151.1 (d, ¹J_{C-F} = 239.7 Hz, C_q, **C**₁₈), 138.6 (C_q, **C**₉), 134.6 (C_q, **C**₅), 134.1 (d, ²J_{C-F} = 9.4 Hz, C_q, **C**₁₃), 125.7 (d, ³J_{C-F} = 3.4 Hz, **C**₁₄), 121.1 (d, ³J_{C-F} = 7.0 Hz, **C**₁₆), 120.5 (C_q, **C**₄), 115.9 (d, ⁴J_{C-F} = 2.7 Hz, **C**₁₅), 115.73 (d, ²J_{C-F} = 18.0 Hz, **C**₁₇), 16.15 (**C**₇), 14.21 (**C**₁₀).

IR ν (cm⁻¹): 3371, 2915, 1620, 1575, 1512, 1428, 1392, 1330, 1276, 1253, 1206, 1133, 1054, 939, 829, 807, 750.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₂H₁₂⁷⁹BrFN₃S₂]⁺ 359.9635; found 359.9637, calculated for [C₁₂H₁₂⁸¹BrFN₃S₂]⁺ 361.9613; found 361.9615.

**4-Bromo-2-(methylthio)-5-(1-(2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)hydrazono)ethyl)thiazole
(4h)**



Chemical Formula: C₁₃H₁₁BrF₃N₃S₂

Molecular Weight: 410.27 g/mole

Prepared as described in the general procedure **A** (4-(trifluoromethyl)phenylhydrazine: 140 mg, 0.8 mmoles).

Yield: 88% (143 mg). Yellow-brown solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 95/5.

R_f: 0.1 (9/1 PE/EtOAc). **M.p.:** 75 – 76 °C.

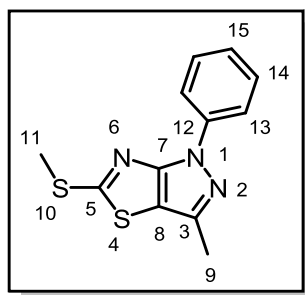
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 9.40 (s, 1H, **H**₁₂), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2x**H**₁₄), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2x**H**₁₅), 2.73 (s, 3H, **H**₇), 2.48 (s, 3H, **H**₁₀).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 167.5 (C_q, **C**₂), 149.0 (C_q, **C**₉ or **C**₁₃), 137.6 (C_q, **C**₁₃ or **C**₉), 134.6 (C_q, **C**₅), 128.6 (q, ¹*J*_{C-F} = 269.7 Hz, C_q, **C**₁₇), 127.2 (q, ³*J*_{C-F} = 4.0 Hz, 2x**C**₁₅), 121.7 (q, ²*J*_{C-F} = 32.2 Hz, C_q, **C**₁₆), 120.6 (C_q, **C**₄), 113.7 (2x**C**₁₄), 16.1 (**C**₇), 14.4 (**C**₁₀).

IR ν (cm⁻¹): 3291, 2854, 1635, 1610, 1568, 1468, 1354, 1318, 1275, 1254, 1213, 1107, 1061, 967, 840.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₃H₁₂⁷⁹BrF₃N₃S₂]⁺ 409.9603; found 409.9599, calculated for [C₁₃H₁₂⁸¹BrF₃N₃S₂]⁺ 411.9581; found 411.9578.

3-Methyl-5-(methylthio)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]thiazole (5a)



Chemical Formula: C₁₂H₁₁N₃S₂
Molecular Weight: 261.36 g/mole

Prepared as described in the general procedure **B** (4-bromo-2-(methylthio)-5-(1-(2-phenylhydrazono)ethyl)thiazole **4a**: 100 mg, 0.3 mmoles; K₃PO₄: 124 mg, 0.58 mmoles; CuI: 2.8 mg, 0.014 mmoles).

Yield: 81% (62 mg). Light yellow solid.

Prepared as described in the general procedure **C** (phenylhydrazine: 86 mg, 78 μ L, 0.8 mmoles; K₃PO₄: 169 mg, 0.8 mmoles; CuI: 3.8 mg, 0.02 mmoles).

Yield: 89% (93 mg). Light yellow solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 95/5.

R_f: 0.5 (9/1 PE/EtOAc).

M.p.: 97 – 98 °C.

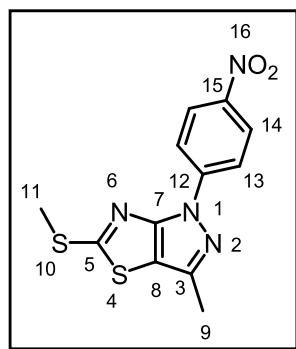
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 8.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xH₁₃), 7.50 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xH₁₄), 7.26 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₁₅), 2.83 (s, 3H, H₁₁), 2.43 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 175.5 (C_q, C₅), 158.2 (C_q, C₇), 140.3 (C_q, C₃ or C₁₂), 140.1 (C_q, C₁₂ or C₃), 130.0 (2xC₁₄), 126.0 (C₁₅), 118.8 (2xC₁₃), 114.4 (C_q, C₈), 16.3 (C₁₁), 14.0 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3078, 2914, 2853, 1594, 1515, 1468, 1442, 1379, 1362, 1319, 1122, 1076, 749, 692.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₂H₁₂N₃S₂]⁺ 262.0467; found 262.0465.

3-Methyl-5-(methylthio)-1-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole (5b)



Chemical Formula: C₁₂H₁₀N₄O₂S₂
Molecular Weight: 306.36 g/mole

Prepared as described in the general procedure **B** (4-bromo-2-(methylthio)-5-(1-(2-(4-nitrophenyl)hydrazono)ethyl)thiazole **4b**: 100 mg, 0.25 mmol; K₃PO₄: 110 mg, 0.51 mmol; CuI: 2.5 mg, 0.013 mmol).

Yield: 33% (26 mg). Light yellow solid.

Prepared as described in the general procedure **C** (4-nitrophenylhydrazine: 122 mg, 0.8 mmol; K₃PO₄: 169 mg, 0.8 mmol; CuI: 3.8 mg, 0.02 mmol).

Yield: 14% (17 mg). Light yellow solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 95/5.

R_f: 0.4 (9/1 PE/EtOAc).

M.p.: 233 – 235 °C.

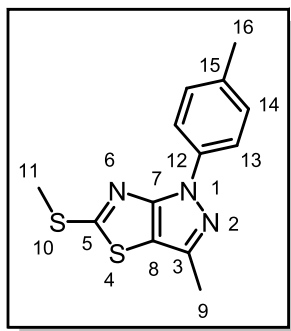
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.38 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, 2xH₁₃), 8.33 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, 2xH₁₄), 2.82 (s, 3H, H₁₁), 2.49 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 175.8 (C_q, C₅), 157.9 (C_q, C₇), 144.5 (C_q, C₃ or C₁₂ or C₁₅), 143.9 (C_q, C₁₂ or C₃ or C₁₅), 141.7 (C_q, C₁₅, C₁₂ or C₃ or), 125.3 (2xC₁₄), 117.9 (2xC₁₃), 115.5 (C_q, C₈), 16.7 (C₁₁), 14.3 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3109, 3077, 2918, 2849, 1605, 1595, 1517, 1504, 1457, 1404, 1383, 1330, 1315, 1296, 1105, 993, 851, 839.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₂H₁₁N₄O₂S₂]⁺ 307.0317; found 307.0318.

3-Methyl-5-(methylthio)-1-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole (5c)



Chemical Formula: C₁₃H₁₃N₃S₂
Molecular Weight: 275.39 g/mole

Prepared as described in the general procedure **B** (4-bromo-2-(methylthio)-5-(1-(2-(*p*-tolyl)hydrazono)ethyl)thiazole **4c**: 100 mg, 0.28 mmoles; K₃PO₄: 120 mg, 0.56 mmoles; CuI: 2.7 mg, 0.014 mmoles).

Yield: 55% (43 mg). Beige solid.

Prepared as described in the general procedure **C** (4-methylphenylhydrazine hydrochloride: 126 mg, 0.8 mmoles; AcONa: 65 mg, 0.8 mmoles; K₃PO₄: 169 mg, 0.8 mmoles; CuI: 3.8 mg, 0.02 mmoles).

Yield: 98% (107 mg). Beige solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 98/2.

R_f: 0.5 (95/5 PE/EtOAc).

M.p.: 117 – 119 °C.

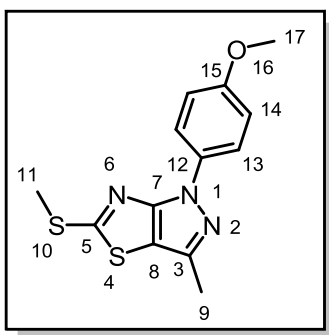
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 8.05 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, 2xH₁₄), 7.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, 2xH₁₃), 2.83 (s, 3H, H₁₁), 2.42 (s, 3H, H₉), 2.36 (s, 3H, H₁₆).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 175.3 (C_q, C₅), 158.1 (C_q, C₇), 139.7 (C_q, C₁₂ or C₃), 138.0 (C_q, C₃ or C₁₂), 135.6 (C_q, C₁₅), 130.4 (2xC₁₃), 118.8 (2xC₁₄), 114.1 (C_q, C₈), 20.8 (C₁₆), 16.3 (C₁₁), 13.9 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3074, 3040, 2999, 2919, 2851, 1893, 1525, 1504, 1397, 1319, 1128, 1020, 974.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₃H₁₄N₃S₂]⁺ 276.0623; found 276.0624.

1-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-5-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]thiazole (5d)



Chemical Formula: C₁₃H₁₃N₃OS₂
Molecular Weight: 291.39 g/mole

Prepared as described in the general procedure **B** (4-bromo-5-(1-(2-(4-methoxyphenyl)hydrazono)ethyl)-2-(methylthio)thiazole **4d**: 100 mg, 0.26 mmol; K₃PO₄: 114 mg, 0.53 mmol; CuI: 2.6 mg, 0.013 mmol).

Yield: 67% (53 mg). Dark brown solid.

Prepared as described in the general procedure **C** (4-methoxyphenylhydrazine hydrochloride: 139 mg, 0.8 mmol; AcONa: 65 mg, 0.8 mmol; K₃PO₄: 169 mg, 0.8 mmol; CuI: 3.8 mg, 0.02 mmol).

Yield: 97% (113 mg). Dark brown solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 9/1.

R_f: 0.3 (9/1 PE/EtOAc).

M.p.: 108 – 109 °C.

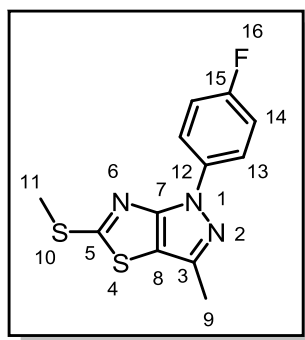
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xH₁₃), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xH₁₄), 3.80 (s, 3H, H₁₇), 2.71 (s, 3H, H₁₁), 2.43 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 173.7 (C_q, C₅), 157.2 (C_q, C₁₅), 157.1 (C_q, C₇), 138.5 (C_q, C₃ or C₁₂), 133.0 (C_q, C₁₂ or C₃), 120.0 (2xC₁₃), 114.2 (2xC₁₄), 113.2 (C_q, C₈), 55.4 (C₁₇), 16.4 (C₁₁), 14.0 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 2995, 2981, 2954, 2913, 2836, 1519, 1499, 1462, 1392, 1367, 1247, 1038, 821.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₃H₁₄N₃OS₂]⁺ 292.0570; found 292.0572.

1-(4-Fluorophenyl)-3-methyl-5-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]thiazole (5e)



Chemical Formula: C₁₂H₁₀FN₃S₂

Molecular Weight: 279.35 g/mole

Prepared as described in the general procedure **B** (4-bromo-5-(1-(2-(4-fluorophenyl)hydrazono)ethyl)-2-(methylthio)thiazole **4e**: 100 mg, 0.27 mmol; K₃PO₄: 118 mg, 0.55 mmol; CuI: 2.7 mg, 0.013 mmol).

Yield: 78% (61 mg). Light beige solid.

Prepared as described in the general procedure **C** (4-fluorophenylhydrazine hydrochloride: 129 mg, 0.8 mmol; AcONa: 65 mg, 0.8 mmol; K₃PO₄: 169 mg, 0.8 mmol; CuI: 3.8 mg, 0.02 mmol).

Yield: 83% (92 mg). Light beige solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 98/2.

R_f: 0.5 (95/5 PE/EtOAc).

M.p.: 126 – 127 °C.

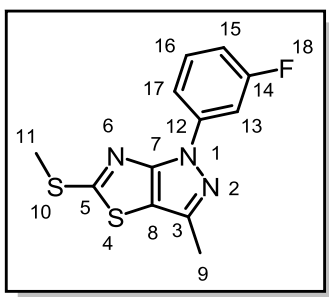
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 8.18 (dd, *J* = 8.5, 4.9 Hz, 2H, 2xH₁₃), 7.27 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2xH₁₄), 2.83 (s, 3H, H₁₁), 2.42 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 175.8 (C_q, C₅), 161.0 (d, ¹*J*_{C-F} = 242.5 Hz, C_q, C₁₅), 158.0 (C_q, C₇), 140.1 (C_q, C₃ or C₁₂), 136.7 (C_q, C₁₂ or C₃), 120.6 (d, ³*J*_{C-F} = 8.1 Hz, 2xC₁₃), 116.6 (d, ²*J*_{C-F} = 23.0 Hz, 2xC₁₄), 114.3 (C_q, C₈), 16.3 (C₁₁), 13.9 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3080, 3006, 2921, 1520, 1494, 1461, 1432, 1405, 1377, 1368, 1311, 1216, 1161, 1140, 1093, 1014, 993, 827, 700.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₂H₁₁FN₃S₂]⁺ 280.0372; found 280.0373.

1-(3-Fluorophenyl)-3-methyl-5-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]thiazole (5f)



Chemical Formula: $C_{12}H_{10}FN_3S_2$

Molecular Weight: 279.35 g/mole

Prepared as described in the general procedure **B** (4-bromo-5-(1-(2-(3-fluorophenyl)hydrazono)ethyl)-2-(methylthio)thiazole **4f**: 100 mg, 0.27 mmoles; K_3PO_4 : 118 mg, 0.55 mmoles; CuI: 2.7 mg, 0.013 mmoles).

Yield: 78% (61 mg). Light orange solid.

Prepared as described in the general procedure **C** (3-fluorophenylhydrazine hydrochloride: 129 mg, 0.8 mmoles; AcONa: 65 mg, 0.8 mmoles; K_3PO_4 : 169 mg, 0.8 mmoles; CuI: 3.8 mg, 0.02 mmoles).

Yield: 90% (100 mg). Light orange solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 98/2.

R_f: 0.6 (9/1 PE/EtOAc).

M.p.: 70 – 71 °C.

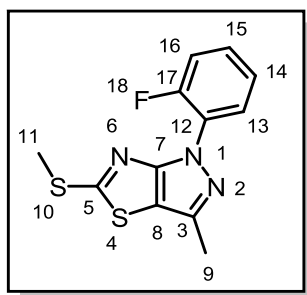
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 8.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, **H₁₇**), 7.89 (d, $J_{H-F} = 10.9$ Hz, 1H, **H₁₃**), 7.52 – 7.46 (overlapped peaks, ddd, 1H, **H₁₆**), 7.01 – 6.96 (overlapped peaks, dd, 1H, **H₁₅**), 2.81 (s, 3H, **H₁₁**), 2.39 (s, 3H, **H₉**).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 176.1 (C_q, **C₅**), 163.9 (d, $^1J_{C-F} = 243.3$ Hz, C_q, **C₁₄**), 158.1 (C_q, **C₇**), 141.5 (d, $^3J_{C-F} = 10.9$ Hz, C_q, **C₁₂**), 140.6 (C_q, **C₃**), 131.7 (d, $^3J_{C-F} = 9.3$ Hz, **C₁₆**), 114.8 (C_q, **C₈**), 114.2 (d, $^4J_{C-F} = 3.0$ Hz, **C₁₇**), 112.3 (d, $^2J_{C-F} = 21.4$ Hz, **C₁₅**), 105.7 (d, $^2J_{C-F} = 27.3$ Hz, **C₁₃**), 16.3 (**C₁₁**), 13.9 (**C₉**).

IR ν (cm⁻¹): 3084, 2992, 2916, 2851, 1610, 1596, 1516, 1505, 1485, 1467, 1449, 1432, 1383, 1365, 1199, 1191, 1118, 1027, 960, 918, 857, 760.

HRMS (ESI): (m/z) [M+H]⁺ calculated for [C₁₂H₁₁FN₃S₂]⁺ 280.0372; found 280.0372.

1-(2-Fluorophenyl)-3-methyl-5-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]thiazole (5g)



Chemical Formula: C₁₂H₁₀FN₃S₂
Molecular Weight: 279.35 g/mole

Prepared as described in the general procedure **B** (4-bromo-5-(1-(2-(2-fluorophenyl)hydrazono)ethyl)-2-(methylthio)thiazole **4g**: 100 mg, 0.27 mmol; K₃PO₄: 118 mg, 0.55 mmol; CuI: 2.7 mg, 0.013 mmol).

Yield: 86% (67 mg). Light brown solid.

Prepared as described in the general procedure **C** (2-fluorophenylhydrazine hydrochloride: 129 mg, 0.8 mmol; AcONa: 65 mg, 0.8 mmol; K₃PO₄: 169 mg, 0.8 mmol; CuI: 3.8 mg, 0.02 mmol).

Yield: 86 % (96 mg). Light brown solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 96/4.

R_f: 0.3 (9/1 PE/EtOAc).

M.p.: 71 – 72 °C.

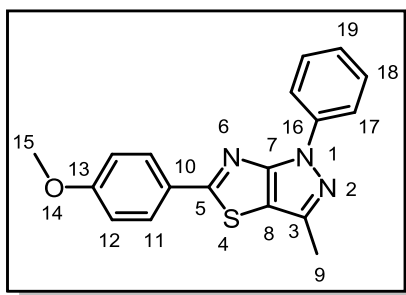
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 7.72 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**₁₄), 7.51 – 7.45 (overlapped peaks, dd, 1H, **H**₁₅), 7.41 – 7.34 (overlapped peaks, dd and d, 2H, **H**₁₆, **H**₁₃), 2.74 (s, 3H, **H**₁₁), 2.42 (s, 3H, **H**₉).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 175.4 (C_q, **C**₅), 159.9 (C_q, **C**₇), 156.3 (d, ¹*J*_{C-F} = 251.8 Hz, C_q, **C**₁₇), 140.9 (C_q, **C**₃), 130.1 (d, ³*J*_{C-F} = 7.6 Hz, **C**₁₅), 127.7 (**C**₁₄), 127.7 (d, ²*J*_{C-F} = 12.1 Hz, C_q, **C**₁₂), 125.6 (d, ³*J*_{C-F} = 3.9 Hz, **C**₁₃), 117.5 (d, ²*J*_{C-F} = 19.7 Hz, **C**₁₆), 113.2 (C_q, **C**₈), 16.2 (**C**₁₁), 14.0 (**C**₉).

IR ν (cm⁻¹): 3006, 2920, 2859, 1522, 1504, 1489, 1465, 1447, 1425, 1392, 1377, 1362, 1263, 1221, 1124, 1107, 1022, 1004, 959, 863, 747.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₂H₁₁FN₃S₂]⁺ 280.0372; found 280.0374.

5-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]thiazole (7a)



Chemical Formula: C₁₈H₁₅N₃OS
Molecular Weight: 321.40 g/mole

Prepared as described in the general procedure **D** (3-methyl-5-(methylthio)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]thiazole **5a**: 100 mg, 0.38 mmol; 4-methoxyphenylboronic acid: 128 mg, 0.84 mmol; CuTC: 219 mg, 1.15 mmol; Pd(PPh₃)₄: 45 mg, 0.038 mmol).

Yield: 86% (106 mg). Colorless solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 98/2.

R_f: 0.4 (9/1 PE/EtOAc).

M.p.: 123 – 124 °C.

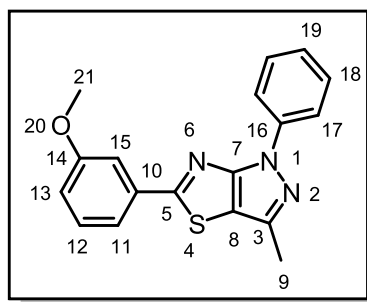
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 8.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2xH₁₇), 8.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2xH₁₁), 7.52 – 7.56 (overlapped peaks, dd, 2H, 2xH₁₈), 7.28 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₁₉), 7.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2xH₁₂), 3.90 (s, 3H, H₁₅), 2.49 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 175.0 (C_q, C₅), 163.4 (C_q, C₁₃), 159.6 (C_q, C₇), 140.6 (C_q, C₃ or C₁₆), 140.6 (C_q, C₁₆ or C₃), 130.2 (2xC₁₇), 129.2 (2xC₁₁), 127.5 (C_q, C₁₀), 126.1 (C₁₉), 119.0 (2xC₁₈), 115.6 (2xC₁₂), 114.7 (C_q, C₈), 56.0 (C₁₅), 14.2 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3074, 3015, 2962, 2929, 2840, 1606, 1594, 1574, 1512, 1473, 1453, 1441, 1366, 1304, 1250, 1171, 1122, 1028, 959, 843, 751.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₈H₁₆N₃OS]⁺ 322.1008; found 322.1010.

5-(3-Methoxyphenyl)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]thiazole (7b)



Chemical Formula: C₁₈H₁₅N₃OS
Molecular Weight: 321.40 g/mole

Prepared as described in the general procedure **D** (3-methyl-5-(methylthio)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]thiazole **5a**: 100 mg, 0.38 mmol; 3-methoxyphenylboronic acid: 128 mg, 0.84 mmol; CuTC: 219 mg, 1.15 mmol; Pd(PPh₃)₄: 45 mg, 0.038 mmol).

Yield: 67% (83 mg). Light yellow solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 99/1.

R_f: 0.3 (95/5 PE/EtOAc).

M.p.: 66 – 67 °C.

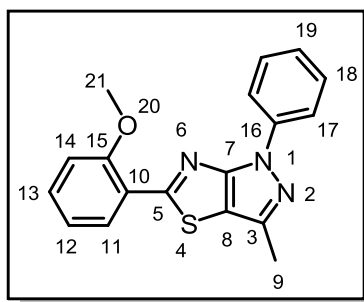
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2xH₁₇), 7.62 – 7.57 (overlapped peaks, d and dd, 2H, H₁₅, H₁₁), 7.46 – 7.50 (overlapped peaks, dd, 2H, 2xH₁₈), 7.36 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, H₁₉), 7.24 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₁₂), 6.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₁₃), 3.89 (s, 3H, H₂₁), 2.53 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 173.7 (C_q, C₅), 160.1 (C_q, C₁₄), 158.7 (C_q, C₇), 139.8 (C_q, C₃ or C₁₆), 139.5 (C_q, C₁₆ or C₃), 135.4 (C_q, C₁₀), 130.1 (C₁₉), 129.3 (2xC₁₇), 125.4 (C₁₂), 119.4 (C₁₁), 118.7 (2xC₁₈), 116.7 (C₁₃), 114.6 (C_q, C₈), 112.1 (C₁₅), 55.6 (C₂₁), 14.3 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3064, 3008, 2923, 2833, 1593, 1515, 1497, 1463, 1428, 1319, 1263, 1162, 1122, 1104, 1040, 1005, 993, 908, 865, 795.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₈H₁₆N₃OS]⁺ 322.1008; found 322.1006.

5-(2-Methoxyphenyl)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]thiazole (7c)



Chemical Formula: C₁₈H₁₅N₃OS
Molecular Weight: 321.40 g/mole

Prepared as described in the general procedure **D** (3-methyl-5-(methylthio)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]thiazole **5a**: 100 mg, 0.38 mmol; 2-methoxyphenylboronic acid: 128 mg, 0.84 mmol; CuTC: 219 mg, 1.15 mmol; Pd(PPh₃)₄: 45 mg, 0.038 mmol).

Yield: 57% (70 mg). Colorless solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 98/2.

R_f: 0.3 (95/5 PE/EtOAc).

M.p.: 156 – 158 °C.

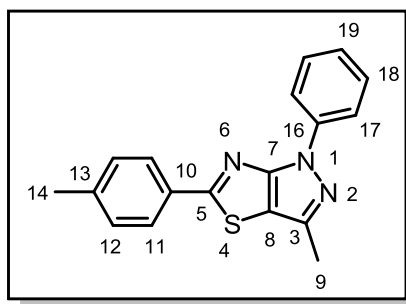
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 8.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H**₁₁), 8.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2x**H**₁₈), 7.60 – 7.49 (overlapped peaks, d and d and dd, 3H, 2x**H**₁₇, **H**₁₃), 7.27 (overlapped peaks, t and t, 2H, **H**₁₉, **H**₁₂), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H**₁₄), 4.14 (s, 3H, **H**₂₁), 2.53 (s, 3H, **H**₉).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 169.8 (C_q, **C**₅), 158.6 (C_q, **C**₁₅), 158.3 (C_q, **C**₇), 140.6 (C_q, **C**₃ or **C**₁₆), 140.3 (C_q, **C**₁₆ or **C**₃), 132.8 (**C**₁₃), 130.0 (2x**C**₁₇), 129.6 (**C**₁₁), 125.7 (**C**₁₉), 122.9 (C_q, **C**₁₀), 121.9 (**C**₁₄), 118.7 (2x**C**₁₈), 117.4 (C_q, **C**₈), 113.0 (**C**₁₂), 56.2 (**C**₂₁), 14.2 (**C**₉).

IR ν (cm⁻¹): 3073, 2921, 2850, 2835, 1595, 1579, 1517, 1464, 1383, 1332, 1299, 1288, 1525, 1126, 1019, 961, 860, 752.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₈H₁₆N₃OS]⁺ 322.1008; found 322.1009.

3-Methyl-1-phenyl-5-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole (7d)



Chemical Formula: C₁₈H₁₅N₃S
Molecular Weight: 305.40 g/mole

Prepared as described in the general procedure **D** (3-methyl-5-(methylthio)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole **5a**: 100 mg, 0.38 mmol; 4-methylphenylboronic acid: 115 mg, 0.84 mmol; CuTC: 219 mg, 1.15 mmol; Pd(PPh₃)₄: 45 mg, 0.038 mmol).

Yield: 71% (84 mg). Colorless solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 99/1.

R_f: 0.5 (95/5 PE/EtOAc).

M.p.: 102 – 103 °C.

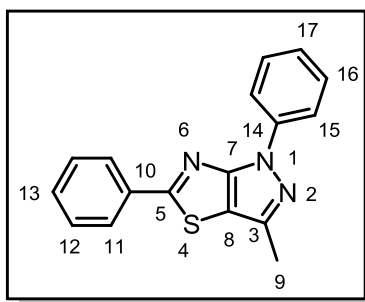
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 8.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, **H₁₇**), 7.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2x**H₁₁**), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, **H₁₈**), 7.35 – 7.24 (overlapped peaks, t and d, 3H, **H₁₉**, 2x**H₁₂**), 2.47 (s, 3H, **H₉**), 2.39 (s, 3H, **H₁₄**).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 174.9 (C_q, **C₅**), 159.4 (C_q, **C₇**), 142.5 (C_q, **C₁₀**), 140.4 (C_q, **C₃** or **C₁₆**), 140.4 (C_q, **C₁₆** or **C₃**), 132.1 (C_q, **C₁₃**), 130.6 (2xC₁₂), 130.0 (2xC₁₈), 127.3 (2xC₁₁), 126.0 (**C₁₉**), 118.8 (2xC₁₇), 114.9 (C_q, **C₈**), 21.4 (**C₁₄**), 14.0 (**C₉**).

IR ν (cm⁻¹): 3075, 3035, 3019, 2917, 2850, 1600, 1514, 1476, 1444, 1423, 1381, 1367, 1233, 1123, 1010, 958, 902, 746, 685.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₈H₁₆N₃S]⁺ 306.1059; found 306.1059.

3-Methyl-1,5-diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole (7e)



Chemical Formula: C₁₇H₁₃N₃S
Molecular Weight: 291.37 g/mole

Prepared as described in the general procedure **D** (3-methyl-5-(methylthio)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole **5a**: 100 mg, 0.38 mmole; phenylboronic acid: 103 mg, 0.84 mmole; CuTC: 219 mg, 1.15 mmole; Pd(PPh₃)₄: 45 mg, 0.038 mmole).

Yield: 66% (74 mg). Colorless solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 99/1.

R_f: 0.5 (95/5 PE/EtOAc).

M.p.: 136 – 137 °C.

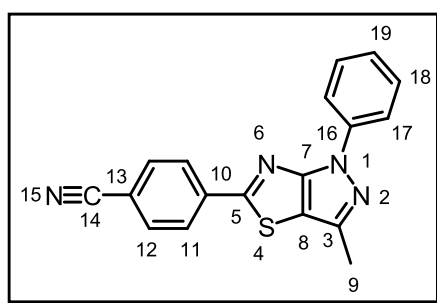
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 8.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2xH₁₅), 8.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, 2xH₁₁), 7.67 – 7.44 (overlapped peaks, t and t and t, 5H, 2xH₁₆, 2xH₁₂, H₁₃), 7.29 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₁₇), 2.51 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 174.8 (C_q, C₅), 159.4 (C_q, C₇), 140.6 (C_q, C₃ or C₁₄), 140.4 (C_q, C₁₄ or C₃), 134.8 (C_q, C₁₀), 132.1 (C₁₃), 130.1 (2xC₁₆ or 2xC₁₂), 130.1 (2xC₁₂ or 2xC₁₆), 127.4 (2xC₁₁), 126.1 (C₁₇), 118.9 (2xC₁₅), 115.2 (C_q, C₈), 14.0 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3059, 2960, 2923, 2851, 1599, 1517, 1458, 1419, 1383, 1363, 1330, 1238, 1224, 1140, 1123, 1077, 960, 764, 749.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₇H₁₄N₃S]⁺ 292.0902; found 292.0902.

4-(3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazol-5-yl)benzotrile (7f)



Chemical Formula: C₁₈H₁₂N₄S
Molecular Weight: 316.38 g/mole

Prepared as described in the general procedure **D** (3-methyl-5-(methylthio)-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole **5a**: 100 mg, 0.38 mmol; 4-cyanophenylboronic acid: 124 mg, 0.84 mmol; CuTC: 219 mg, 1.15 mmol; Pd(PPh₃)₄: 45 mg, 0.038 mmol).

Yield: 57% (69 mg). Light yellow solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 95/5.

R_f: 0.2 (95/5 PE/EtOAc).

M.p.: 199 – 200 °C.

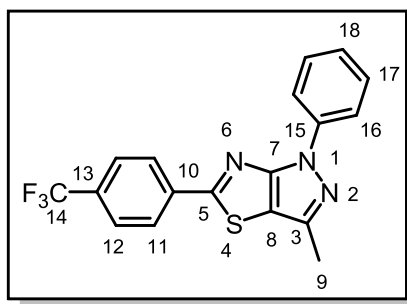
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2xH₁₇), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xH₁₂), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xH₁₁), 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₁₈), 7.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₁₉), 2.53 (s, 3H, C₉).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 170.8 (C_q, C₅), 158.7 (C_q, C₇), 139.8 (C_q, C₃ or C₁₆), 139.2 (C_q, C₁₆ or C₃), 137.8 (C_q, C₁₀), 132.8 (2xC₁₁), 129.3 (2xC₁₈), 127.1 (2xC₁₂), 125.6 (C₁₉), 118.5 (2xC₁₇), 118.3 (CN, C₁₄), 115.4 (C_q, C₈ or C₁₃), 114.0 (C_q, C₁₃ or C₈), 14.2 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3056, 3042, 2923, 2852, 2229, 1597, 1519, 1510, 1471, 1419, 1383, 1367, 1240, 1201, 1142, 1126, 1109, 1076, 961, 842.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₈H₁₃N₄S]⁺ 317.0855; found 317.0854.

3-Methyl-1-phenyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]thiazole (7g)



Chemical Formula: C₁₈H₁₂F₃N₃S
Molecular Weight: 359.37 g/mole

Prepared as described in the general procedure **D** (3-methyl-5-(methylthio)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]thiazole **5a**: 100 mg, 0.38 mmoles; 4-trifluoromethylphenylboronic acid: 160 mg, 0.84 mmoles; CuTC: 219 mg, 1.15 mmoles; Pd(PPh₃)₄: 45 mg, 0.038 mmoles).

Yield: 62% (86 mg). Colorless solid.

Column chromatography eluents: PE/CH₂Cl₂ = 8/2.

R_f: 0.5 (95/5 PE/EtOAc).

M.p.: 121 – 122 °C.

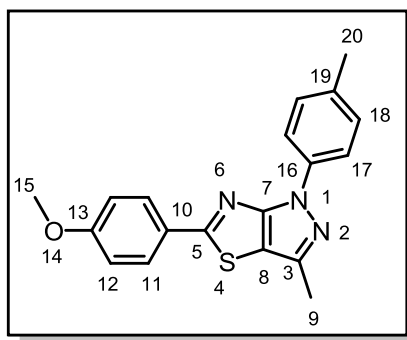
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 8.26 – 8.22 (overlapped peaks, d and d, 4H, 2xH₁₆, 2xH₁₁), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xH₁₂), 7.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, 2xH₁₇), 7.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₁₈), 2.47 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 172.4 (C_q, C₅), 159.3 (C_q, C₇), 140.5 (C_q, C₃ or C₁₅), 140.2 (C_q, C₁₅ or C₃), 138.1 (C_q, C₁₀), 132.6 (q, ²*J*_{C-F} = 32.5 Hz, C_q, C₁₃), 130.0 (2xC₁₇), 127.9 (2xC₁₁), 127.0 (q, ³*J*_{C-F} = 3.9 Hz, 2xC₁₂), 126.2 (C₁₈), 122.2 (q, ¹*J*_{C-F} = 271.6 Hz, CF₃, C₁₄), 118.9 (2xC₁₆), 115.9 (C_q, C₈), 14.0 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3076, 2924, 2855, 1613, 1595, 1518, 1473, 1455, 1385, 1365, 1319, 1166, 1120, 1108, 1066, 1014, 962, 848, 753.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₈H₁₃F₃N₃S]⁺ 306.0776; found 360.0777.

5-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-1-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole (7h)



Chemical Formula: C₁₉H₁₇N₃OS
Molecular Weight: 335.43 g/mole

Prepared as described in the general procedure **D** (3-methyl-5-(methylthio)-1-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole **5c**: 100 mg, 0.36 mmoles; 4-methoxyphenylboronic acid: 122 mg, 0.8 mmoles; CuTC: 208 mg, 1.15 mmoles; Pd(PPh₃)₄: 42 mg, 0.036 mmoles).

Yield: 84% (103 mg). Light yellow solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 98/2.

R_f: 0.6 (9/1 PE/EtOAc).

M.p.: 181 – 182 °C.

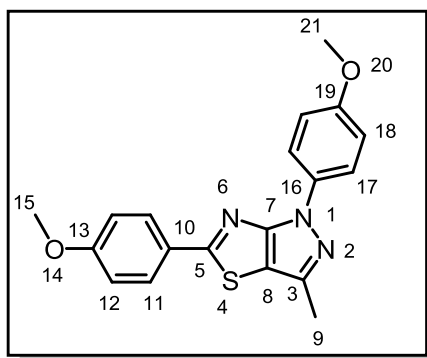
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xH₁₁), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₁₈), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xH₁₂), 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2xH₁₇), 3.88 (s, 3H, H₁₅), 2.53 (s, 3H, H₉), 2.40 (s, 3H, H₂₀).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 173.8 (C_q, C₅), 162.0 (C_q, C₁₃), 158.8 (C_q, C₇), 139.4 (C_q, C₃ or C₁₆), 137.3 (C_q, C₁₆ or C₃), 135.0 (C_q, C₁₀), 129.8 (2xC₁₂), 128.4 (2xC₁₇), 127.1 (C_q, C₁₉), 118.7 (2xC₁₁), 114.4 (2xC₁₈), 113.7 (C_q, C₈), 55.6 (C₁₅), 21.1 (C₂₀), 14.3 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3076, 3012, 2953, 2952, 2836, 1606, 116, 1453, 1382, 1365, 1304, 1253, 1174, 1123, 1106, 1030, 958, 860, 816.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₉H₁₈N₃OS]⁺ 336.1165; found 336.1163.

1,5-Bis(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole (7i)



Chemical Formula: C₁₉H₁₇N₃O₂S

Molecular Weight: 351.42 g/mole

Prepared as described in the general procedure **D** (1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-5-(methylthio)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole **5d**: 100 mg, 0.34 mmol; 4-methoxyphenylboronic acid: 115 mg, 0.75 mmol; CuTC: 196 mg, 1.03 mmol; Pd(PPh₃)₄: 40 mg, 0.034 mmol).

Yield: 84% (102 mg). Light yellow solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 96/4.

R_f: 0.2 (9/1 PE/EtOAc).

M.p.: 150 – 151 °C.

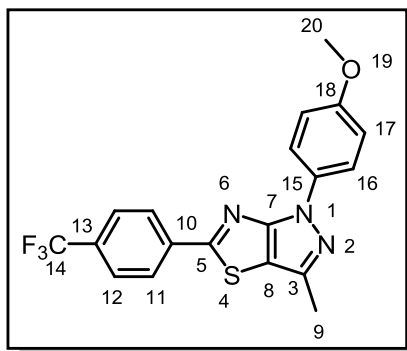
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2xH₁₁ or 2xH₁₇), 7.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xH₁₂ or 2xH₁₈), 7.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2xH₁₇ or 2xH₁₁), 6.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xH₁₈ or 2xH₁₂), 3.86 (s, 6H, H₁₅, H₂₁), 2.52 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 173.8 (C_q, C₅), 161.9 (C_q, C₁₃ or C₁₉), 158.7 (C_q, C₇), 157.4 (C_q, C₁₉ or C₁₃), 139.2 (C_q, C₃), 133.3 (C_q, C₁₆), 128.4 (2xC₁₂ or 2xC₁₈), 127.1 (C_q, C₁₀), 120.3 (2xC₁₁ or 2xC₁₇), 114.4 (2xC₁₇ or 2xC₁₁), 114.4 (2xC₁₈ or 2xC₁₂), 113.4 (C_q, C₈), 55.6 (C₂₁ or C₁₅), 55.5 (C₁₅ or C₂₁), 14.2 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 2956, 2931, 2839, 1607, 1514, 1474, 1451, 1303, 1245, 1166, 1125, 1026, 959, 829.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₉H₁₈N₃O₂S]⁺ 352.1114; found 352.1112.

1-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole (7j)



Chemical Formula: C₁₉H₁₄F₃N₃OS
Molecular Weight: 389.40 g/mole

Prepared as described in the general procedure **D** (1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-5-(methylthio)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole **5d**: 100 mg, 0.34 mmoles; 4-trifluoromethylphenylboronic acid: 143 mg, 0.75 mmoles; CuTC: 196 mg, 1.03 mmoles; Pd(PPh₃)₄: 40 mg, 0.034 mmoles).

Yield: 71% (95 mg). Yellow solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 96/4.

R_f: 0.2 (95/5 PE/EtOAc).

M.p.: 133 – 134 °C.

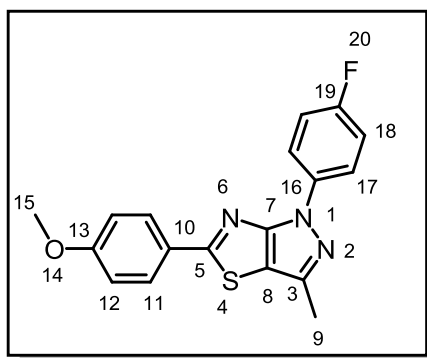
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.21 – 7.98 (overlapped peaks, d and d, 4H, 2xH₁₁, 2xH₁₆), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xH₁₂), 7.01 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, 2xH₁₇), 3.85 (s, 3H, H₂₀), 2.52 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 171.4 (C_q, C₅), 158.5 (C_q, C₇), 157.6 (C_q, C₁₈), 139.1 (C_q, C₁₀ or C₁₅), 137.3 (C_q, C₃), 133.0 (C_q, C₁₅ or C₁₀), 132.4 (q, ²*J*_{C-F} = 32.7 Hz, C_q, C₁₃), 127.0 (2xCH_{Ar}), 126.0 (q, ³*J*_{C-F} = 3.8 Hz, 2xC₁₂), 123.9 (d, ¹*J*_{C-F} = 272.4 Hz, CF₃, C₁₄), 120.2 (2xC₁₆), 114.5 (C_q, C₈), 114.4 (2xC₁₇), 55.6 (C₂₀), 14.2 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3071, 3018, 2961, 2914, 2841, 1613, 1529, 1516, 1441, 1320, 1310, 1246, 1165, 1106, 1034, 963, 822.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₉H₁₅F₃N₃OS]⁺ 390.0882; found 390.0880.

1-(4-Fluorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole (7k)



Chemical Formula: C₁₈H₁₄FN₃OS

Molecular Weight: 339.39 g/mole

Prepared as described in the general procedure **D** (1-(4-fluorophenyl)-3-methyl-5-(methylthio)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole **5e**: 100 mg, 0.35 mmol; 4-methoxyphenylboronic acid: 120 mg, 0.78 mmol; CuTC: 205 mg, 1.07 mmol; Pd(PPh₃)₄: 42 mg, 0.035 mmol).

Yield: 83% (101 mg). Colorless solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 96/4.

R_f: 0.3 (98/2 PE/EtOAc).

M.p.: 141 – 142 °C.

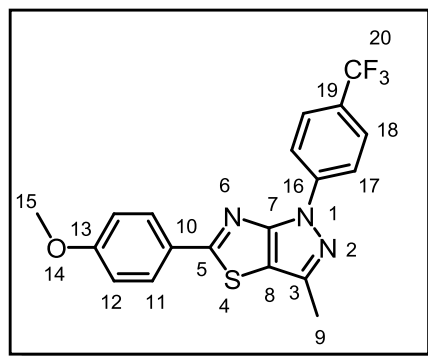
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.2 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xH₁₇), 7.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xH₁₁), 7.17 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xH₁₈), 6.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xH₁₂), 3.87 (s, 3H, H₁₅), 2.51 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 174.2 (C_q, C₅), 162.1 (C_q, C₁₃), 160.3 (d, ¹*J*_{C-F} = 244.2 Hz, C_q, C₁₉), 158.7 (C_q, C₇), 139.8 (C_q, C₃), 135.9 (d, ⁴*J*_{C-F} = 2.8 Hz, C_q, C₁₆), 128.4 (2xC₁₁), 126.9 (C_q, C₁₀), 120.2 (d, ³*J*_{C-F} = 8.0 Hz, 2xC₁₇), 115.9 (d, ²*J*_{C-F} = 22.8 Hz, 2xC₁₈), 114.5 (2xC₁₂), 113.9 (C_q, C₈), 55.5 (C₁₅), 14.2 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3086, 2964, 2936, 2841, 1606, 1513, 1473, 1442, 1414, 1306, 1255, 1218, 1121, 1093, 1026, 959, 834.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₈H₁₅FN₃OS]⁺ 340.0914; found 340.0910.

5-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole (71)



Chemical Formula: C₁₉H₁₄F₃N₃OS
Molecular Weight: 389.40 g/mole

Prepared as described in the general procedure **D** (3-methyl-5-(methylthio)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole **5h**: 100 mg, 0.30 mmoles; 4-methoxyphenylboronic acid: 102 mg, 0.66 mmoles; CuTC: 174 mg, 0.91 mmoles; Pd(PPh₃)₄: 35 mg, 0.03 mmoles).

Yield: 82% (97 mg). White-yellow solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 95/5.

R_f: 0.3 (95/5 PE/EtOAc).

M.p.: 155 – 156 °C.

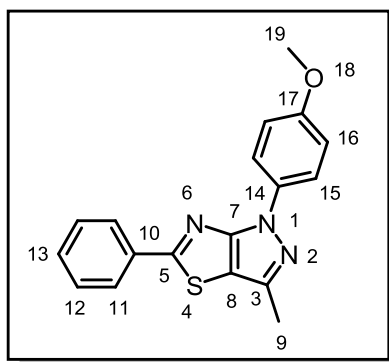
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2xH₁₇), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xH₁₁), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2xH₁₈), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xH₁₂), 3.86 (s, 3H, H₁₅), 2.48 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 174.5 (C_q, C₅), 162.1 (C_q, C₁₃), 158.9 (C_q, C₇), 142.0 (C_q, C₃ or C₁₆), 140.9 (C_q, C₁₆ or C₃), 128.4 (2xC₁₁), 127.0 (q, ²*J*_{C-F} = 32.7 Hz, C_q, C₁₉), 126.6 (C_q, C₁₀), 126.4 (q, ³*J*_{C-F} = 3.7 Hz, 2xC₁₈), 124.3 (q, ¹*J*_{C-F} = 271.5 Hz, CF₃, C₂₀), 118.0 (2xC₁₇), 114.7 (C_q, C₈), 114.4 (2xC₁₂), 55.5 (C₁₅), 14.2 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 2959, 2927, 2838, 1727, 1602, 1533, 1465, 1325, 1257, 1121, 1100, 839, 825.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₉H₁₅F₃N₃OS]⁺ 390.0882; found 390.0881.

1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole (7m)



Chemical Formula: C₁₈H₁₅N₃OS
Molecular Weight: 321.40 g/mole

Prepared as described in the general procedure **D** (1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-5-(methylthio)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole **5d**: 100 mg, 0.34 mmoles; phenylboronic acid: 92 mg, 0.75 mmoles; CuTC: 196 mg, 1.03 mmoles; Pd(PPh₃)₄: 40 mg, 0.034 mmoles).

Yield: 79% (87 mg). White-yellow solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 95/5.

R_f: 0.2 (9/1 PE/EtOAc).

M.p.: 150 – 151 °C.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, 2xH₁₆), 8.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2xH₁₁), 7.51 – 7.45 (overlapped peaks, t and t, 3H, 2xH₁₂, H₁₃), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, 2xH₁₅), 3.87 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 173.9 (C_q, C₅), 158.7 (C_q, C₇), 157.5 (C_q, C₁₇), 139.2 (C_q, C₁₄), 134.3 (C_q, C₁₀), 133.3 (C_q, C₃), 131.0 (C₁₃), 129.1 (2xC₁₂), 126.9 (2xC₁₁), 120.3 (2xC₁₆), 114.5 (2xC₁₅), 114.0 (C_q, C₈), 55.7 (C₁₉), 14.3 (C₉).

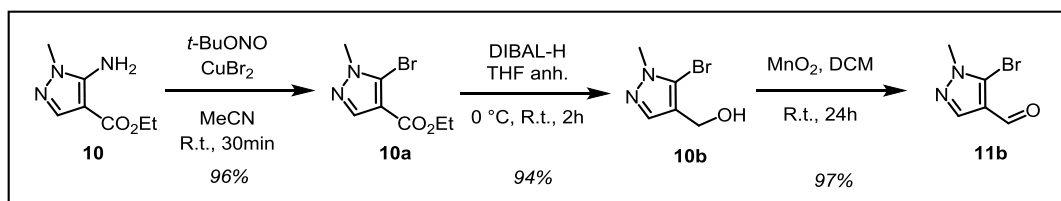
IR ν (cm⁻¹): 2992, 2978, 2951, 2910, 2833, 1516, 1496, 1459, 1392, 1367, 1247, 1035, 821.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₈H₁₆N₃OS]⁺ 322.1008; found 322.1001.

III. Compounds of part II

III. A. Compounds described in the literature

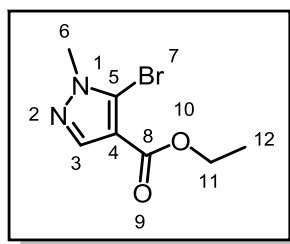
Starting from commercial reagent **10**, the syntheses of compounds **10a-c** and **11b** are well established by the work of Seck⁴¹, Gillespie¹³⁶, Helal¹⁸² Kassiou¹⁸³ and their collaborators. Our attempts to reproduce these products lead to the obtaining of molecules whose analytical data are in accordance with the ones presented by the literature, data presented below the herein reaction scheme.



¹⁸² C. J. Helal, E. Arnold, T. Boyden, C. Chang, T. A. Chappie, E. Fisher, M. Hajos, J. F. Harms, W. E. Hoffman, J. M. Humphrey, J. Pandit, Z. Kang, R. J. Kleiman, B. L. Kormos, C.-W. Lee, J. Lu, N. Maklad, L. McDowell, D. McGinnis, R. E. O'Connor, C. J. O'Donnell, A. Ogden, M. Piotrowski, C. J. Schmidt, P. A. Seymour, H. Ueno, N. Vansell, P. R. Verhoest, E. X. Yang, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 1001-1018.

¹⁸³ T. A. Reekie, M. E. Kavanagh, M. Longworth, M. Kassiou, *Synthesis* **2013**, *45*, 3211-3227.

Ethyl 5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (10a)



Chemical Formula: C₇H₉BrN₂O₂
Molecular Weight: 233.07 g/mole

Procedure

Copper^(II) bromide (6.3 g, 0.0283 moles) and *tert*-butyl nitrite (4.2 mL, 0.0354 moles) were combined in acetonitrile (50 mL). Ethyl 5-amino-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate **10** (4.0 g, 0.0236 moles) was slowly added portionwise, and the reaction was maintained left at room temperature for 30 minutes. The mixture was cooled to room temperature, poured into aqueous hydrochloric acid (6 N, 160 mL), diluted with dichloromethane (150 mL), and stirred for 10 min. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3x100 mL), and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The crude obtained needed no further purification and was engaged in the next step.

Analysis data

Yield: 96% (5.33 g). Light yellow solid.

R_f: 0.7 (5/5 PE/EtOAc)

M.p.: 38 – 39 °C

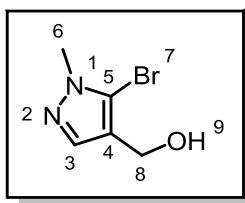
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.79 (s, 1H, **H**₃), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H**₁₁), 3.78 (s, 3H, **H**₆), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H**₁₂).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 161.4 (**C**₈), 141.6 (**C**₃), 117.7 (**C**₄ or **C**₅), 113.6 (**C**₅ or **C**₄), 60.1 (**C**₁₁), 37.8 (**C**₆), 14.1 (**C**₁₂).

IR ν (cm⁻¹): 2995, 2974, 2931, 2871, 1709, 1528, 1470, 1389, 1214, 1173, 1214, 1173, 1040, 770

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₇H₁₀⁷⁹BrN₂O₂]⁺ 232.9920; found 232.9917, calculated for [C₇H₁₀⁸¹BrN₂O₂]⁺ 234.9900; found 234.9897.

(5-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methanol (10b)



Chemical Formula: C₅H₇BrN₂O
Molecular Weight: 191.03 g/moles

Procedure

A solution of ethyl 5-bromo-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate **10a** (5.33 g, 0.0228 moles) in anhydrous tetrahydrofuran (75 mL) at 0°C was treated with diisobutylaluminum hydride (1 M solution in tetrahydrofuran, 58 mL, 0.0571 moles), and the mixture was allowed to warm to room temperature and stir for 2 hours. A cold saturated aqueous sodium potassium tartrate solution was added, and stirring was continued for 4 hours. The aqueous layer was extracted with dichloromethane, and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulted crude mixture needed no further purification and was engaged in the next step.

Analysis data

Yield: 94% (4.14 g). Colorless solid.

R_f: 0.2 (5/5 PE/EtOAc); **Stain:** KMnO₄

M.p.: 55 – 56 °C

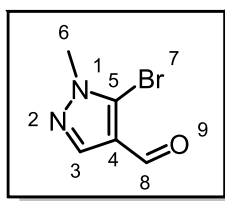
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.48 (s, 1H, **H₃**), 4.46 (s, 2H, **H₈**), 3.82 (s, 3H, **H₆**), 2.53 (s, 1H, **H₉**).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 139.3 (**C₃**), 120.9 (**C₄** or **C₅**), 113.7 (**C₅** or **C₄**), 55.6 (**C₈**), 37.6 (**C₆**).

IR ν (cm⁻¹): 3255, 2947, 2896, 2848, 2741, 1554, 1413, 1398, 1322, 1189, 1012, 995, 880.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₅H₈⁷⁹BrN₂O]⁺ 190.9815; found 190.9815, calculated for [C₅H₈⁸¹BrN₂O]⁺ 192.9794, found 192.9796.

5-bromo-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (11b)



Chemical Formula: C₅H₅BrN₂O
Molecular Weight: 189.01 g/mole

Procedure

A solution of 5-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methanol **10b** (4.14 g, 0.0216 moles) in dichloromethane (25 mL) was treated with activated manganese^(IV) oxide (18.8 g, 0.216 moles), and the mixture was stirred at room temperature for 24 hours. Afterwards, the reaction mixture was filtered on Celite[®] and the filter pad washed with dichloromethane. The recovered filtrates were then concentrated under reduced pressure to yield the crude compound that required no further purification.

Analysis data

Yield: 97% (4.01 g). Light yellow solid.

R_f: 0.6 (5/5 PE/EtOAc)

M.p.: 75 – 76 °C

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 9.76 (s, 1H, **H₈**), 7.95 (s, 1H, **H₃**), 3.92 (s, 3H, **H₆**).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 183.4 (**C₈**), 141.0 (**C₃**), 121.7 (**C₄** or **C₅**), 119.7 (**C₅** or **C₄**), 37.6 (**C₆**).

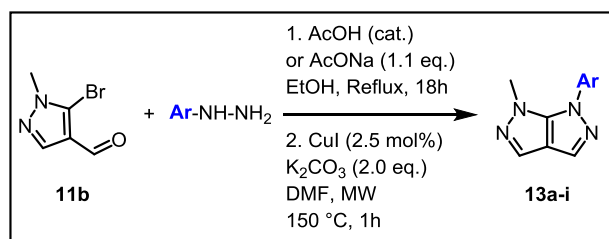
IR ν (cm⁻¹): 2953, 2920, 2852, 1655, 1524, 1501, 1454, 1419, 1388, 1368, 1190, 1094, 763

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₅H₆⁷⁹BrN₂O]⁺ 188.9658; found 188.9653, calculated for [C₅H₆⁸¹BrN₂O]⁺ 190.9638, found 190.9634.

III. B. General protocols for the synthesis of the molecules of part II

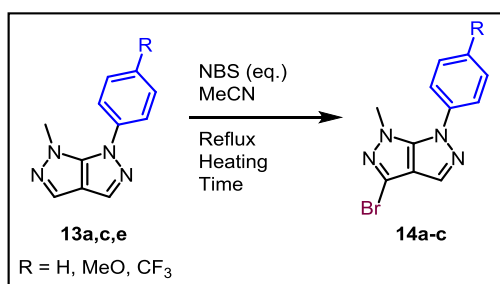
General protocol E: Synthesis of 1-methyl-6-aryl-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole **13a-i**

To a stirred solution of 5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde **11b** (100 mg, 0.529 mmol, 1.0 eq.) in ethanol (2 mL) a few drops of glacial acetic acid and the desired hydrazine (1.1 eq., 0.58 mmol) were added. If the hydrazine is found under its hydrochloric form salt, a stoichiometric amount of sodium acetate (1.1 eq., 0.58 mmol) is added to the mixture instead of the glacial acetic acid. This mixture was refluxed for 18 h and afterwards concentrated under reduced pressure. The crude was solubilized in DMF (3 mL), transferred to a dry tube and then potassium carbonate (146 mg, 1.06 mmol, 2.0 eq.) and copper iodide (2.5 mg, 0.013 mmol, 2.5 mol%) were added to the mixture. The tube was evacuated and backfilled with dry argon three times. The reaction mixture was then heated at 150 °C for 1 hour under microwave irradiation. Solvent removal and purification by silica column using appropriate solvents afforded the expected bicyclic compound.



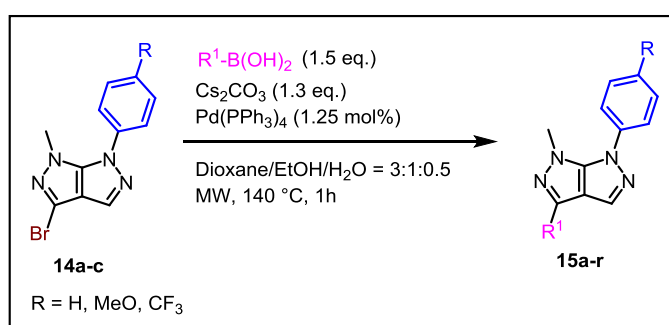
General protocol F: Bromination of 1-methyl-6-aryl-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles

To a stirred solution of 1-methyl-6-aryl-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole **13a,c,e** (100 mg, 1.0 eq.) in acetonitrile (2 mL) the correspondent amount of NBS is added. Depending on the nature of the substituent, the mixture is left under stirring at reflux or under microwave irradiation for the given time. The reaction mixture is afterwards extracted with dichloromethane (3 x 10 mL) and water. The organic layers collected were washed with a saturated solution of Na₂S₂O₃, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography using appropriate solvents.



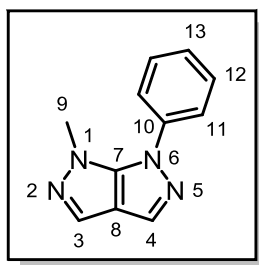
General protocol G: The Suzuki – Miyaura cross coupling reaction

To a stirred solution of brominated 1-methyl-6-aryl-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole **14a-c** (100 mg, 1.0 eq.) and corresponding boronic acid (1.5 eq.) in a mixture (3 mL) of dioxane, ethanol, water (3:1:0.5), a solution of cesium carbonate (1.3 eq.) in 0.5 mL of water was added. The tube was argon flushed three times and then Pd(PPh₃)₄ (1.25 mol%) was added. The tube was again argon flushed and mixture was microwave irradiated at 140 °C for 1 h. The reaction mixture was then filtrated on Celite[®] followed by EtOAc (3 x 10 mL) and water extraction. The organic layers collected were washed with water, dried on MgSO₄ and evaporated. The crude obtained was purified by column chromatography using appropriate solvents, affording the desired compound.



III. C. Synthesis and characterization of compounds 13a-i – 15a-r

1-Methyl-6-phenyl-[3,4-*c*]pyrazole (13a)



Chemical Formula: C₁₁H₁₀N₄
Molecular Weight: 198.23 g/mole

Prepared as described in the general procedure **E** (phenylhydrazine: 63 mg, 57 μ L, 0.58 mmoles, CuI: 2.5 mg, 0.013 mmoles; K₂CO₃: 146 mg, 1.06 mmoles).

Yield: 76% (80 mg). Orange oil.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 8/2.

R_f: 0.5 (8/2 PE/EtOAc).

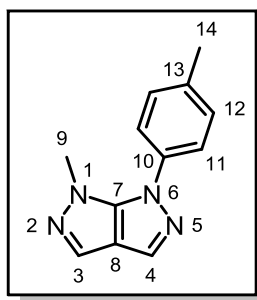
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 7.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xH₁₁), 7.62 (s, 1H, H₄), 7.58 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xH₁₂), 7.45 (s, 1H, H₃), 7.43 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₁₃), 3.85 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 149.1 (C_q, C₇), 139.8 (C₁₀), 130.2 (2xC₁₂), 130.0 (C₄), 128.0 (C₁₃), 127.6 (C₃), 124.1 (2xC₁₁), 121.0 (C_q, C₈), 37.7 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3056, 2942, 1682, 1595, 1508, 1457, 1436, 1372, 1189, 1112, 1034, 1004, 990, 969, 844, 759, 715, 696.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₁H₁₁N₄]⁺ 199.0978; found 199.0978.

1-Methyl-6-(*p*-tolyl)-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole (13b)



Chemical Formula: C₁₂H₁₂N₄
Molecular Weight: 212.26 g/mole

Prepared as described in the general procedure **E** (4-methylphenylhydrazine hydrochloride: 92 mg, 0.58 mmoles; AcONa: 48 mg, 0.58 mmoles; CuI: 2.5 mg, 0.013 mmoles; K₂CO₃: 146 mg, 1.06 mmoles).

Yield: 64% (72 mg). Beige solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 8/2.

R_f: 0.4 (7/3 PE/EtOAc).

M.p.: 88 – 89 °C.

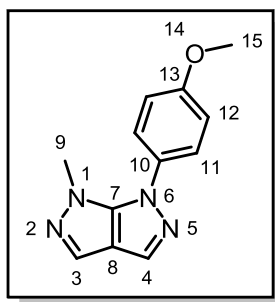
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 7.59 (s, 1H, **H**₄), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2x**H**₁₁), 7.44 (s, 1H, **H**₃), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2x**H**₁₂), 3.81 (s, 3H, **H**₉), 2.41 (s, 3H, **H**₁₄).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 149.1 (C_q, **C**₇), 137.9 (**C**₁₄ or **C**₁₀), 137.4 (**C**₁₀ or **C**₁₄), 130.6 (2xC₁₂), 129.6 (**C**₄), 127.5 (**C**₃), 124.2 (2xC₁₁), 120.8 (C_q, **C**₈), 37.5 (**C**₉), 21.0 (**C**₁₄).

IR ν (cm⁻¹): 3108, 3041, 2918, 2854, 1711, 1604, 1583, 1515, 1436, 1416, 1376, 1365, 1216, 1198, 1108, 1036, 999, 977, 843, 819, 720.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₂H₁₃N₄]⁺ 213.1134; found 213.1136.

1-(4-Methoxyphenyl)-6-methyl-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole (13c)



Chemical Formula: C₁₂H₁₂N₄O
Molecular Weight: 228.26 g/mole

Prepared as described in the general procedure **E** (4-methoxyphenylhydrazine hydrochloride: 102 mg, 0.58 mmole; AcONa: 48 mg, 0.58 mmole; CuI: 2.5 mg, 0.013 mmole; K₂CO₃: 146 mg, 1.06 mmole).

Yield: 46% (56 mg). Light orange oil.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 8/2.

R_f: 0.3 (5/5 PE/EtOAc).

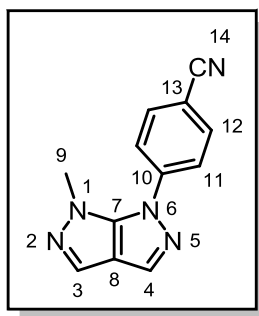
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.57 (s, 1H, **H₄**), 7.46 (s, 1H, **H₃**), 7.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2x**H₁₁**), 7.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2x**H₁₂**), 3.86 (s, 3H, **H₁₅**), 3.77 (s, 3H, **H₉**).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 159.3 (C_{Ar}, **C₁₃**), 148.7 (C_q, **C₇**), 131.6 (**C₁₀**), 129.1 (**C₄**), 127.6 (**C₃**), 125.7 (2xC₁₁), 119.4 (C_q, **C₈**), 114.6 (2xC₁₂), 55.7 (**C₁₅**), 36.9 (**C₉**).

IR ν (cm⁻¹): 3001, 2935, 2837, 1600, 1585, 1514, 1444, 1421, 1370, 1299, 1246, 1182, 1137, 1109, 1035, 1013, 994, 969, 832, 718, 704.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₂H₁₃N₄O]⁺ 229.1083; found 229.1085.

4-(6-Methylpyrazolo[3,4-c]pyrazol-1(6H)-yl)benzonitrile (13d)



Chemical Formula: C₁₂H₉N₅
Molecular Weight: 223.24 g/mole

Prepared as described in the general procedure **E** (4-cyanophenylhydrazine hydrochloride: 99 mg, 0.58 mmol; AcONa: 48 mg, 0.58 mmol; CuI: 2.5 mg, 0.013 mmol; K₂CO₃: 146 mg, 1.06 mmol).

Yield: 76% (90 mg). Light brown solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 7/3.

R_f: 0.4 (5/5 PE/EtOAc).

M.p.: 154 – 155 °C.

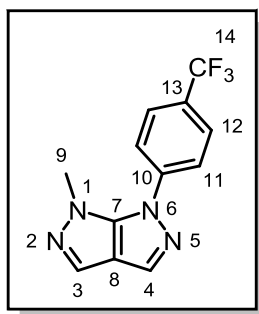
¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2x C₁₂), 7.72 – 7.67 (overlapped peaks, d and s, 3H, 2x H₁₁, H₄), 7.52 (s, 1H, H₃), 3.94 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*): δ 148.1 (C_q, C₇), 142.1 (C₁₀), 133.7 (2x C₁₂), 131.6 (C₄), 128.3 (C₃), 122.8 (2x C₁₁), 121.0 (C₁₃), 118.2 (CN, C₁₄), 110.6 (C_q, C₈), 38.1 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3133, 3104, 2924, 2853, 2224, 1605, 1591, 1512, 1438, 1411, 1378, 1344, 1287, 1185, 1172, 1110, 1032, 996, 967, 837, 711, 704.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₂H₁₀N₅]⁺ 224.0930; found 224.0930.

1-Methyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-pyrazolo[3,4-c]pyrazole (13e)



Chemical Formula: $C_{12}H_9F_3N_4$
Molecular Weight: 266.23 g/mole

Prepared as described in the general procedure **E** (4-(trifluoromethyl)phenylhydrazine: 103 mg, 0.58 mmoles; CuI: 2.5 mg, 0.013 mmoles; K_2CO_3 : 146 mg, 1.06 mmoles).

Yield: 54% (77 mg). Light yellow solid.

Column chromatography eluents: DCM/EtOAc = 95/5.

R_f: 0.3 (9/1 DCM/EtOAc).

M.p.: 89 – 90 °C.

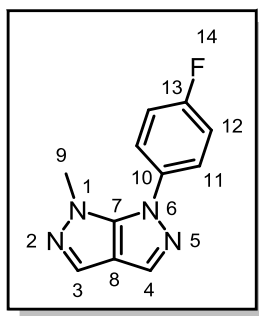
1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2x H_{12}), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2x H_{11}), 7.66 (s, 1H, H_4), 7.50 (s, 1H, H_3), 3.90 (s, 3H, H_9).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 148.2 (C_q , C_7), 141.4 (C_{10}), 130.9 (C_4), 129.2 (q, $^2J_{C-F}$ = 33.0 Hz, C_{13}), 128.1 (C_3), 126.8 (q, $^3J_{C-F}$ = 3.8 Hz, 2x C_{12}), 123.8 (q, $^1J_{C-F}$ = 272.1 Hz, CF_3 , C_{14}), 122.9 (2x C_{11}), 120.6 (C_q , C_8), 37.8 (C_9).

IR ν (cm^{-1}): 3106, 2923, 2854, 1616, 1597, 1523, 1507, 1143, 1318, 1193, 1180, 1157, 1118, 1107, 1065, 1031, 999, 970, 872, 839, 823, 714, 690.

HRMS (ESI): (m/z) $[M+H]^+$ calculated for $[C_{12}H_{10}F_3N_4]^+$ 267.0852; found 267.0852.

1-(4-Fluorophenyl)-6-methyl-pyrazolo[3,4-c]pyrazole (13f)



Chemical Formula: $C_{11}H_9FN_4$
Molecular Weight: 216.22 g/mole

Prepared as described in the general procedure **E** (4-fluorophenylhydrazine hydrochloride: 95 mg, 0.58 mmoles; AcONa: 48 mg, 0.58 mmoles; CuI: 2.5 mg, 0.013 mmoles; K_2CO_3 : 146 mg, 1.06 mmoles).

Yield: 62% (71 mg). Colorless oil.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 8/2.

R_f: 0.3 (9/1 DCM/EtOAc).

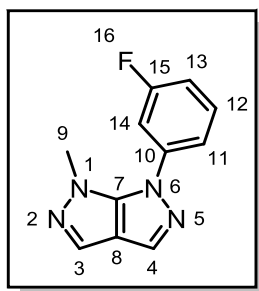
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.60 (s, 1H, **H₄**), 7.51 (dd, $J = 8.9, 4.7$ Hz, 2H, 2x**H₁₁**), 7.48 (s, 1H, **H₃**), 7.24 – 7.16 (dd, $J = 8.9, 8.8$ Hz, 2H, 2x**H₁₂**), 3.80 (s, 3H, **H₉**).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 161.9 (d, $^1J_{C-F} = 248.0$ Hz, **C₁₃**), 148.5 (**C_q**, **C₇**), 134.7 (d, $^4J_{C-F} = 3.1$ Hz, **C₁₀**), 129.8 (**C₄**), 127.8 (**C₃**), 125.7 (d, $^3J_{C-F} = 8.6$ Hz, 2x**C₁₁**), 119.8 (**C_q**), 116.5 (d, $^2J_{C-F} = 23.1$ Hz, 2x**C₁₂**), 37.1 (**C₉**).

IR ν (cm⁻¹): 3111, 3066, 2943, 1701, 607, 1594, 1513, 1443, 1417, 1371, 1218, 1190, 1218, 1190, 1152, 1033, 999, 969, 838, 815, 718, 701.

HRMS (ESI): (m/z) $[M+H]^+$ calculated for $[C_{11}H_{10}FN_4]^+$ 217.0884; found 217.0884.

1-(3-Fluorophenyl)-6-methyl-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole (13g)



Chemical Formula: C₁₁H₉FN₄
Molecular Weight: 216.22 g/mole

Prepared as described in the general procedure **E** (3-fluorophenylhydrazine hydrochloride: 95 mg, 0.58 mmoles; AcONa: 48 mg, 0.58 mmoles; CuI: 2.5 mg, 0.013 mmoles; K₂CO₃: 146 mg, 1.06 mmoles).

Yield: 85% (98 mg). Colorless solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 8/2.

R_f: 0.4 (5/5 PE/EtOAc).

M.p.: 103 – 104 °C.

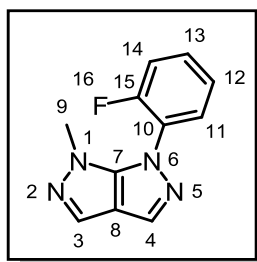
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.62 (s, 1H, **H₄**), 7.51 – 7.42 (overlapped peaks, s and ddd, 2H, **H₃**, **H₁₂**), 7.36 – 7.29 (overlapped peaks, d and dd, 2H, **H₁₁**, **H₁₃**), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, **H₁₄**), 3.88 (s, 3H, **H₉**).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 163.0 (d, ¹*J*_{C-F} = 248.4 Hz, **C₁₅**), 148.2 (**C_q**, **C₇**), 140.0 (d, ³*J*_{C-F} = 10.2 Hz, **C₁₂**), 130.7 (d, ³*J*_{C-F} = 9.2 Hz, **C₁₀**), 130.2 (**C₄**), 127.9 (**C₃**), 120.2 (**C_q**, **C₈**), 118.6 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.2 Hz, **C₁₁**), 114.4 (d, ²*J*_{C-F} = 21.1 Hz, **C₁₄**), 110.9 (d, ²*J*_{C-F} = 24.7 Hz, **C₁₃**), 37.5 (**C₉**).

IR ν (cm⁻¹): 3091, 2992, 2934, 2853, 1161, 1595, 1509, 1464, 1429, 1414, 1379, 1199, 1171, 1148, 1113, 1081, 1030, 970, 869, 784, 712.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₁H₁₀FN₄]⁺ 217.0884; found 217.0883.

1-(2-Fluorophenyl)-6-methyl-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole (13h)



Chemical Formula: C₁₁H₉FN₄
Molecular Weight: 216.22 g/mole

Prepared as described in the general procedure **E** (2-fluorophenylhydrazine hydrochloride: 95 mg, 0.58 mmoles; AcONa: 48 mg, 0.58 mmoles; CuI: 2.5 mg, 0.013 mmoles; K₂CO₃: 146 mg, 1.06 mmoles).

Yield: 46% (53 mg). Light brown solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 8/2.

R_f: 0.1 (8/2 PE/EtOAc).

M.p.: 57 – 58 °C.

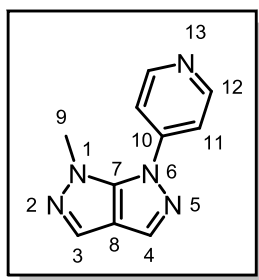
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 7.72 – 7.67 (overlapped peaks, s and dd, 2H, **H₁₁**, **H₄**), 7.61 – 7.53 (ddd, *J* = 8.2, 8.1, 4.7 Hz, 1H, **H₁₃**), 7.48 – 7.40 (overlapped peaks, s and dd and dd, 3H, **H₃**, **H₁₄**, **H₁₂**), 3.71 (s, 3H, **H₉**).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 157.1 (d, ¹*J*_{C-F} = 248.7 Hz, **C₁₅**), 150.1 (**C_q**, **C₇**), 131.0 (d, ³*J*_{C-F} = 7.8 Hz, **C₁₃** or **C₁₁**), 130.8 (**C₄**), 129.2 (**C₁₀**), 127.6 (**C₃**), 127.5 (**C₁₂**), 126.1 (d, ³*J*_{C-F} = 3.9 Hz, **C₁₁** or **C₁₃**), 120.1 (**C_q**, **C₈**), 117.4 (d, ²*J*_{C-F} = 19.5 Hz, **C₁₄**), 36.2 (s, **C₉**).

IR ν (cm⁻¹): 3113, 3075, 2924, 2852, 1607, 1515, 1494, 1479, 1463, 1445, 1432, 1417, 1370, 1260, 1216, 1187, 1103, 1025, 1000, 972, 846, 836, 755, 725, 717, 704.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₁H₁₀FN₄]⁺ 217.0884; found 217.0882.

1-Methyl-6-(pyridin-4-yl)-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole (13i)



Chemical Formula: C₁₀H₉N₅
Molecular Weight: 199.22 g/mole

Prepared as described in the general procedure **E** (4-hydrazinopyridine: 64 mg, 0.58 mmoles; CuI: 2.5 mg, 0.013 mmoles; K₂CO₃: 146 mg, 1.06 mmoles).

Yield: 46% (49 mg). White yellow solid.

Column chromatography eluents: AcOEt/MeOH = 95/5.

R_f: 0.2 (2/8 PE/EtOAc).

M.p.: 105 – 106 °C.

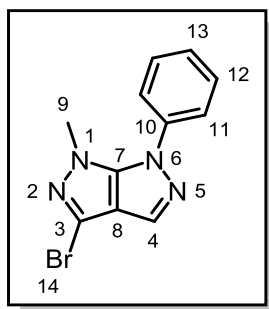
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.75 (br s, 2H, 2xH₁₂), 7.68 (s, 1H, H₄), 7.53 (br s, 2H, 2xH₁₁), 7.50 (s, 1H, H₃), 4.00 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 151.2 (2xC₁₂), 147.9 (C_q, C₇), 145.3 (C₁₀), 131.8 (C₄), 128.3 (C₃), 121.2 (C_q, C₈), 116.1 (2xC₁₁), 38.5 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3088, 3036, 2943, 1682, 1647, 1587, 1569, 1508, 1440, 1417, 1381, 1191, 1115, 1030, 1009, 993, 696, 842, 820, 715.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₀H₁₀N₅]⁺ 200.0930; found 200.0930.

3-Bromo-1-methyl-6-phenyl-pyrazolo[3,4-c]pyrazole (14a)



Chemical Formula: $C_{11}H_9BrN_4$
Molecular Weight: 277.13 g/mole

Prepared as described in the general procedure **F** (1-methyl-6-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[3,4-c]pyrazole **13a**: 100 mg, 0.5 mmoles; NBS: 1.5 eq, 135 mg, 0.75 mmoles; MeCN: 2 mL; microwave irradiation at 100 °C for 2h).

Yield: 77% (108 mg). Light orange oil.

Column chromatography eluents: PE/AcOEt = 95/5.

R_f: 0.5 (9/1 PE/EtOAc).

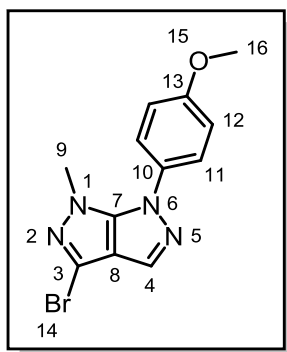
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.60 (s, 1H, **H₄**), 7.52 (overlapped peaks, t and d, 2x**H₁₂**, 2x**H₁₁**), 7.41 (t, *J* = 8.6, 1H, **H₁₃**), 3.79 (s, 3H, **H₉**).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 148.8 (**C_q**, **C₇**), 138.1 (**C₁₀**), 129.6 (2x**C₁₂**), 129.1 (**C₄**), 128.1 (**C₁₃**), 123.8 (2x**C₁₁**), 119.9 (**C_q**, **C₈**), 113.1 (**C₃**), 37.6 (**C₉**).

IR ν (cm⁻¹): 3066, 2928, 1726, 1594, 1506, 1457, 1431, 1367, 1238, 1148, 1079, 1038, 1008, 983, 905, 840, 759, 715, 696.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₁H₁₀⁷⁹BrN₄]⁺ 277.0083; found 277.0084, calculated for [C₁₁H₁₀⁸¹BrN₄]⁺ 279.0064, found 279.0065.

3-Bromo-6-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole (14b)



Chemical Formula: C₁₂H₁₁BrN₄O
Molecular Weight: 307.15 g/mole

Prepared as described in the general procedure **F** (1-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-1,6-dihydropyrazolo[3,4-*c*]pyrazole **13c**: 100 mg, 0.43 mmol; NBS: 78 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq.; MeCN: 2 mL; conventional heating at reflux for 4h).

Yield: 55% (74 mg). Colorless oil.

Column chromatography eluents: PE/AcOEt = 9/1.

R_f: 0.4 (7/3 PE/EtOAc).

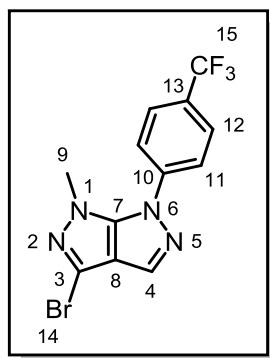
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.54 (s, 1H, **H₄**), 7.41 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, **H₁₁**), 7.00 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, **H₁₂**), 3.85 (s, 3H, **H₁₆**), 3.71 (s, 3H, **H₉**).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 159.5 (**C₁₃**), 149.0 (**C_q**, **C₇**), 131.0 (**C₁₀**), 128.5 (**C₄**), 125.8 (2x**C₁₁**), 119.4 (**C_q**, **C₈**), 114.7 (2x**C₁₂**), 112.8 (**C₃**), 55.7 (**C₁₆**), 37.2 (**C₉**).

IR ν (cm⁻¹): 3107, 2936, 2836, 1600, 1585, 1514, 1462, 1366, 1299, 1246, 1150, 1040, 904, 832, 716.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₂H₁₂⁷⁹BrN₄O]⁺ 307.0189; found 307.0189, calculated for [C₁₂H₁₂⁸¹BrN₄O]⁺ 309.0169; found 309.0168.

3-Bromo-1-methyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-pyrazolo[3,4-c]pyrazole (14c)



Chemical Formula: C₁₂H₈BrF₃N₄

Molecular Weight: 345.12 g/mole

Prepared as described in the general procedure **F** (1-methyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,6-dihydropyrazolo[3,4-c]pyrazole **13e**: 100 mg, 0.37 mmol; NBS: 101 mg, 0.56 mmol, 1.5 eq.; MeCN: 2 mL; microwave irradiation at 100 °C for 4h).

Column chromatography eluents: PE/AcOEt = 7/3.

Yield: 92% (mg). Colorless solid.

R_f: 0.9 (7/3 PE/EtOAc).

M.p.: 132 – 133 °C.

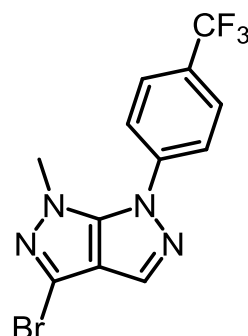
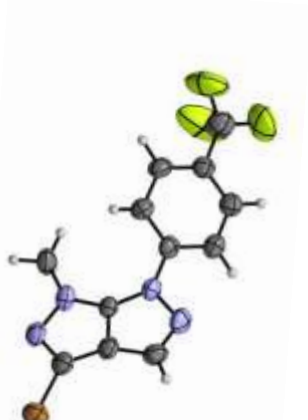
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xH₁₂), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xH₁₁), 7.62 (s, 1H, H₄), 3.85 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 148.5 (C_q, C₇), 140.9 (C₁₀), 130.2 (C₄), 129.7 (q, ²*J*_{C-F} = 33.2 Hz, C₁₃), 126.9 (q, ³*J*_{C-F} = 3.7 Hz, 2xC₁₂), 123.7 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.2 Hz, CF₃, C₁₅), 123.1 (2xC₁₁), 120.6 (C_q, C₈), 113.4 (C₃), 38.1 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3108, 2924, 2853, 1613, 1596, 1583, 1523, 1500, 1438, 1416, 1320, 1249, 1151, 1107, 1065, 1034, 1009, 904, 838.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₂H₉⁷⁹BrF₃N₄]⁺ 344.9957; found 344.9958, calculated for [C₁₂H₉⁸¹BrF₃N₄]⁺ 346.9937; found 346.9938.

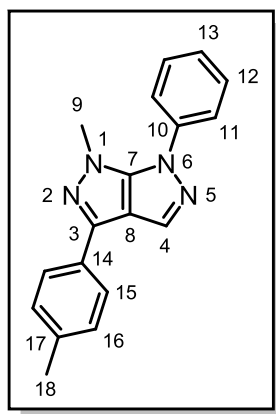
R-X : Crystals suitable for single crystal X-ray diffraction were obtained from a concentrated dissolution in dichloromethane.



Crystal data and structure refinement for compound **14c**

Identification code	445
Empirical formula	$C_{12}H_8BrF_3N_4$
Formula weight	345.13
Temperature	298(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, $P 2_1 2_1 2_1$
Unit cell dimensions	$a = 7.4208(8)$ Å $\alpha = 90$ deg. $b = 12.2919(8)$ Å $\beta = 90$ deg. $c = 14.4404(10)$ Å $\gamma = 90$ deg.
Cell volume	$1.31719(19)$ nm ³
Z, Calculated density	4, 1.740 mg/m ³
Absorption coefficient	3.151 mm ⁻¹
F(000)	680
Theta range for data collection	3.504 to 29.164 deg.
Limiting indices	$-9 \leq h \leq 5$, $-12 \leq k \leq 16$, $-19 \leq l \leq 9$
Reflections collected / unique	4003 / 2777 [R(int) = 0.0358]
Completeness to theta = 25.242	99.6 %
Absorption correction	multi-scan
Refinement method	Full-matrix least-squares techniques on F^2
Data / restraints / parameters	4300 / 0 / 200
Goodness-of-fit on F^2	0.993
Final R indices [I > 4σ(I)]	R1 = 0.0695, wR2 = 0.1727
R indices (all data)	R1 = 0.1479, wR2 = 0.2482
Absolute structure parameter	-0.058(8)
Largest diff. peak and hole	0.576 and -0.314 e ⁻ Å ⁻³

1-Methyl-6-phenyl-3-(*p*-tolyl)-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole (15a)



Chemical Formula: C₁₈H₁₆N₄
Molecular Weight: 288.35 g/mole

Prepared as described in the general procedure **G** (3-bromo-1-methyl-6-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[3,4-*c*]pyrazole **14a**: 100 mg, 0.36 mmol; 4-methylphenylboronic acid: 74 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.; Cs₂CO₃: 153 mg, 0.47 mmol, 1.3 eq.; Pd(PPh₃)₄: 5.5 mg, 0.004 mmol, 1.25 mol%).

Yield: 83% (87 mg). Light brown solid.

Column chromatography eluents: PE/AcOEt = 9/1.

R_f: 0.3 (8/2 PE/EtOAc).

M.p.: 126 – 127 °C.

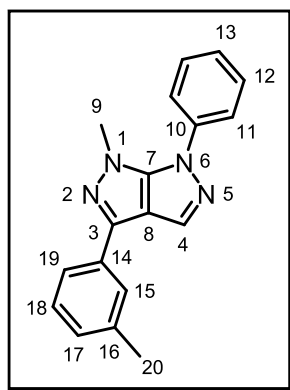
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ 7.98 (s, 1H, **H**₄), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2x**H**₁₅), 7.70 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, 2x**H**₁₁), 7.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, 2x**H**₁₂), 7.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, **H**₁₃), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2x**H**₁₆), 3.88 (s, 3H, **H**₉), 2.37 (s, 3H, **H**₁₈).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆): δ 150.1 (C_q, **C**₇), 139.6 (**C**₃), 139.3 (**C**₁₀), 138.5 (C_q, **C**₁₄), 131.0 (**C**₁₇), 130.6 (**C**₄), 130.3 (2x**C**₁₂), 130.2 (2x**C**₁₆), 128.1 (**C**₁₃), 126.6 (2x**C**₁₅), 124.3 (2x**C**₁₁), 118.0 (C_q, **C**₈), 37.8 (**C**₉), 21.3 (**C**₁₈).

IR ν (cm⁻¹): 3013, 2919, 1854, 1596, 1510, 1496, 1459, 1416, 1310, 1295, 1278, 1206, 1087, 1040, 1017, 1002, 990, 909, 820, 766, 753, 724, 696.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₈H₁₇N₄]⁺ 289.1447; found 289.1446.

1-Methyl-6-phenyl-3-(*m*-tolyl)-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole (15b)



Chemical Formula: C₁₈H₁₆N₄
Molecular Weight: 288.35 g/mole

Prepared as described in the general procedure **G** (3-bromo-1-methyl-6-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[3,4-*c*]pyrazole **14a**: 100 mg, 0.36 mmol; 3-methylphenylboronic acid: 74 mg, 0.54 mmoles, 1.5 eq.; Cs₂CO₃: 153 mg, 0.47 mmoles, 1.3 eq.; Pd(PPh₃)₄: 5.5 mg, 0.004 mmoles, 1.25 mol%).

Yield: 89% (93 mg). White yellow solid.

Column chromatography eluents: PE/AcOEt = 9/1.

R_f: 0.4 (8/2 PE/EtOAc).

M.p.: 137 – 138 °C.

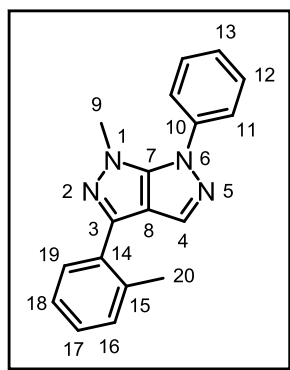
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.85 (s, 1H, **H₄**), 7.75 (s, 1H, **H₁₅**), 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H₁₉**), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2x**H₁₁**), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2x**H₁₂**), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H₁₃**), 7.36 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H₁₈**), 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H₁₇**), 3.88 (s, 3H, **H₉**), 2.44 (s, 3H, **H₂₀**).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 149.4 (C_q, **C₇**), 139.9 (**C₁₀**), 138.6 (C_q, **C₃**), 138.5 (**C₁₆**), 132.5 (**C₁₄**), 130.3 (**C₄**), 129.6 (2xC₁₂), 129.2 (**C₁₇**), 128.8 (**C₁₈**), 127.8 (**C₁₃**), 126.6 (**C₁₅**), 123.8 (2xC₁₁), 123.5 (**C₁₉**), 117.4 (C_q, **C₈**), 37.5 (**C₉**), 21.6 (**C₂₀**).

IR ν (cm⁻¹): 3059, 2920, 2851, 1596, 1579, 1505, 1456, 1417, 1315, 1196, 1172, 1081, 1039, 1025, 1014, 939, 825, 838, 796, 762.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₈H₁₇N₄]⁺ 289.1447; found 289.1447.

1-Methyl-6-phenyl-3-(*o*-tolyl)-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole (15c)



Chemical Formula: C₁₈H₁₆N₄
Molecular Weight: 288.35 g/mole

Prepared as described in the general procedure **G** (3-bromo-1-methyl-6-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[3,4-*c*]pyrazole **14a**: 100 mg, 0.36 mmol; 2-methylphenylboronic acid: 74 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.; Cs₂CO₃: 153 mg, 0.47 mmol, 1.3 eq.; Pd(PPh₃)₄: 5.5 mg, 0.004 mmol, 1.25 mol%).

Yield: 86% (90 mg). Colorless solid.

Column chromatography eluents: PE/AcOEt = 8/2.

R_f: 0.5 (8/2 PE/EtOAc).

M.p.: 134 – 135 °C.

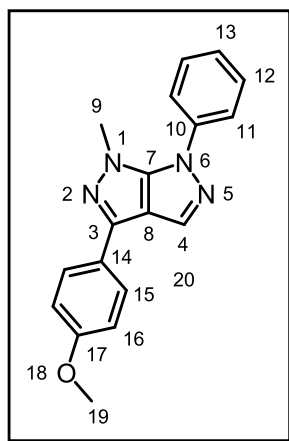
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.71 – 7.66 (overlapped peaks, s and d, 2H, **H₄**, **H₁₉**), 7.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2x**H₁₁**), 7.53 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2x**H₁₂**), 7.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, **H₁₃**), 7.32 – 7.28 (overlapped peaks, d and dd and dd, 3H, **H₁₆**, **H₁₇**, **H₁₈**), 3.88 (s, 3H, **H₉**), 2.61 (s, 3H, **H₂₀**).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 149.1 (C_q, **C₇**), 140.6 (C_q, **C₃**), 138.9 (**C₁₀**), 136.7 (**C₁₅**), 132.2 (**C₁₄**), 131.5 (**C₄**), 131.0 (**C₁₉**), 129.9 (**C₁₆** or **C₁₇** or **C₁₈**), 129.8 (2x**C₁₂**), 128.5 (**C₁₇** or **C₁₆** or **C₁₈**), 128.0 (**C₁₃**), 126.3 (**C₁₈**, or **C₁₆** or **C₁₇**), 124.1 (2x**C₁₁**), 119.5 (C_q, **C₈**), 37.8 (**C₉**), 21.7 (**C₂₀**).

IR ν (cm⁻¹): 3059, 3039, 2953, 2923, 1597, 1526, 1507, 1457, 1414, 1379, 1302, 1270, 1206, 1074, 1041, 1010, 989, 908, 846, 760.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₈H₁₇N₄]⁺ 289.1447; found 289.1447.

3-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-6-phenyl-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole (15d)



Chemical Formula: C₁₈H₁₆N₄O
Molecular Weight: 304.35 g/mole

Prepared as described in the general procedure **G** (3-bromo-1-methyl-6-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[3,4-*c*]pyrazole **14a**: 100 mg, 0.36 mmol; 4-methoxyphenylboronic acid: 83 mg, 0.54 mmoles, 1.5 eq.; Cs₂CO₃: 153 mg, 0.47 mmoles, 1.3 eq.; Pd(PPh₃)₄: 5.5 mg, 0.004 mmoles, 1.25 mol%).

Yield: 90% (99 mg). Light brown solid.

Column chromatography eluents: PE/AcOEt = 8/2.

R_f: 0.2 (8/2 PE/EtOAc).

M.p.: 108 – 109 °C.

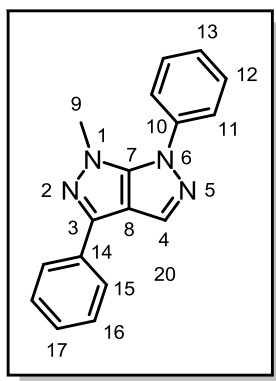
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xH₁₅), 7.82 (s, 1H, H₄), 7.57 (d, *J* = 8.0, 2H, 2xH₁₁), 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xH₁₂), 7.40 (t, *J* = 8.0, 1H, H₁₃), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xH₁₆), 3.86 (s, 3H, H₁₉), 3.85 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 159.9 (C₁₇), 149.4 (C_q, C₇), 139.6 (C_q, C₃), 138.5 (C₁₀), 130.2 (C₄), 129.5 (2xC₁₂), 127.7(C₁₃), 127.5 (2xC₁₅), 125.4 (C₁₄), 123.7 (2xC₁₁), 117.1 (C_q, C₈), 114.3 (2xC₁₆), 55.4 (C₁₉), 37.4 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3052, 2999, 2941, 2837, 1596, 1538, 1506, 1458, 1439, 1417, 1245, 1173, 1109, 1087, 1024, 1011, 989, 908, 827, 841, 792.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₈H₁₇N₄O]⁺ 305.1396; found 305.1396.

1-Methyl-3,6-diphenyl-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole (15e)



Chemical Formula: C₁₇H₁₄N₄

Molecular Weight: 274.33 g/mole

Prepared as described in the general procedure **G** (3-bromo-1-methyl-6-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[3,4-*c*]pyrazole **14a**: 100 mg, 0.36 mmol; phenylboronic acid: 66 mg, 0.54 mmoles, 1.5 eq.; Cs₂CO₃: 153 mg, 0.47 mmoles, 1.3 eq.; Pd(PPh₃)₄: 5.5 mg, 0.004 mmoles, 1.25 mol%).

Yield: 92% (91 mg). Colorless solid.

Column chromatography eluents: PE/AcOEt = 9/1.

R_f: 0.5 (8/2 PE/EtOAc).

M.p.: 133 – 135 °C.

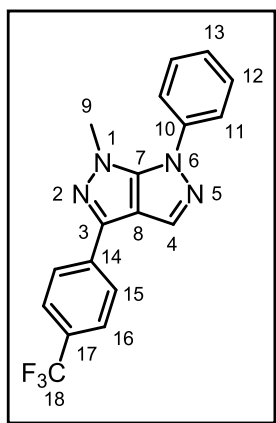
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xH₁₁), 7.85 (s, 1H, H₄), 7.58 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2xH₁₅), 7.52 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xH₁₂), 7.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2xH₁₆), 7.43 – 7.33 (overlapped peaks, t and t, 2H, H₁₃, H₁₇), 3.86 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 149.3 (C_q, C₇), 139.6 (C_q, C₃), 138.4 (C₁₀), 132.5 (C₁₄), 130.1 (C₄), 129.5 (2xC₁₂), 128.8 (2xC₁₆), 128.3 (C₁₃ or C₁₇), 127.7 (C₁₇ or C₁₃), 126.1 (2xC₁₁), 123.7 (2xC₁₅), 117.3 (C_q, C₈), 37.4 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3089, 3056, 2923, 2852, 1595, 1504, 1455, 1418, 1208, 1081, 1016, 988, 907, 758, 694.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₇H₁₅N₄]⁺ 275.1291; found 275.1289.

1-Methyl-6-phenyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole (15f)



Chemical Formula: C₁₈H₁₃F₃N₄
Molecular Weight: 342.33 g/mole

Prepared as described in the general procedure **G** (3-bromo-1-methyl-6-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[3,4-*c*]pyrazole **14a**: 100 mg, 0.36 mmoles; 4-trifluoromethylphenylboronic acid: 103 mg, 0.54 mmoles, 1.5 eq.; Cs₂CO₃: 153 mg, 0.47 mmoles, 1.3 eq.; Pd(PPh₃)₄: 5.5 mg, 0.004 mmoles, 1.25 mol%).

Yield: 86% (107 mg). Colorless solid.

Column chromatography eluents: PE/AcOEt = 8/2.

R_f: 0.4 (8/2 PE/EtOAc).

M.p.: 136 – 137 °C.

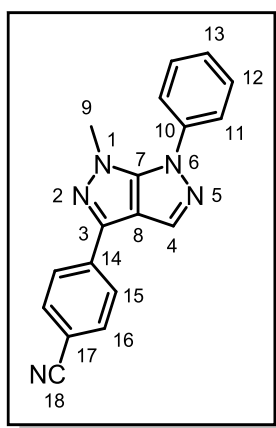
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xH₁₁), 7.85 (s, 1H, H₄), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xH₁₆), 7.61 – 7.51 (overlapped peaks, d and t, 4H, 2xH₁₅, 2xH₁₂), 7.43 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₁₃), 3.89 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 149.4 (C_q, C₇), 138.3 (C_q, C₃), 138.0 (C₁₀), 136.0 (C₁₄), 130.3 (q, ²*J*_{C-F} = 32.5 Hz, C₁₇), 129.8 (C₄), 129.6 (2xC₁₂), 128.0 (C₁₃), 126.2 (2xC₁₁), 125.9 (q, ³*J*_{C-F} = 3.8 Hz, 2xC₁₆), 124.3 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.0 Hz, CF₃, C₁₈), 123.9 (2xC₁₅), 117.4 (C_q, C₈), 37.6 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3113, 3063, 2950, 1616, 1590, 1590, 1575, 1540, 1495, 1169, 1110, 1082, 1041, 1010, 990, 955, 854, 845.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₈H₁₄F₃N₄]⁺ 343.1165; found 343.1166.

4-(1-Methyl-6-phenyl-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazol-3-yl)benzotrile (15g)



Chemical Formula: C₁₈H₁₃N₅
Molecular Weight: 299.34 g/mole

Prepared as described in the general procedure **G** (3-bromo-1-methyl-6-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[3,4-*c*]pyrazole **14a**: 100 mg, 0.36 mmol; 4-cyanophenylboronic acid: 80 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.; Cs₂CO₃: 153 mg, 0.47 mmol, 1.3 eq.; Pd(PPh₃)₄: 5.5 mg, 0.004 mmol, 1.25 mol%).

Yield: 72% (78 mg). Colorless solid.

Column chromatography eluents: PE/AcOEt = 7/3.

R_f: 0.4 (8/2 PE/EtOAc).

M.p.: 203 – 204 °C.

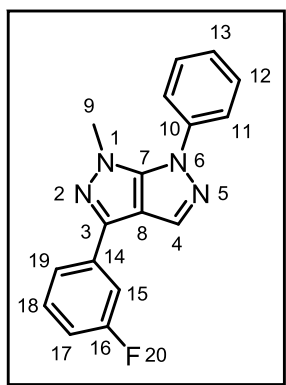
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xH₁₆), 7.85 (s, 1H, H₄), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xH₁₅), 7.61 – 7.52 (overlapped peaks, d and t, 4H, 2xH₁₁, 2xH₁₂), 7.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₁₃), 3.90 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 149.5 (C_q, C₇), 138.2 (C_q, C₃), 137.4 (C₁₀), 137.0 (C₁₄), 132.8 (2xC₁₅), 129.7 (2xC₁₂), 129.7 (C₄), 128.1 (C₁₃), 126.5 (2xC₁₆), 124.0 (2xC₁₁), 119.0 (CN, C₁₈), 117.4 (C_q, C₈), 111.5 (C₁₇), 37.7 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3056, 2943, 2226, 1592, 1581, 1502, 1435, 1417, 1296, 1281, 1206, 1081, 1041, 1019, 990, 908, 844.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₈H₁₄N₅]⁺ 300.1243; found 300.1244.

3-(3-Fluorophenyl)-1-methyl-6-phenyl-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole (**15h**)



Chemical Formula: C₁₇H₁₃FN₄
Molecular Weight: 292.32 g/mole

Prepared as described in the general procedure **G** (3-bromo-1-methyl-6-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[3,4-*c*]pyrazole **14a**: 100 mg, 0.36 mmol; 3-fluorophenylboronic acid: 76 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.; Cs₂CO₃: 153 mg, 0.47 mmol, 1.3 eq.; Pd(PPh₃)₄: 5.5 mg, 0.004 mmol, 1.25 mol%).

Yield: 90% (95 mg). Beige solid.

Column chromatography eluents: PE/AcOEt = 8/2.

R_f: 0.5 (8/2 PE/EtOAc).

M.p.: 97 – 98 °C.

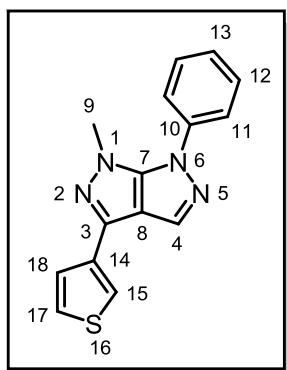
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.83 (s, 1H, **H₄**), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H₁₉**), 7.62 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, **H₁₅**), 7.59 – 7.50 (overlapped peaks, d and t, 4H, 2x**H₁₁**, 2x**H₁₂**), 7.45 – 7.39 (overlapped peaks, t and ddd, 2H, **H₁₈**, **H₁₃**), 7.04 (dd, *J* = 8.5, 8.2 Hz, 1H, **H₁₇**), 3.87 (s, 3H, **H₉**).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 163.3 (d, ¹*J*_{C-F} = 245.5 Hz, **C₁₆**), 149.4 (C_q, **C₇**), 138.4 (C_q, **C₃**), 138.3 (**C₁₀**), 134.8 (d, ³*J*_{C-F} = 8.3 Hz, **C₁₄**), 130.4 (d, ³*J*_{C-F} = 8.4 Hz, **C₁₈**), 129.9 (C₄), 129.6 (2xC₁₂), 127.9 (**C₁₃**), 123.8 (2xC₁₁), 121.9 (d, ⁴*J*_{C-F} = 2.8 Hz, **C₁₉**), 117.3 (C_q, **C₈**), 115.1 (d, ²*J*_{C-F} = 21.3 Hz, **C₁₇**), 112.8 (d, ²*J*_{C-F} = 22.8 Hz, **C₁₅**), 37.5 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3054, 2931, 2850, 1595, 1580, 1507, 1481, 1449, 1411, 1297, 1183, 1082, 1018, 990, 881, 831.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₇H₁₄FN₄]⁺ 293.1197; found 293.1197.

1-Methyl-6-phenyl-3-(thiophen-3-yl)-pyrazolo[3,4-c]pyrazole (15i)



Chemical Formula: C₁₅H₁₂N₄S
Molecular Weight: 280.35 g/mole

Prepared as described in the general procedure **G** (3-bromo-1-methyl-6-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[3,4-c]pyrazole **14a**: 100 mg, 0.36 mmoles; 3-thienylboronic acid: 70 mg, 0.54 mmoles, 1.5 eq.; Cs₂CO₃: 153 mg, 0.47 mmoles, 1.3 eq.; Pd(PPh₃)₄: 5.5 mg, 0.004 mmoles, 1.25 mol%).

Yield: 85% (86 mg). Light brown solid.

Column chromatography eluents: PE/AcOEt = 8/2.

R_f: 0.2 (8/2 PE/EtOAc).

M.p.: 100 – 101 °C.

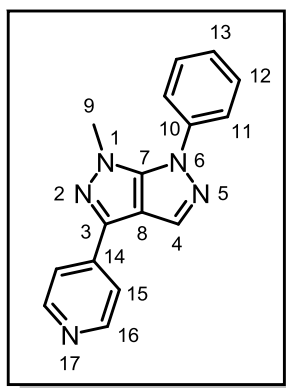
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.78 (s, 1H, **H₄**), 7.70 – 7.66 (s, 1H, **H₁₅**), 7.61 – 7.50 (overlapped peaks, d and t and d, 5H, 2x**H₁₁**, 2x**H₁₂**, **H₁₇**), 7.43 – 7.38 (overlapped peaks, t and d, 2H, **H₁₃**, **H₁₈**), 3.84 (s, 3H, **H₉**).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 149.1 (C_q, **C₇**), 138.5 (C_q, **C₃**), 136.0 (**C₁₀**), 134.2 (C_q, **C₁₄**), 129.8 (**C₄**), 129.5 (2x**C₁₂**), 127.7 (**C₁₃**), 126.4 (**C₁₈**), 125.9 (**C₁₇**), 123.7 (2x**C₁₁**), 122.0 (**C₁₅**), 117.4 (C_q, **C₈**), 37.3 (**C₉**).

IR ν (cm⁻¹): 3095, 3061, 2947, 1596, 1510, 1460, 1413, 1282, 1211, 1188, 1038, 1013, 1001, 951, 870, 793, 779.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₅H₁₃N₄S]⁺ 281.0855; found 281.0858.

1-Methyl-6-phenyl-3-(pyridin-4-yl)-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole (15j)



Chemical Formula: C₁₆H₁₃N₅
Molecular Weight: 275.31 g/mole

Prepared as described in the general procedure **G** (3-bromo-1-methyl-6-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[3,4-*c*]pyrazole **14a**: 100 mg, 0.36 mmol; 4-pyridinylboronic acid: 67 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq.; Cs₂CO₃: 153 mg, 0.47 mmol, 1.3 eq.; Pd(PPh₃)₄: 5.5 mg, 0.004 mmol, 1.25 mol%).

Yield: 78% (78 mg). Beige solid.

Column chromatography eluents: PE/AcOEt = 1/9.

R_f: 0.21 (1/9 PE/EtOAc).

M.p.: 158 – 159 °C.

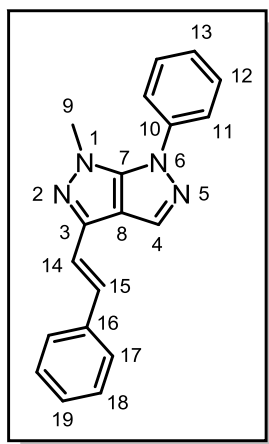
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.68 (br s, 2H, 2xH₁₆), 7.84 (s, 1H, H₄), 7.75 (br s, 2H, 2xH₁₅), 7.58 – 7.47 (overlapped peaks, d and dd, 4H, 2xH₁₁, 2xH₁₂), 7.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₁₃), 3.86 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 150.3 (2xC₁₆), 149.3 (C_q, C₇), 139.8 (C₃), 138.1 (C₁₀), 136.7 (C₁₄), 129.6 (2xC₁₂), 129.5 (C₄), 128.0 (C₁₃), 123.8 (2xC₁₁), 120.3 (2xC₁₅), 117.5 (C_q, C₈), 37.7 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3034, 2925, 1609, 1594, 1556, 1506, 1432, 1407, 1388, 1323, 1291, 1204, 1094, 1019, 1002, 992, 917, 826.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₆H₁₄N₅]⁺ 276.1243; found 276.1244.

(E)-1-Methyl-6-phenyl-3-styryl-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole (15k)



Chemical Formula: C₁₉H₁₆N₄
Molecular Weight: 300.37 g/mole

Prepared as described in the general procedure **G** (3-bromo-1-methyl-6-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[3,4-*c*]pyrazole **14a**: 100 mg, 0.36 mmoles; *trans*-2-phenylvinylboronic acid: 81 mg, 0.54 mmoles, 1.5 eq.; Cs₂CO₃: 153 mg, 0.47 mmoles, 1.3 eq.; Pd(PPh₃)₄: 5.5 mg, 0.004 mmoles, 1.25 mol%).

Yield: 64% (70 mg). Light brown solid.

Column chromatography eluents: PE/AcOEt = 8/2.

R_f: 0.5 (8/2 PE/EtOAc).

M.p.: 140 – 141 °C.

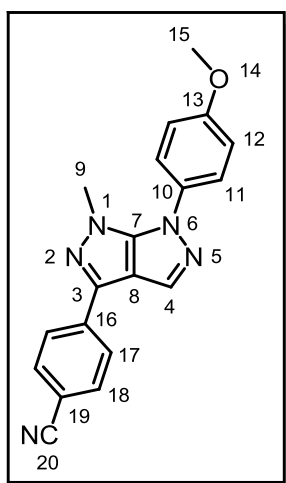
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.84 (s, 1H, **H₄**), 7.60 – 7.47 (overlapped peak, d and dd and d, 6H, 2x**H₁₇**, 2x**H₁₈**, 2x**H₁₁**), 7.37 (q, *J* = 7.8 Hz, 3H, 2x**H₁₂**, **H₁₉**), 7.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, **H₁₃**), 7.18 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H, **H₁₄** or **H₁₅**), 7.14 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H, **H₁₅** or **H₁₄**), 3.79 (s, 3H, **H₉**).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 149.0 (C_q, **C₇**), 139.9 (C_q, **C₃**), 138.3 (**C₁₀**), 136.7 (**C₁₆**), 132.8 (**C₁₄**), 130.0 (**C₄**), 129.5 (2x**C₁₁**), 128.8 (2x**C₁₂**), 128.1 (**C₁₉**), 127.7 (**C₁₃**), 126.6 (2x**C₁₇** or 2x**C₁₈**), 123.7 (2x**C₁₈** or 2x **C₁₇**), 120.2 (**C₁₅**), 116.6 (C_q, **C₈**), 37.3 (**C₉**).

IR ν (cm⁻¹): 3100, 3061, 3030, 2946, 1591, 1580, 1505, 1494, 1429, 1304, 1261, 1201, 1046, 1013, 1001, 989, 961, 906, 874, 852, 744.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₉H₁₇N₄]⁺ 301.1447; found 301.1449.

4-(6-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-pyrazolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)benzonitrile (15l)



Chemical Formula: C₁₈H₁₃N₅
Molecular Weight: 299.34 g/mole

Prepared as described in the general procedure **G** (3-bromo-6-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1,6-dihydropyrazolo[3,4-c]pyrazole **14c**: 100 mg, 0.32 mmoles; 4-cyanophenylboronic acid: 72 mg, 0.48 mmoles, 1.5 eq.; Cs₂CO₃: 138 mg, 0.42 mmoles, 1.3 eq.; Pd(PPh₃)₄: 5 mg, 0.004 mmoles, 1.25 mol%).

Yield: 75% (81 mg). Colorless solid.

Column chromatography eluents: PE/AcOEt = 7/3.

R_f: 0.5 (5/5 PE/EtOAc).

M.p.: 186 – 187 °C.

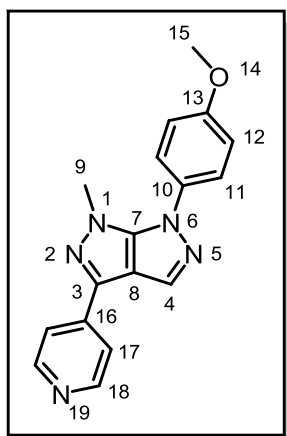
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xH₁₈), 7.81 (s, 1H, H₄), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xH₁₇), 7.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2xH₁₁), 7.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2xH₁₂), 3.88 (s, 3H, H₁₅), 3.83 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 159.6 (C₁₃), 149.7 (C_q, C₇), 137.3 (C_q, C₃), 137.1 (C₁₀), 132.7 (2xC₁₇), 131.1 (C₁₆), 129.1 (C₄), 126.4 (2xC₁₈), 126.0 (2xC₁₁), 119.0 (CN, C₂₀), 116.9 (C_q, C₈), 114.7 (2xC₁₂), 111.3 (C₁₉), 55.7 (C₁₅), 37.3 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3105, 3082, 3012, 2942, 2842, 2221, 1610, 1593, 1580, 1517, 1439, 1299, 1253, 1203, 1110, 1086, 1045, 1017, 989, 910, 841, 826.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₉H₁₆N₅O]⁺ 330.1349; found 330.1353.

6-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-3-(pyridin-4-yl)-pyrazolo[3,4-c]pyrazole (15m)



Chemical Formula: C₁₇H₁₅N₅O
Molecular Weight: 305.34 g/mole

Prepared as described in the general procedure **G** (3-bromo-6-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1,6-dihydropyrazolo[3,4-c]pyrazole **14c**: 100 mg, 0.32 mmol; 4-pyridinylboronic acid: 61 mg, 0.48 mmoles, 1.5 eq.; Cs₂CO₃: 138 mg, 0.42 mmoles, 1.3 eq.; Pd(PPh₃)₄: 5 mg, 0.004 mmoles, 1.25 mol%).

Yield: 76% (76 mg). Colorless solid.

Column chromatography eluents: DCM/AcOEt = 5/5.

R_f: 0.1 (2/8 PE/EtOAc).

M.p.: 198 – 199 °C.

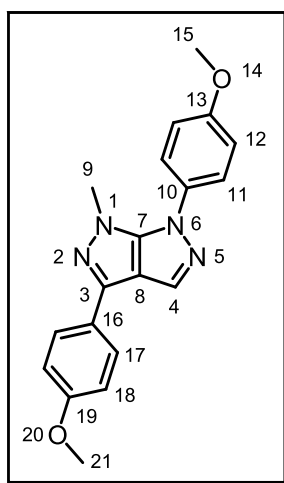
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.68 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, 2xH₁₈), 7.83 (s, 1H, H₄), 7.76 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, 2xH₁₇), 7.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2xH₁₁), 7.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2xH₁₂), 3.88 (s, 3H, H₁₅), 3.83 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 159.6 (C₁₃), 150.5 (2xC₁₈), 149.7 (C_q, C₇), 140.0 (C_q, C₃), 136.7 (C₁₀), 131.1 (C₁₆), 129.1 (C₄), 126.0 (2xC₁₁), 120.3 (2xC₁₇), 117.0 (C_q, C₈), 114.7 (2xC₁₂), 55.7 (C₁₅), 37.3 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3067, 2951, 2847, 1593, 1556, 1518, 1455, 1438, 1409, 1298, 1255, 1208, 1166, 1108, 1094, 1017, 991, 917, 821.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₇H₁₆N₅O]⁺ 306.1349; found 306.1349.

3,6-Bis(4-methoxyphenyl)-1-methyl-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole (15n)



Chemical Formula: C₁₉H₁₈N₄O₂
Molecular Weight: 334.38 g/mole

Prepared as described in the general procedure **G** (3-bromo-6-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1,6-dihydropyrazolo[3,4-*c*]pyrazole **14c**: 100 mg, 0.32 mmoles; 4-methoxyphenylboronic acid: 75 mg, 0.48 mmoles, 1.5 eq.; Cs₂CO₃: 138 mg, 0.42 mmoles, 1.3 eq.; Pd(PPh₃)₄: 5 mg, 0.004 mmoles, 1.25 mol%).

Yield: 80% (88 mg). Colorless solid.

Column chromatography eluent: DCM.

R_f: 0.4 (5/5 PE/EtOAc).

M.p.: 212 – 213 °C.

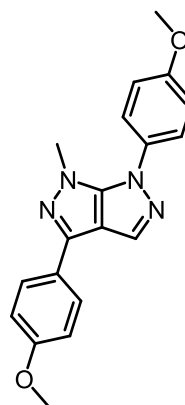
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2xH₁₇), 7.78 (s, 1H, H₄), 7.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2xH₁₁), 7.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2xH₁₂), 6.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2xH₁₈), 3.87 (s, 3H, H₁₅ or H₂₁), 3.85 (s, 3H, H₂₁ or H₁₅), 3.78 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 160.1 (C₁₃ or C₁₉), 159.6 (C₁₉ or C₁₃), 150.0 (C_q, C₇), 139.8 (C_q, C₃), 131.8 (C₁₀), 129.9 (C₄), 127.7 (2xC₁₇), 126.1 (2xC₁₁), 125.8 (C₁₆), 116.9 (C_q, C₈), 114.9 (2xC₁₂), 114.6 (2xC₁₈), 56.0 (C₁₅ or C₂₁), 55.7 (C₂₁ or C₁₅), 37.2 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3105, 3002, 2974, 2941, 1840, 1596, 1537, 1513, 1500, 1452, 1438, 1302, 1244, 1168, 1106, 1043, 1024, 1013, 907, 839, 824.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₉H₁₉N₄O₂]⁺ 335.1502; found 335.1505.

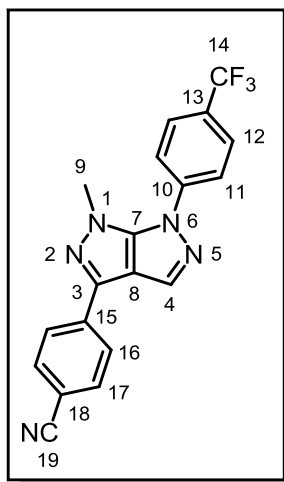
R-X : Crystals suitable for single crystal X-ray diffraction were obtained from a concentrated dissolution in acetonitrile.



Crystal data and structure refinement for compound **15n**

Identification code	444	
Empirical formula	$C_{19}H_{18}N_4O_2$	
Formula weight	334.37	
Temperature	296(2) K	
Radiation type, wavelength	71.073 pm	
Crystal system, space group	Monoclinic, $P 2_1/c$	
Unit cell dimensions	$a = 7.3904(8) \text{ \AA}$ $b = 19.8941(14) \text{ \AA}$ $c = 11.3675(11) \text{ \AA}$	alpha = 90 deg. beta = 90.409(9) deg. gamma = 90 deg.
Cell volume	$1.6713(3) \text{ nm}^3$	
Z, Calculated density	4, 1.329 mg/m^3	
Absorption coefficient	0.089 mm^{-1}	
F(000)	704	
Crystal size	0.36 x 0.07 x 0.04 mm	
Theta range for data collection	3.434 to 26.368 deg.	
Limiting indices	$-8 \leq h \leq 9$, $-24 \leq k \leq 24$, $-11 \leq l \leq 14$	
Reflections collected / unique	11250 / 3408 [R(int) = 0.0938]	
Completeness to theta = 25.242	99.8 %	
Absorption correction	multi-scan	
Refinement method	Full-matrix least-squares techniques on F^2	
Data / restraints / parameters	3408 / 0 / 229	
Goodness-of-fit on F^2	0.974	
Final R indices [$F_o > 4\sigma(F_o)$]	R1 = 0.0603, wR2 = 0.1233	
R indices (all data)	R1 = 0.1309, wR2 = 0.1584	
Largest diff. peak and hole	0.044 and $-0.179 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$	

**4-(1-Methyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-pyrazolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)benzonitrile
(15o)**



Chemical Formula: C₁₉H₁₂F₃N₅
Molecular Weight: 367.34 g/mole

Prepared as described in the general procedure **G** (3-bromo-1-methyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,6-dihydropyrazolo[3,4-c]pyrazole **14e**: 100 mg, 0.28 mmoles; 4-cyanophenylboronic acid: 64 mg, 0.43 mmoles, 1.5 eq.; Cs₂CO₃: 123 mg, 0.37 mmoles, 1.3 eq.; Pd(PPh₃)₄: 4.5 mg, 0.003 mmoles, 1.25 mol%).

Yield: 68% (73 mg). Colorless solid.

Column chromatography eluents: PE/AcOEt = 9/1.

R_f: 0.1 (9/1 PE/EtOAc).

M.p.: 226 – 227 °C.

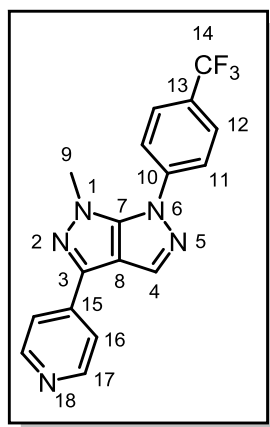
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xH₁₇), 7.88 (s, 1H, H₄), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2xH₁₂), 7.76 – 7.69 (m, 4H, 2xH₁₆, 2xH₁₁), 3.96 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 149.2 (C_q, C₇), 141.0 (C_q, C₃), 137.7 (C₁₀), 136.6 (C₁₅), 132.7 (2xC₁₁), 130.7 (C₄), 129.7 (q, ²*J*_{C-F} = 33.1 Hz, C₁₃), 126.9 (q, ³*J*_{C-F} = 3.7 Hz, 2xC₁₂), 126.5 (2xC₁₇), 123.8 (d, ¹*J*_{C-F} = 272.2 Hz, CF₃, C₁₄), 123.3 (2xC₁₆), 118.9 (CN, C₁₉), 118.0 (C_q, C₈), 111.7 (C₁₈), 38.2 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3343, 2923, 1852, 2225, 1616, 1579, 1522, 1541, 1421, 1384, 1315, 1168, 1103, 1038, 1013, 989, 955, 909, 839.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₉H₁₃F₃N₅]⁺ 368.1117; found 368.1116.

1-Methyl-3-(pyridin-4-yl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-pyrazolo[3,4-c]pyrazole (15p)



Chemical Formula: C₁₇H₁₂F₃N₅
Molecular Weight: 343.31 g/mole

Prepared as described in the general procedure **G** (3-bromo-1-methyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,6-dihydropyrazolo[3,4-c]pyrazole **14e**: 100 mg, 0.28 mmoles; 4-pyridinylboronic acid: 54 mg, 0.43 mmoles, 1.5 eq.; Cs₂CO₃: 123 mg, 0.37 mmoles, 1.3 eq.; Pd(PPh₃)₄: 4.5 mg, 0.003 mmoles, 1.25 mol%).

Yield: 79% (79 mg). Colorless solid.

Column chromatography eluents: PE/AcOEt = 5/5.

R_f: 0.1 (9/1 PE/EtOAc).

M.p.: 196 – 197 °C.

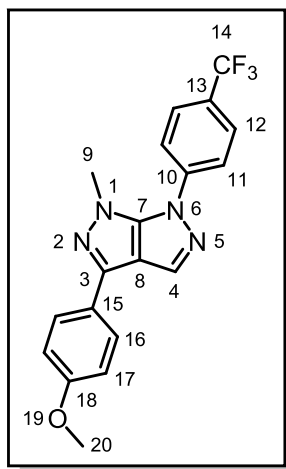
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.69 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, 2xH₁₇), 7.90 (s, 1H, H₄), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xH₁₂), 7.76 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, 2xH₁₆), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xH₁₁), 3.96 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 150.5 (2xC₁₇), 149.2 (C_q, C₇), 141.0 (C_q, C₃), 139.5 (C₁₀), 137.2 (C₁₅), 130.7 (C₄), 129.7 (q, ²*J*_{C-F} = 33.1 Hz, C₁₃), 127.0 (q, ³*J*_{C-F} = 3.7 Hz, 2xC₁₂), 123.8 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.2 Hz, CF₃, C₁₄), 123.3 (2xC₁₁), 120.3 (2xC₁₆), 118.2 (C_q, C₈), 38.2 (C₉).

IR ν (cm⁻¹): 3067, 2952, 1614, 1581, 1556, 1526, 1420, 1324, 1219, 1184, 1113, 1094, 1016, 992, 917, 846, 739.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₇H₁₃F₃N₅]⁺ 344.1117; found 344.1118.

**3-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole
(15q)**



Chemical Formula: C₁₉H₁₅F₃N₄O
Molecular Weight: 372.35 g/mole

Prepared as described in the general procedure **G** (3-bromo-1-methyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,6-dihydropyrazolo[3,4-*c*]pyrazole **14e**: 100 mg, 0.28 mmoles; 4-methoxyphenylboronic acid: 67 mg, 0.43 mmoles, 1.5 eq.; Cs₂CO₃: 123 mg, 0.37 mmoles, 1.3 eq.; Pd(PPh₃)₄: 4.5 mg, 0.003 mmoles, 1.25 mol%).

Yield: 94% (102 mg). Colorless solid.

Column chromatography eluents: PE/AcOEt = 9/1.

R_f: 0.5 (8/2 PE/EtOAc).

M.p.: 205 – 206 °C.

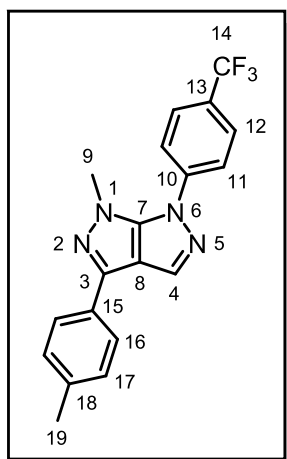
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.88 – 7.77 (overlapped peaks, s and d and d, 5H, **H**₄, 2x**H**₁₆, 2x**H**₁₂), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2x**H**₁₁), 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2x**H**₁₇), 3.91 (s, 3H, **H**₉), 3.86 (s, 3H, **H**₂₀).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 160.0 (**C**₁₈), 149.2 (**C**_q, **C**₇), 141.4 (**C**_q, **C**₃), 140.0 (**C**₁₀), 131.4 (**C**₄), 129.3 (q, ²*J*_{C-F} = 33.1 Hz, **C**₁₃), 127.5 (2x**C**₁₆), 126.8 (q, ³*J*_{C-F} = 3.7 Hz, 2x**C**₁₂), 125.0 (**C**₁₅), 123.0 (2x**C**₁₁), 121.2 (d, ¹*J*_{C-F} = 272.1 Hz, CF₃, **C**₁₄), 117.8 (**C**_q, **C**₈), 114.4 (2x**C**₁₇), 55.4 (**C**₂₀), 37.8 (**C**₉).

IR ν (cm⁻¹): 3338, 3057, 2937, 2845, 1596, 1614, 1540, 1425, 1323, 1251, 1107, 1088, 1031, 1007, 858, 832, 721, 715.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₉H₁₆F₃N₄O]⁺ 373.1270; found 373.1268.

1-Methyl-3-(*p*-tolyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-pyrazolo[3,4-*c*]pyrazole (15r)



Chemical Formula: C₁₉H₁₅F₃N₄
Molecular Weight: 356.35 g/mole

Prepared as described in the general procedure **G** (3-bromo-1-methyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,6-dihydropyrazolo[3,4-*c*]pyrazole **14e**: 100 mg, 0.28 mmoles; 4-methylphenylboronic acid: 60 mg, 0.43 mmoles, 1.5 eq.; Cs₂CO₃: 123 mg, 0.37 mmoles, 1.3 eq.; Pd(PPh₃)₄: 4.5 mg, 0.003 mmoles, 1.25 mol%).

Yield: 86% (89 mg). Colorless solid.

Column chromatography eluents: PE/AcOEt = 9/1.

R_f: 0.7 (8/2 PE/EtOAc).

M.p.: 204 – 205 °C.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.87 (s, 1H, **H**₄), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H, 2x**H**₁₆, 2x**H**₁₂), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2x**H**₁₁), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2x**H**₁₇), 3.92 (s, 3H, **H**₉), 2.40 (s, 3H, **H**₁₉).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 149.2 (C_q, **C**₇), 141.4 (C_q, **C**₃), 140.2 (**C**₁₀), 138.6 (**C**₁₅), 131.4 (**C**₄), 129.6 (2x**C**₁₇), 129.5 (**C**₁₈), 129.3 (q, ²*J*_{C-F} = 33.0 Hz, **C**₁₃), 126.9 (q, ³*J*_{C-F} = 3.7 Hz, 2x**C**₁₂), 126.1 (2x**C**₁₆), 123.9 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.1 Hz, CF₃, **C**₁₄), 123.1 (2x**C**₁₁), 118.0 (C_q, **C**₈), 37.9 (**C**₁₉), 21.5 (**C**₉).

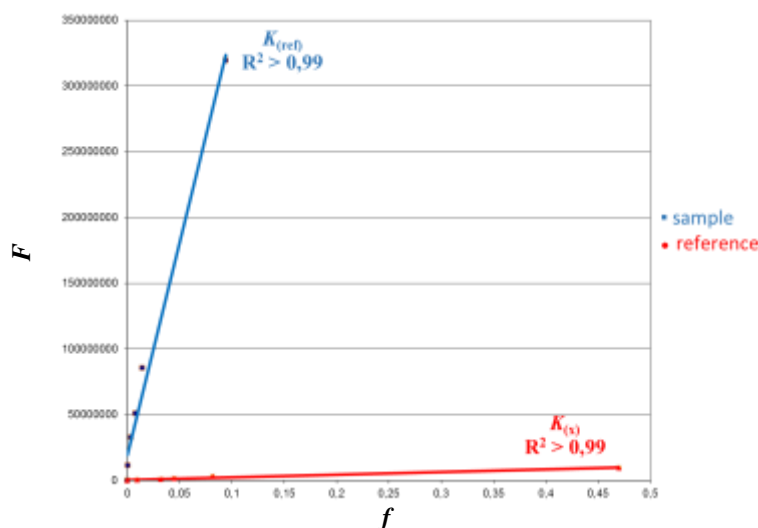
IR ν (cm⁻¹): 2926, 1614, 1594, 1582, 1522, 1504, 1424, 1317, 1162, 1110, 1085, 1066, 1039, 1014, 990, 965, 952, 909, 842, 825, 737.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₉H₁₆F₃N₄]⁺ 435.0426; found 435.0424.

IV. Compounds of part III

For the quantum yield determination, the comparative method was used.¹⁶¹ The equation allowing the calculation of this parameter's value and the graphic representation of the emission band depending on the absorption intensity are here-by presented.

$$\phi_{(x)} = \phi_{(ref)} \cdot \frac{K_{(x)}}{K_{(ref)}} \cdot \frac{n_{(x)}^2}{n_{(ref)}^2}$$



$\Phi_{(x)}$ = quantum yield of the sample submitted to the analysis

$\Phi_{(ref)}$ = quantum yield of the reference

$K_{(x)}$ = slope value obtained by plotting the fluorescence area $F_{(x)}$ depending on the absorption intensity of the sample $f_{(x)}$.

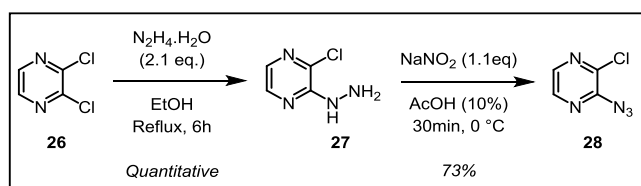
$K_{(ref)}$ = slope value obtained by plotting the fluorescence area $F_{(ref)}$ depending on the absorption intensity of the reference $f_{(ref)}$.

$n_{(x)}$ = refractive index of the solvent used for the sample analysis

$n_{(ref)}$ = refractive index of the solvent used for the reference

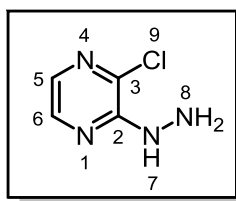
IV. A. Products described in the literature

Starting from commercial reagent **24**, the syntheses of compounds **25** and **26** are well established by the work of our group,^{93, 184} data presented below the herein reaction scheme.



¹⁸⁴ C. Nyffenegger, E. Pasquinet, F. Suzenet, D. Poullain, G. Guillaumet, *Synlett* **2009**, 8, 1318-1320.

2-Chloro-3-hydrazinylpyrazine (27)



Chemical Formula: C₄H₅ClN₄
Molecular Weight: 144,56 g/mole

Procedure

In a flask containing a solution of 2,3-dichloropyrazine **24** (10.0 g, 65.8 mmol, 1.0 eq.) and ethanol (400 mL), hydrazine monohydrate (6.84 mL, 138.2 mmol, 2.1 eq.) is introduced dropwise. The reaction medium is left under stirring at reflux for 6 h. In order to consume the remaining quantity of **24**, an additional quantity of hydrazine (1.71 mL, 34.6 mmol, 0.25 eq) is added. After one hour under reflux and then return to ambient temperature, the reaction medium is concentrated. The obtained crystalline solid is taken in a minimum volume of diethylene ether and afterwards filtered on Milli-Pore to yield the desired product.

Analytical data

Yield: Quantitative (14.9 g). Pale-yellow solid.

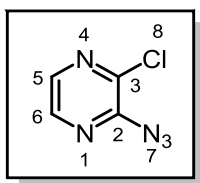
¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.03 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, **H₆**), 7.69 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, **H₅**), 6.45 (s, 1H, **H₇**), 3.97 (s, 2H, **H₈**).

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, **H₆**), 7.58 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, **H₅**).

¹³C NMR (101 MHz, MeOD): δ 154.3 (C_q, **C₂**), 141.9 (C₆), 134.8 (C₅), 131.9 (C_q, **C₃**).

MS (IC⁺): (m/z) [M+H]⁺ 145.

2-Azido-3-chloropyrazine (28)



Chemical Formula: $C_4H_2ClN_5$
Molecular Weight: 155,55 g/mole

Procedure

The 2-chloro-3-hydrazinylpyrazine **25** (5 g, 27.6 mmols, 1.0 eq.) is solubilized in an aqueous 10% solution of acetic acid (100 mL). The reaction medium is cooled to 0 °C and then a solution of sodium nitrite (2.1 g, 30 mmols, 1.1 eq.) in distilled water (7 mL) is added dropwise. After 30 minutes of stirring at 0 °C, the reaction medium is extracted twice with ethyl acetate. The organic phases are collected, neutralized with a 5% solution of K_2CO_3 , washed with a saturated solution of NaCl, dried on $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude residue is afterwards purified by silica gel column chromatography (dichloromethane: 100%) in order to obtain compound **26**.

Analytical data

Yield: 73% (3.12 g). Pale-yellow powder.

1H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.75 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, **H₆**), 8.13 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, **H₅**).

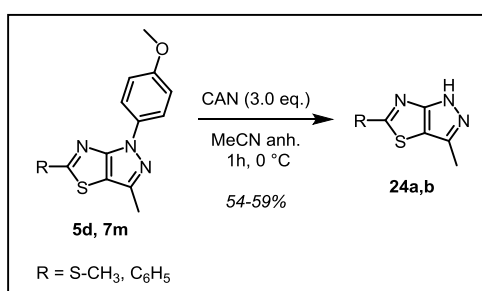
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 144.4 (**C₆**), 134.1 (**C₅**), 118.3 (**C₄**, **C₃**).

MS (IC⁺): (m/z) $[M+H]^+$ 156.

IV. B. General protocols for the synthesis of the molecules of part III

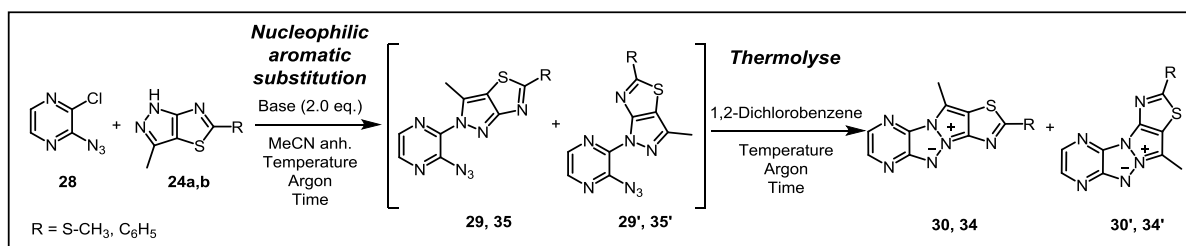
General protocol H: *N*-1 pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles deprotection

To a stirred solution of 1-(4-methoxyphenyl) substituted pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles in acetonitrile an aqueous solution of ceric ammonium nitrate (3.0 eq.) was added. The reaction mixture was cooled to 0 °C and left under stirring for one hour. Extraction with DCM was followed by drying of the collected organic layers on MgSO₄. The obtained crude mixture was purified by silica gel column chromatography using appropriate solvents to yield the desired unprotected heterobicycle.



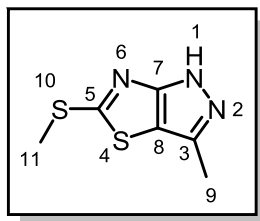
General protocol I: Nucleophilic aromatic substitution and thermolyse

In a round bottom flask and under inert atmosphere one equivalent of nucleophile is solubilized in anhydrous acetonitrile. Two equivalents of base are then added. After 10 minutes under stirring at room temperature, the halogen partner is introduced portionwise. After one hour, the reaction mixture is concentrated in vacuo. Under argon, 1,2-dichlorobenzene is subsequently added. Under appropriate heating, the reaction mixture is TLC monitored. Upon complete conversion of the intermediates, the solvent is removed by filtration on silica gel using petroleum ether. The crude obtained is afterwards purified by silica gel column chromatography using appropriate solvents.



IV. C. Synthesis and characterization of compounds 24 – 34

3-Methyl-5-(methylthio)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole (24a)



Chemical Formula: C₆H₇N₃S₂
Molecular Weight: 185.26 g/mole

Prepared as described in the general procedure **H** (1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-5-(methylthio)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole **5d**: 100 mg, 0.34 mmol; ammonium cerium (IV) nitrate: 565 mg, 1.03 mmol; acetonitrile: 5 mL; water: 2.5 mL).

Yield: 54% (35 mg). Light brown solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 5/5.

R_f: 0.3 (5/5 PE/EtOAc).

M.p.: 171 – 172 °C.

¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*): δ 12.15 (br, 1H, **H₁**), 2.77 (s, 3H, **H₁₁**), 2.49 (s, 3H, **H₉**).

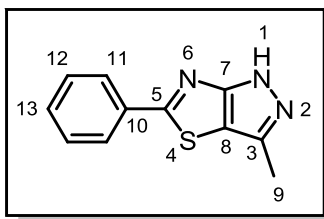
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 172.5 (C_q, **C₅**), 109.6 (C_q, **C₃**), 15.0 (**C₁₁**), 10.9 (**C₉**)

Note: Quaternary carbon atoms **C₇** and **C₈** were not observed despite longer experiences, probably due to the hindrance of the nearby heteroatoms.

IR ν (cm⁻¹): 3176, 3107, 2919, 2858, 1586, 1438, 1397, 1287, 1072, 957, 805.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₆H₈N₃S₂]⁺ 186.0154; found 186.0154.

3-Methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole (24b)



Chemical Formula: C₁₁H₉N₃S
Molecular Weight: 215.27 g/mole

Prepared as described in the general procedure **H** (1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole **7m**: 1.11 g, 3.46 mmoles; ammonium cerium (IV) nitrate: 5.7 g, 10.39 mmoles; acetonitrile: 54 mL; water: 27 mL).

Yield: 59% (440 mg). Light brown solid.

Column chromatography eluents: PE/EtOAc = 5/5.

R_f: 0.2 (8/2 PE/EtOAc).

M.p.: 172 – 173 °C.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 11.27 (br s, 1H, **H**₁), 8.07 – 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2x**H**₁₁), 7.53 – 7.42 (overlapped peaks, t and t, 3H, 2x**H**₁₂, **H**₁₃), 2.59 (s, 3H, **H**₉).

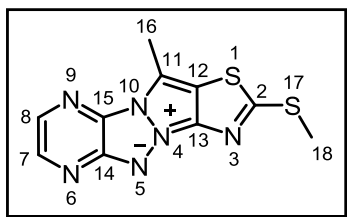
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 174.5 (C_q, **C**₅), 134.2 (C_q, **C**₁₀), 131.1 (**C**₁₃), 129.1 (2x**C**₁₂), 127.1 (2x**C**₁₁), 111.6 (**C**₃), 13.0 (**C**₉).

Note: Quaternary carbon atoms **C**₇ and **C**₈ were not observed despite longer experiences, probably due to the hindrance of the nearby heteroatoms.

IR ν (cm⁻¹): 3196, 3111, 2849, 2775, 1601, 1451, 1299, 1243, 1176, 1087, 944, 816, 759.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₁H₁₀N₃S]⁺ 216.0589; found 186,0588.

11-Methyl-2-(methylthio)thiazolo[4'',5'':3',4']pyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyrazin-4-ium-5-ide (30)



Chemical Formula: C₁₀H₈N₆S₂
Molecular Weight: 276.34 g/mole

Prepared as described in the general procedure **I** (3-methyl-5-(methylthio)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole **24a**: 100 mg, 0.54 mmol; 2-azido-chloropyrazine **28**: 84 mg, 0.54 mmol; NaH 60wt%: 26 mg, 1.08 mmol). Reaction conditions: 165 °C for 2 hours.

Yield: 28% (42 mg). Orange solid.

Column chromatography eluents: Toluene/Acetone = 95/5.

R_f: 0.4 (9/1 DCM/EtOAc).

M.p.: 208 – 209 °C.

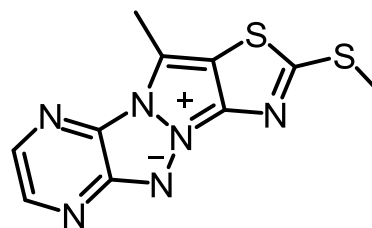
¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.39 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, **H₇** or **H₈**), 7.83 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, **H₈** or **H₇**), 3.01 (s, 3H, **H₁₈**), 2.88 (s, 3H, **H₁₆**).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 174.3 (C_q, **C₂**), 152.2 (C_q, **C₁₃**), 142.9 (**C₈** or **C₇**), 138.2 (C_q, **C₁₄** or **C₁₅**), 130.8 (C_q, **C₁₅** or **C₁₄**), 129.4 (**C₇** or **C₈**), 116.1 (C_q, **C₁₁**), 114.6 (C_q, **C₁₂**), 16.6 (**C₁₈**), 11.4 (**C₁₆**).

IR ν (cm⁻¹): 2913, 1599, 1469, 1455, 1335, 1303, 1222, 1153, 1003, 960, 938, 905, 829, 601

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₀H₉N₆S₂]⁺ 277.0324; found 277.0322.

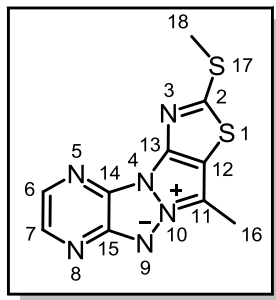
R-X: Crystals suitable for single crystal X-ray diffraction were obtained from a concentrated dissolution in acetone.



Crystal data and structure refinement for compound **30**

Identification code	cu_v732	
Empirical formula	C ₁₀ H ₈ N ₆ S ₂	
Formula weight	276.34	
Temperature	100 (1) K	
Radiation type, wavelength	CuK α , 1.54178 Å	
Crystal system, space group	Monoclinic, <i>P</i> 2 ₁ /c	
Unit cell dimensions	a = 3.8246(12) Å b = 15.810(5) Å c = 18.187(7) Å	alpha = 90 deg. beta = 95.965(19) deg. gamma = 90 deg.
Cell volume	1093.7(7) Å ³	
Z, Calculated density	4, 1.678 mg/m ³	
Absorption coefficient	4.345 mm ⁻¹	
F(000)	568	
Crystal size	0.18 x 0.04 x 0.03 mm	
Theta range for data collection	3.713 to 70.043 deg.	
Limiting indices	-4 ≤ h ≤ 4, -19 ≤ k ≤ 19, -22 ≤ l ≤ 22	
Reflections collected / unique	19245 / 2075 [R(int) = 0.0469]	
Completeness to theta = 70.04	98.8 %	
Absorption correction	multi-scan	
Refinement method	Full-matrix least-squares techniques	
Data / restraints / parameters	2075 / 0 / 165	
Goodness-of-fit on F ²	1.115	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0349, wR2 = 0.0875	
R indices (all data)	R1 = 0.0366, wR2 = 0.0887	
Largest diff. peak and hole	0.470 and -0.254 e ⁻ Å ⁻³	
CCDC deposition number	-	

11-Methyl-2-(methylthio)thiazolo[5'',4':4',5']pyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyrazin-10-ium-9-ide (30')



Chemical Formula: C₁₀H₈N₆S₂
Molecular Weight: 276.34 g/mole

Prepared as described in the general procedure **I** (3-methyl-5-(methylthio)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole **24a**: 100 mg, 0.54 mmoles; 2-azido-chloropyrazine **28**: 84 mg, 0.54 mmoles; NaH 60wt%: 26 mg, 1.08 mmoles). Reaction conditions: 165 °C for 2 hours.

Yield: 31% (47 mg). Light brown solid.

Column chromatography eluents: Toluene/Acetone = 95/5.

R_f: 0.3 (9/1 DCM/EtOAc).

M.p.: 208 – 209 °C.

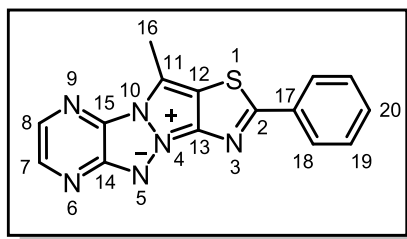
¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, **H₇** or **H₆**), 7.91 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, **H₆** or **H₇**), 2.88 (s, 3H, **H₁₈**), 2.80 (s, 3H, **H₁₆**).

¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*): δ 171.6 (C_q, **C₂**), 151.8 (C_q, **C₁₃**), 142.1 (**C₆** or **C₇**), 139.7 (C_q, **C₁₅** or **C₁₄**), 130.6 (C_q, **C₁₄** or **C₁₅**), 129.5 (**C₇** or **C₆**), 115.1 (C_q, **C₁₁**), 112.2 (C_q, **C₁₂**), 16.9 (**C₁₈**), 10.8 (**C₁₆**).

IR ν (cm⁻¹): 2913, 1599, 1469, 1455, 1335, 1303, 1222, 1153, 1003, 960, 938, 905, 829.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₀H₉N₆S₂]⁺ 277.0324; found 277.0322.

11-Methyl-2-phenylthiazolo[4'',5'':3',4']pyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-4-ium-5-ide (34)



Chemical Formula: C₁₅H₁₀N₆S
Molecular Weight: 306.35 g/mole

Prepared as described in the general procedure **I** (3-methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole **24b**: 100 mg, 0.46 mmoles; 2-azido-chloropyrazine **28**: 145 mg, 0.93 mmoles; NaH 60 wt%: 37 mg, 0.93 mmoles). Reaction conditions: 135 °C for 2 hours.

Yield: 29% (46 mg). Bright red-orange solid.

Column chromatography eluents: Toluene/Acetone = 95/5.

R_f: 0.5 (7/3 DCM/EtOAc).

M.p.: Decomposition (249 – 250 °C).

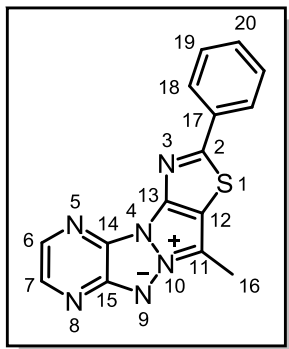
¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.46 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, **H₇** or **H₈**), 8.13 – 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2x**H₁₈**), 7.91 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, **H₈** or **H₇**), 7.59 – 7.46 (overlapped peaks, t and t, 3H, 2x**H₁₉**, **H₂₀**), 3.10 (s, 3H, **H₁₆**).

¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*): δ 129.4 (**C₂₀**), 127.5 (2x**C₁₈**), 127.1 (2x**C₁₉**), 11.7 (**C₁₆**).
Note: Quaternary carbon atoms as well as **C₇** and **C₈** were not observed despite longer experiences, probably due to the hindrance of the nearby heteroatoms but also to the extremely low solubility of the compound in most deuterated solvents.

IR ν (cm⁻¹): 3056, 2918, 2851, 1603, 1516, 1498, 1433, 1367, 1334, 1150, 976, 842, 755.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₅H₁₁N₆S]⁺ 307.0760; found 307.0760.

11-Methyl-2-phenylthiazolo[5'',4'':4',5']pyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-10-ium-9-ide (34')



Chemical Formula: C₁₅H₁₀N₆S
Molecular Weight: 306.35 g/mole

Prepared as described in the general procedure **I** (3-methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole **24b**: 100 mg, 0.46 mmoles; 2-azido-chloropyrazine **28**: 145 mg, 0.93 mmoles; NaH 60 wt%: 37 mg, 0.93 mmoles). Reaction conditions: 135 °C for 2 hours.

Yield: 18% (28 mg). Dark orange solid.

Column chromatography eluents: Toluene/Acetone = 95/5.

R_f: 0.3 (7/3 DCM/EtOAc).

M.p.: Decomposition (228 – 229 °C).

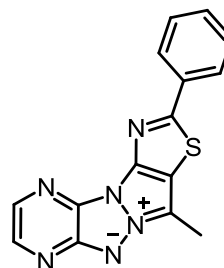
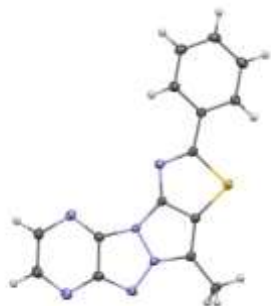
¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.39 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, **H₆** or **H₇**), 8.17 – 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2x**H₁₈**), 7.96 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, **H₇** or **H₆**), 7.57 – 7.38 (overlapped peaks, t and t, 3H, 2x**H₁₉**, **H₂₀**), 2.84 (s, 3H, **H₁₆**).

¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*): δ 170.6 (C_q, **C₂**), 151.9 (C_q, **C₁₃**), 142.2 (**C₆** or **C₇**), 141.0 (C_q, **C₁₅**), 133.1 (C_q, **C₁₇**), 131.4 (**C₂₀**), 131.0 (C_q, **C₁₄**), 130.1 (**C₇** or **C₆**), 129.2 (2x**C₁₉**), 126.9 (2x**C₁₈**), 116.0 (C_q, **C₁₁**), 112.3 (C_q, **C₁₂**), 11.0 (**C₁₆**).

IR ν (cm⁻¹): 3055, 2919, 2850, 1585, 1537, 1463, 1332, 1206, 1186, 1125, 960, 820, 766.

HRMS (ESI): (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for [C₁₅H₁₁N₆S]⁺ 307.0760; found 307.0762.

R-X : Crystals suitable for single crystal X-ray diffraction were obtained from a concentrated dissolution in toluene.



Crystal data and structure refinement for compound **34**

Identification code	mo_v752	
Empirical formula	C ₁₅ H ₁₀ N ₆ S	
Formula weight	306.35	
Temperature	100 (1) K	
Radiation type, wavelength	MoK α , 0.71073 Å	
Crystal system, space group	Monoclinic, <i>P</i> 2 ₁ /n	
Unit cell dimensions	a = 11.3968(8) Å b = 7.5333(5) Å c = 16.5241(11) Å	alpha = 90 deg. beta = 108.540(2) deg. gamma = 90 deg.
Cell volume	1345.06(16) Å ³	
Z, Calculated density	4, 1.513 mg/m ³	
Absorption coefficient	0.246 mm ⁻¹	
F(000)	632	
Crystal size	0.14 x 0.12 x 0.09 mm	
Theta range for data collection	2.600 to 31.063 deg.	
Limiting indices	-16 ≤ h ≤ 16, -10 ≤ k ≤ 10, -24 ≤ l ≤ 24	
Reflections collected / unique	9864 / 4300 [R(int) = 0.0503]	
Completeness to theta = 31.06	100 %	
Absorption correction	multi-scan	
Refinement method	Full-matrix least-squares techniques	
Data / restraints / parameters	4300 / 0 / 200	
Goodness-of-fit on F ²	1.060	
Final R indices [Fo > 4σ(Fo)]	R1 = 0.0349, wR2 = 0.0966	
R indices (all data)	R1 = 0.0503, wR2 = 0.0915	
Largest diff. peak and hole	0.439 and -0.290 e ⁻ Å ⁻³	
CCDC deposition number	-	

Bibliographie

- ¹ M. M. Müller, *Biochemistry* **2018**, *57*, 177-185; H. L. Tran, K. W. Lexa, O. Julien, T. S. Young, C. T. Walsh, M. P. Jacobson, J. A. Wells, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2541-2544; C. T. Walsh, S. J. Malcolmson, T. S. Young, *ACS Chem. Biol.* **2012**, *7*, 429-442.
- ² A. Claesson, A. Minidis, *Chem. Res. Toxicol.* **2018**, *31*, 389-411; L. D. Pennington, D. T. Moustakas, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 3552-3579; N. A. Meanwell, *Chem. Res. Toxicol.* **2016**, *29*, 564-616; D. J. St. Jean, C. Fotsch, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 6002-6020.
- ³ S. Faarasse, S. El Kazzouli, F. Suzenet, G. Guillaumet, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12847-12854; S. Faarasse, S. El Kazzouli, M. Naas, J. Jouha, F. Suzenet, G. Guillaumet, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12300-12306; A. Couhert, P. Delagrangé, D.-H. Caignard, A. Chartier, F. Suzenet, G. Guillaumet, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *109*, 268-275; M. Naas, S. El Kazzouli, E. M. Essassi, M. Bousmina, G. Guillaumet, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4320-4323.
- ⁴ R. A. Pawar, A. P. Rajput, *Indian J. Chem., Sect B* **1989**, *28*, 866-867.
- ⁵ A. P. Rajput, *Asian J. Chem.* **2004**, *16*, 1374-1380.
- ⁶ A. Arcadi, O. A. Attanasi, B. Guidi, E. Rossi, S. Santeusano, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3117-3126.
- ⁷ O. A. Attanasi, L. De Crescentini, E. Foresti, R. Galarini, S. Santeusano, F. Serra-Zanetti, *Synthesis* **1995**, 1397-1400.
- ⁸ A. Arcadi, O. A. Attanasi, L. D. Crescentini, B. Guidi, R. Galarini, S. Santeusano, E. Rossi, *Gazz. Chim. Ital.* **1997**, *127*, 609-6012.
- ⁹ M. S. Chande, P. V. R. Carvalho, *Indian J. Chem., Sect B* **2004**, *43B*, 378-384.
- ¹⁰ Z. Turgut, C. Yolacan, F. Aydogan, E. Bagdatli, N. Ocal, *Molecules* **2007**, *12*, 2151.
- ¹¹ T. Srivastava, W. Haq, S. B. Kati, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7619-7624.
- ¹² W. Kiinig, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 799-798.
- ¹³ Y. A. Ammar, Y. A. Mohamed, G. A. M. El-Hagali, A. S. A. El-Aal, M. S. A. El-Gaby, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2010**, *185*, 1386-1394.
- ¹⁴ J. A. Wiles, A. S. Phadke, M. Deshpande, A. Agarwal, D. Chen, V. R. Gadhachanda, A. Hashimoto, G. W. Pais, X. Qiuping; Wang, W. Greenlee, *WO2017035417A1* **2017**, *Chem. Abstr.* **2017**, 166, 295100.
- ¹⁵ J. A. Wiles, A. S. Phadke, M. Deshpande, A. Agarwal, D. Chen, V. R. Gadhachanda, A. Hashimoto, G. Pais, Q. Wang, X. Wang, W. Greenlee, *WO2017035409* **2017**, *Chem. Abstr.* **2017**, 166, 305166.
- ¹⁶ Z. I. Moskalenko, G. P. Shumelyak, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1974**, *10*, 813-815.
- ¹⁷ H. K. Gakhar, V. Parkash, K. Bhushan, *J. Indian Chem. Soc.* **1974**, *51*, 941-943.
- ¹⁸ S. V. Thiruvikraman, S. Seshadri, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 785-786.
- ¹⁹ E. A. A. Hafez, M. R. H. Elmoghayar, M. M. M. Ramiz, *Liebigs Ann.* **1987**, 65-67.
- ²⁰ C. B. Vicentini, A. C. Veronese, M. Guarneri, M. Manfrini, P. Giori, *Heterocycles* **1993**, *36*, 857-863.
- ²¹ A. Ganesan, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6155-6157.
- ²² B. J. D. Chande M. S., Karyekar A. S., *Indian J. Chem., Sect B* **1995**, *34B*, 985-989.
- ²³ S. M. Al-Mousawi, K. Kaul, M. A. Mohammad, M. H. Elnagdi, *J. Chem. Res. (S)* **1997**, 318-319.
- ²⁴ W. K. M. Chong, R. K. Duvadie, *WO0212250A2* **2002**, *Chem. Abstr.* **2002**, 136, 167372.
- ²⁵ M. S. Chande, A. P. Amle, *Indian J. Chem., Sect B* **2003**, *42B*, 2625-2627.
- ²⁶ M. S. Chande, P. V. R. Carvalho, *Indian J. Chem., Sect B* **2004**, *43B*, 378-384.
- ²⁷ A. R. Tunoori, Z.-C. Shi, D. S. Kimball, H. Kolb, J. Barbosa, C. A. Fink, *US2005282874A1* **2005**, *Chem. Abstr.* **2005**, 143, 387031.

- ²⁸ P. Bounaud, A. Vaino, *WO2005068473A1* **2005**, *Chem. Abstr.* **2005**, 143, 172868.
- ²⁹ P. Bounaud, S. A. Hopkins, E. A. Jefferson, M. E. Wilson, M. S. Wong, T. Kanouni, *WO2007059341A2* **2007**, *Chem. Abstr.* **2007**, 147, 9905.
- ³⁰ M. Koyioni, M. Manoli, M. J. Manolis, P. A. Koutentis, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4025-4037.
- ³¹ R. Appel, H. Janssen, M. Siray, F. Knoch, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1632-1643.
- ³² G. L'Abbé, B. D'Hooge, W. Dehaen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2379-2380.
- ³³ N. Blaquiére, J. Burch, G. Castanedo, J. A. Feng, B. Hu, S. Staben, G. Wu, P.-W. Yuen, *WO2015025025A1* **2015**, *Chem. Abstr.* **2015**, 162, 340982.
- ³⁴ Q. Wang, V. R. Gadhachanda, X. Wang, M. Deshpande, G. Pais, D. Chen, J. A. Wiles, A. Hashimoto, A. S. Phadke, A. Agarwal, *WO2017035357A1* **2017**, *Chem. Abstr.* **2017**, 166, 295099; J. A. Wiles, A. S. Phadke, M. Deshpande, A. Agarwal, D. Chen, V. R. Gadhachanda, A. Hashimoto, G. Pais, Q. Wang, X. Wang, *WO2017035353* **2017**, *Chem. Abstr.* **2017**, 166, 284182; J. A. Wiles, A. S. Phadke, M. Deshpande, A. Agarwal, D. Chen, V. R. Gadhachanda, A. Hashimoto, G. Pais, Q. Wang, X. Wang, W. Greenlee, *WO2017035349A1* **2017**, *Chem. Abstr.* **2017**, 166, 284185; J. A. Wiles, A. S. Phadke, M. Deshpande, A. Agarwal, D. Chen, V. R. Gadhachanda, A. Hashimoto, G. Pais, Q. Wang, X. Wang, W. Greenlee, *WO2017035409* **2017**, *Chem. Abstr.* **2017**, 166, 305166.
- ³⁵ J. A. Wiles, A. S. Phadke, M. Deshpande, A. Agarwal, D. Chen, V. R. Gadhachanda, A. Hashimoto, G. Pais, Q. Wang, X. Wang, *WO2017035360A1* **2017**, *Chem. Abstr.* **2017**, 166, 284183.
- ³⁶ G. Doerflinger, J.-C. Carry, *WO2008015340* **2008**, *Chem. Abstr.* **2008**, 148, 239192.
- ³⁷ A. V. Purandare, J. W. Grebinski, A. Hart, J. Inghrim, G. Schroeder, W. Hongh, *WO2011028864A1* **2011**, *Chem. Abstr.* **2011**, 154, 361028.
- ³⁸ S. Kasai, M. Ogino, R. Mizojiri, T. Yamasaki, H. Hirose, N. Takakura, T. Yamashita, S. Morimoto, T. Nakahata, A. Kina, *WO2014142363A1* **2014**, *Chem. Abstr.* **2014**, 161, 520592.
- ³⁹ Y. Song, A. J. Brdiges, *WO2017120429* **2017**, *Chem. Abstr.* **2017**, 167, 176134.
- ⁴⁰ J. A. Wiles, A. S. Phadke, M. Deshpande, A. Agarwal, D. Chen, V. R. Gadhachanda, A. Hashimoto, G. W. Pais, X. Qiuping; Wang, W. Greenlee, *WO2017035417A1* **2017**, *Chem. Abstr.* **2017**, 166, 295100.
- ⁴¹ D. Thomae, E. Perspicace, S. Hesse, G. Kirsch, P. Seck, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9309-9314; D. Thomae, E. Perspicace, Z. Xu, D. Henryon, S. Schneider, S. Hesse, G. Kirsch, P. Seck, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2982-2988.
- ⁴² F. Lefranc, Z. Xu, P. Burth, V. Mathieu, G. Revelant, M. Velho de Castro Faria, C. Noyon, D. G. Garcia, D. Dufour, C. Bruyère, C. F. Gonçalves-de-Albuquerque, P. Van Antwerpen, B. Rogister, S. Hesse, G. Kirsch, R. Kiss, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 213-223.
- ⁴³ A. Y. Lebedev, A. S. Khartulyari, A. Z. Voskoboinikov, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 596-602.
- ⁴⁴ L. Kürti, B. Czakó, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis: background and detailed mechanisms*, Elsevier Academic Press, **2005**, 70.
- ⁴⁵ K. Masanori, K. Masayuki, M. Toshihiko, *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 927-928.
- ⁴⁶ A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348-1350.
- ⁴⁷ J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609-3612.
- ⁴⁸ F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969-5970.
- ⁴⁹ J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215-7216.
- ⁵⁰ J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046-2067.
- ⁵¹ M. M. Heravi, Z. Kheilkordi, V. Zadsirjan, M. Heydari, M. Malmir, *J. Organomet. Chem.* **2018**, *861*, 17-104.
- ⁵² P. Ruiz-Castillo, S. L. Buchwald, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564-12649.
- ⁵³ M. W. Hooper, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2003**, *22*, 3394-3403.

- ⁵⁴ P. J. Milner, Y. Yang, S. L. Buchwald, *Organometallics* **2015**, *34*, 4775-4780.
- ⁵⁵ E. Sperotto, G. P. M. van Klink, G. van Koten, J. G. de Vries, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10338-10351.
- ⁵⁶ F. Ullmann, J. Bielecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174-2185.
- ⁵⁷ I. Goldberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 1691-1692.
- ⁵⁸ W. R. H. Hurtley, *J. Chem. Soc.* **1929**, 1870-1873.
- ⁵⁹ H. Lin, D. Sun, *Org. Prep. Proced. Int.* **2013**, *45*, 341-394; S. Mondal, *ChemTexts* **2016**, *2*, 17; X. Zhao, Y. She, K. Fang, G. Li, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1024-1033.
- ⁶⁰ G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054-3131.
- ⁶¹ D. Ma, Q. Cai, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1450-1460.
- ⁶² F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954-6971.
- ⁶³ J. C. Antilla, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11684-11688.
- ⁶⁴ F. Y. Kwong, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 793-796.
- ⁶⁵ D. Ma, Q. Cai, H. Zhang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2453-2455.
- ⁶⁶ W. Deng, Y.-F. Wang, Y. Zou, L. Liu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2311-2315.
- ⁶⁷ H. B. Goodbrand, N.-X. Hu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 670-674.
- ⁶⁸ C. Han, R. Shen, S. Su, J. A. Porco, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 27-30.
- ⁶⁹ F. Lang, D. Zewge, I. N. Houpis, R. P. Volante, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3251-3254.
- ⁷⁰ C. Enguehard, H. Allouchi, A. Gueiffier, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4367-4370.
- ⁷¹ B. de Lange, M. H. Lambers-Verstappen, L. Schmieder-van de Vondervoort, N. Sereinig, R. de Rijk, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, *Synlett* **2006**, *18*, 3105-3109.
- ⁷² A. Ouali, M. Taillefer, J.-F. Spindler, A. Jutand, *Organometallics* **2007**, *26*, 65-74.
- ⁷³ C. Sambigiato, S. P. Marsden, A. J. Blacker, P. C. McGowan, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3525-3550.
- ⁷⁴ M. Gao, X. Liu, X. Wang, Q. Cai, K. Ding, *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 1199-1204.
- ⁷⁵ L. S. Liebeskind, J. Srogl, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260-11261.
- ⁷⁶ F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebret, G. Guillaumet, *Synlett* **2002**, 447-450; F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebret, G. Guillaumet, *Synthesis* **2004**, 2893-2899; N. Leconte, L. Pellegatti, A. Tatibouët, F. Suzenet, P. Rollin, G. Guillaumet, *Synthesis* **2007**, 857-864.
- ⁷⁷ M. Egi, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 801-802; F.-A. Alphonse, F. Suzenet, A. Keromnes, B. Lebret, G. Guillaumet, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 803-805; Q. Sun, F. Suzenet, G. Guillaumet, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2694-2698; Q. Sun, F. Suzenet, G. Guillaumet, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3473-3476.
- ⁷⁸ H. Prokopcová, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2276-2286.
- ⁷⁹ H.-G. Cheng, H. Chen, Y. Liu, Q. Zhou, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 490-508.
- ⁸⁰ L. S. Liebeskind, J. Srogl, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979-981.
- ⁸¹ H. Prokopcová, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3674-3676.
- ⁸² J. M. Villalobos, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15734-15735.
- ⁸³ L. S. Liebeskind, H. Yang, H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *121*, 1445-1449.
- ⁸⁴ Z. Zhang, M. G. Lindale, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6403-6410.
- ⁸⁵ M. Koley, L. Wimmer, M. Schnürch, M. D. Mihovilovic, *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 1368-1373.
- ⁸⁶ P. Ghosh, B. Ganguly, E. Perl, S. Das, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2751-2756.
- ⁸⁷ M. Čerňová, R. Pohl, B. Klepetářová, M. Hocek, *Synlett* **2012**, *23*, 1305-1308.
- ⁸⁸ M. Klečka, R. Pohl, J. Čejka, M. Hocek, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5189-5193.
- ⁸⁹ M. Krömer, M. Klečka, L. Slavětínská, B. Klepetářová, M. Hocek, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7203-7210.

- ⁹⁰ Z.-J. Quan, Y. Lv, F.-Q. Jing, X.-D. Jia, C.-D. Huo, X.-C. Wang, *Adv. Synt. Catal.* **2014**, 356, 325-332.
- ⁹¹ A. Lengar, C. O. Kappe, *Org. Lett.* **2004**, 6, 771-774.
- ⁹² N.-C. Ostache, M.-A. Hiebel, A.-L. Fînaru, G. Guillaumet, F. Suzenet, *ChemCatChem* **2019**, soumise.
- ⁹³ F. Suzenet, D. Sîrbu, G. Guillaumet, P. Bonnet, *WO2017013135* **2017**, *Chem. Abstr.* **2017**, 166, 198498.
- ⁹⁴ R. E. Khidre, H. A. Mohamed, B. F. Abdel-Wahab, *Turk. J. Chem.* **2013**, 37, 1-35.
- ⁹⁵ D. A. Berry, T.-C. Chien, L. B. Townsend, *Heterocycles* **2004**, 63, 2475-2494.
- ⁹⁶ D. Korbonits, I. Kanzel-Szvoboda, K. Horváth, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 759-766.
- ⁹⁷ A. J. Boulton, A. R. Katritzky, A. M. Hamid, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 2005-2007.
- ⁹⁸ V. Frenna, A. Palumbo-Piccione, B. Cosimelli, F. Ghelfi, D. Spinelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7006-7014.
- ⁹⁹ K. W. Knouse, L. E. Ator, L. E. Beausoleil, Z. J. Hauseman, R. L. Casaubon, G. R. Ott, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 202-205.
- ¹⁰⁰ C. A. Rojahn, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1922**, 55, 291-294.
- ¹⁰¹ F. M. Abd El Latif, *Asian J. Chem.* **1993**, 5, 184-188.
- ¹⁰² F. M. Abd El Latif, *J. Indian Chem. Soc.* **1994**, 71, 631-633.
- ¹⁰³ F. M. Abd El Latif, M. A. Barsity, E. A. Elrady, M. Hassan, *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 696-697.
- ¹⁰⁴ S. Paul, M. Gupta, R. Gupta, A. Loupy, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3827-3829.
- ¹⁰⁵ M. El-Mobayed, A. Deeb, A. Essawy, A. Abd El-Hamid, A. M. Abd El-Hamid, *J. Chem. Soc. Pak.* **1989**, 11, 287-290; A. Deeb, M. El-Mobayed, A. N. Essawy, A. Abd El-Hamid, A. M. Abd El-Hamid, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1990**, 55, 728-733.
- ¹⁰⁶ S. A. Bahashwan, A. A. Fayed, M. A. Ramadan, A. E.-G. E. Amr, N. O. Al-Harbi, *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, 15, 21587-21602.
- ¹⁰⁷ A. A. Fayed, N. O. Al-Harbi, A. E.-G. E. Amr, A. A. Kalmoush, K. A. Shadid, E. M. Flefel, *J. Heterocyclic Chem.* **2014**, 51, 1770-1777.
- ¹⁰⁸ G. H. Sayed, M. E. Azab, N. A. Negm, K. E. Anwer, *J. Heterocyclic Chem.* **2018**, 55, 1615-1625.
- ¹⁰⁹ A. Sammour, T. Zimaity, M. Elborai, *J. Prakt. Chem.* **1972**, 314, 612-620.
- ¹¹⁰ K. M. Hassan, M. A. El-Maghraby, H. S. El-Kashef, *Indian J. Chem., Sect B* **1978**, 4, 326-329.
- ¹¹¹ A. A. Abdel Hafez, I. M. A. Awad, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992**, 71, 253-259.
- ¹¹² E. S. Othman, *Acta Chim. Slov.* **2003**, 50, 15-28.
- ¹¹³ S. Ojha, A. Bapna, G. L. Talesara, *Arkivoc* **2008**, XI, 112-122.
- ¹¹⁴ V. H. Bhaskar, V. S. More, M. Kumar, *Asian J. Chem.* **2008**, 20, 5474-5482.
- ¹¹⁵ M. F. El-Shehry, E. M. El-Telbani, R. H. Swellem, *J. Chem. Res.* **2009**, 625-629.
- ¹¹⁶ C. Sharma, B. Thadhaney, G. Pemawat, G. L. Talesara, *Indian J. Chem., Sect B* **2008**, 47B, 1892-1897.
- ¹¹⁷ I. M. A. Awad, *Monatsh. Chem.* **1990**, 121, 1023-1030.
- ¹¹⁸ M. M. Kandeel, M. S. Abbady, M. S. K. Youssef, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, 23, 41-47.
- ¹¹⁹ E. M. Kamel, S. T. Gaballah, Y. M. A. Mohamed, N. R. Mohamed, *Egypt. J. Chem.* **2010**, 53, 731-744.
- ¹²⁰ A.-H. M. A. Megid, A. M. Elkazak, M. H. Sead, M. O. Farouk, *Eur. J. Chem.* **2012**, 3, 273-278.

- ¹²¹ M. M. M. Ramiz, I. S. Abdel Hafiz, M. A. M. Abdel Reheim, H. M. Gaber, *J. Chin. Chem. Soc.* **2012**, *59*, 72-80.
- ¹²² I. S. Abdel Hafiz, M. A. M. Abdel Reheim, S. M. Baker, M. M. Ramiz, *J. Chem. Soc. Pak.* **2014**, *36*, 1133-1144.
- ¹²³ S. M. Gomha, H. M. Abdel-aziz, A. A. M. El-Reedy, *J. Het. Chem.* **2018**, *55*, 1960-1965.
- ¹²⁴ H. F. Rizk, *Bulg. Chem. Commun.* **2009**, *41*, 241-247.
- ¹²⁵ A. Anhar, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2015**, *7*, 61-68.
- ¹²⁶ K. Peseke, I. Bohn, *DD144920A1* **1980**, *Chem. Abstr.* **1980**, *95*, 7280; K. Peseke, C. Vogel, J. Blaesche, K.-H. Kollhof, *J. Prakt. Chem.* **1982**, *324*, 639-651.
- ¹²⁷ R. M. Mohareb, A. Habashi, N. S. Ibrahim, S. M. Sherif, *Synthesis* **1987**, *3*, 228-231.
- ¹²⁸ A. S. Shawali, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2731-2777.
- ¹²⁹ G. H. Elgemeie, H. A. Ali, A. H. Elghandour, A. M. Hussein, *Heterocycl. Commun.* **2002**, *8*, 443-446.
- ¹³⁰ E.-S. A. Aly, M. A. Abdo, A. A. El-Gharably, *J. Chin. Chem. Soc.* **2004**, *51*, 983-990.
- ¹³¹ A. A. Zaitsev, I. L. Dalinger, A. M. Starosotnikov, V. V. Kachala, Y. A. Strelenko, T. K. Shkineva, S. A. Shevelev, *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1507-1515.
- ¹³² S. K. Ramadan, H. A. Sallam, *J. Het. Chem.* **2018**, *55*, 1942-1954.
- ¹³³ A. S. Salman, N. A. Mahmoud, A. Abdel-Aziem, M. A. Mohamed, D. M. Elsis, *Int. J. Org. Chem.* **2015**, *5*, 81-99.
- ¹³⁴ I. F. Nassar, A. F. El Faragy, F. M. Abdelrazek, N. S. M. Ismail, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2017**, *36*, 275-291.
- ¹³⁵ W. T. Jorgensen, D. W. Gulliver, E. L. Werry, T. Reekie, M. Connor, M. Kassiou, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *108*, 730-740.
- ¹³⁶ P. Gillespie, R. A. Goodnow, Q. Zhang, *US20060223852A1* **2006**, *Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 397512; C. J. Helal, T. A. Chappie, J. M. Humphrey, *WO2012168817A1* **2012**, *Chem. Abstr.* **2012**, *158*, 56278; D. R. Bolin, J. De Vicente Fidalgo, J. C. Hermann, P. Tivitmahaisoon, L. Yi, M. Zak, *WO2013189904A1* **2013**, *Chem. Abstr.* **2013**, *160*, 133043.
- ¹³⁷ K. Liubchak, A. Tolmachev, K. Nazarenko, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3365-3372.
- ¹³⁸ J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature* **2002**, *417*, 507-514; T. Gensch, M. N. Hopkinson, F. Glorius, J. Wencel-Delord, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900-2936; H. M. L. Davies, D. Morton, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 343-350.
- ¹³⁹ J. Aziz, S. Piguel, *Synthesis* **2017**, *49*, 4562-4585.
- ¹⁴⁰ S. El Kazzouli, J. Koubachi, N. El Brahmi, G. Guillaumet, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 15292-15327.
- ¹⁴¹ S. Pivsa-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467-473.
- ¹⁴² Exemples sélectionnés de C-H arylation directe dans lesquelles un mécanisme SEAr est présent : B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050-8057; H. A. Chiong, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1449-1451; S. Chuprakov, N. Chernyak, A. S. Dudnik, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2333-2336; W. Li, D. P. Nelson, M. S. Jensen, R. S. Hoerrner, G. J. Javadi, D. Cai, R. D. Larsen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4835-4837; C.-H. Park, V. Ryabova, I. V. Seregin, A. W. Sromek, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159-1162; C. Hoarau, A. Du Fou de Kerdaniel, N. Bracq, P. Grandclaude, A. Couture, F. Marsais, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8573-8577.
- ¹⁴³ Exemples sélectionnés de C-H arylation directe dans lesquelles une séquence déprotonation-transmétallation est présente : F. A. Zhuravlev, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2929-2932; R. S. Sánchez, F. A. Zhuravlev, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5824-5825; H.-Q. Do, R. M. K. Khan, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15185-15192; L. Théveau, C. Verrier, P. Lassalas, T. Martin, G. Dupas, O. Querolle, L. Van Hijfte,

F. Marsais, C. Hoarau, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14450-14463; L. Théveau, O. Querolle, G. Dupas, C. Hoarau, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4375-4380.

¹⁴⁴ Exemples sélectionnés de C-H arylation directe dans lesquelles une séquence déprotonation-transmétallation concertée est présente : L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Chem. Commun.* **2006**, 1253-1264; L.-C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581-590; D. García-Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066-1067; M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496-16497; M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754-8756; D. García-Cuadrado, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880-6886; S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848-10849; M. Lafrance, D. Lapointe, K. Fagnou, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6015-6020; S. Pascual, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6021-6029; B. Liégault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826-1834; D. Zhao, W. Wang, S. Lian, F. Yang, J. Lan, J. You, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1337-1340; D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118-1126; H.-Y. Sun, S. I. Gorelsky, D. R. Stuart, L.-C. Campeau, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8180-8189; L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315-1345; S. I. Gorelsky, *Organometallics* **2012**, *31*, 794-797; S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936-946.

¹⁴⁵ Exemples sélectionnés de C-H arylation directe dans lesquelles un mécanisme de type Heck est présent : C. Gozzi, L. Lavenot, K. Ilg, V. Penalva, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8867-8870; L. Lavenot, C. Gozzi, K. Ilg, I. Orlova, V. Penalva, M. Lemaire, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 49-55; K. Maeda, E. J. Farrington, E. Galardon, B. D. John, J. M. Brown, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 104-109; B. Glover, K. A. Harvey, B. Liu, M. J. Sharp, M. F. Tymoschenko, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 301-304; M. Lautens, Y.-Q. Fang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3679-3682; J. Lu, X. Tan, C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7768-7769; J.-X. Wang, J. A. McCubbin, M. Jin, R. S. Laufer, Y. Mao, A. P. Crew, M. J. Mulvihill, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2923-2926; S.-Y. Tang, Q.-X. Guo, Y. Fu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13866-13876.

¹⁴⁶ S. Grosse, C. Pillard, P. Bernard, G. Guillaumet, *Synlett* **2013**, *24*, 2095-2101; S. Fuse, T. Morita, K. Johmoto, H. Uekusa, H. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14370-14375; M. Lessi, G. Panzetta, G. Marianetti, F. Bellina, *Synthesis* **2017**, *49*, 4676-4686.

¹⁴⁷ S. A. Ohnmacht, A. J. Culshaw, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 224-226; S. K. Guchhait, S. Kandekar, M. Kashyap, N. Taxak, P. V. Bharatam, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8321-8328; S. Faarasse, S. El Kazzouli, M. Naas, J. Jouha, F. Suzenet, G. Guillaumet, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12300-12306; R. Kumar, C. Ravi, D. Rawat, S. Adimurthy, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1665-1673.

¹⁴⁸ J. Zhang, Q. Yang, J. A. C. Romero, J. Cross, B. Wang, K. M. Poutsiaka, F. Epie, D. Bevan, Y. Wu, T. Moy, A. Daniel, B. Chamberlain, N. Carter, J. Shotwell, A. Arya, V. Kumar, J. Silverman, K. Nguyen, C. A. Metcalf, D. Ryan, B. Lippa, R. E. Dolle, *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 1080-1085.

¹⁴⁹ M. Naas, « Thèse de doctorat », Université d'Orléans (France), **2016**.

¹⁵⁰ N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.

¹⁵¹ A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387-3388; J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550-9561.

¹⁵² G. A. Molander, C. R. Bernardi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8424-8429; G. A. Molander, B. Biolatto, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1867-1870; G. A. Molander, B. W. Katona, F. Machrouhi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416-8423.

¹⁵³ G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151-8156; M. Moreno-Mañas, M. Pérez, R. Pleixats, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*,

- 2346-2351; K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461-470; S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544-4568; C. Amatore, G. Le Duc, A. Jutand, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10082-10093.
- ¹⁵⁴ A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028; R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, M. B. Hursthouse, M. E. Light, K. J. Pike, S. Wimperis, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *633*, 173-181; B. M. Choudary, S. Madhi, N. S. Chowdari, M. L. Kantam, B. Sreedhar, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14127-14136; G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. Huang, C. Zhang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, *21*, 2866-2873.
- ¹⁵⁵ G. Y. Li, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3643-3650; N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54-57; M. G. Organ, E. A. Arvanitis, C. E. Dixon, J. T. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1288-1294.
- ¹⁵⁶ S. Grosse, C. Pillard, F. Himbert, S. Massip, J. M. Léger, C. Jarry, P. Bernard, G. Guillaumet, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4146-4155.
- ¹⁵⁷ S. E. Braslavsky, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 1-173.
- ¹⁵⁸ B. Valeur, M. N. Berberan-Santos, *Molecular Fluorescence: Principles and Applications 2nd Edition*, Wiley VCH, **2012**, 53-497.
- ¹⁵⁹ A. Jabłoński, *Zeitschrift für Physik* **1935**, *94*, 38-46.
- ¹⁶⁰ J. R. Albani, *Principles and Applications of Fluorescence Spectroscopy*, Blackwell Science, **2007**, 88-162.
- ¹⁶¹ A. P. Demchenko, *Introduction to Fluorescence Sensing*, Springer, **2015**, 70-247.
- ¹⁶² J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy, 3rd Edition*, **2006**, 63-702.
- ¹⁶³ L. D. Lavis, R. T. Raines, *ACS Chem. Biol.* **2008**, *3*, 142-155.
- ¹⁶⁴ E. Sasaki, H. Suemizu, A. Shimada, K. Hanazawa, R. Oiwa, M. Kamioka, I. Tomioka, Y. Sotomaru, R. Hirakawa, T. Eto, S. Shiozawa, T. Maeda, M. Ito, R. Ito, C. Kito, C. Yagihashi, K. Kawai, H. Miyoshi, Y. Tanioka, N. Tamaoki, S. Habu, H. Okano, T. Nomura, *Nature* **2009**, *459*, 523-528.
- ¹⁶⁵ R. H. Newman, M. D. Fosbrink, J. Zhang, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3614-3666.
- ¹⁶⁶ S. B. Rizvi, S. Ghaderi, M. Keshtgar, A. M. Seifalian, *Nano Rev.* **2010**, *1*, 5161-5176.
- ¹⁶⁷ W. Feng, T. Wee Beng, Z. Yong, F. Xianping, W. Minquan, *Nanotechnology* **2006**, *17*, R1-R13.
- ¹⁶⁸ I. Hemmila, *Fluorescence spectroscopy, new methods and applications*, Springer-Verlag, **1993**, 259-266.
- ¹⁶⁹ I. Martinić, S. V. Eliseeva, S. Petoud, *J. Lumin.* **2017**, *189*, 19-43.
- ¹⁷⁰ J. Chan, S. C. Dodani, C. J. Chang, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 973-984.
- ¹⁷¹ R. N. Dsouza, U. Pischel, W. M. Nau, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7941-7980.
- ¹⁷² M. S. T. Gonçalves, *Optimized UV/Visible Fluorescent Markers*, Springer Berlin Heidelberg, **2010**, 27-64.
- ¹⁷³ M. Levitus, S. Ranjit, *Q. Rev. Biophys.* **2010**, *44*, 123-151.
- ¹⁷⁴ R. N. Butler, J. M. Hanniffy, J. C. Stephens, L. A. Burke, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1354-1364.
- ¹⁷⁵ G. M. Sheldrick, *SHELXS-97, Program for Crystal Structure Solution*, University of Göttingen, Göttingen, Germany, **1997**.
- ¹⁷⁶ G. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *64*, 112-122.
- ¹⁷⁷ L. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32*, 837-838.
- ¹⁷⁸ A. T. CrysAlisPro, Version 1.171.37.35 (release 13-08-2014 CrysAlis171.NET)(compiled Aug 13 2014, 18:06:01).
- ¹⁷⁹ R. C. Clark, J. S. Reid, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1995**, *51*, 887-897.
- ¹⁸⁰ K. Jaeseung, K. Sunhee, K. Juhee, L. Sumi, S. Jeong Jea, S. Mooyoung, *WO2015193506A1* **2015**, *Chem. Abstr.* **2015**, 164, 114928.
- ¹⁸¹ L. Laichun, M. Lanlan, S. Qi, G. Zemei, L. Runtao, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 259-263.

¹⁸² C. J. Helal, E. Arnold, T. Boyden, C. Chang, T. A. Chappie, E. Fisher, M. Hajos, J. F. Harms, W. E. Hoffman, J. M. Humphrey, J. Pandit, Z. Kang, R. J. Kleiman, B. L. Kormos, C.-W. Lee, J. Lu, N. Maklad, L. McDowell, D. McGinnis, R. E. O'Connor, C. J. O'Donnell, A. Ogden, M. Piotrowski, C. J. Schmidt, P. A. Seymour, H. Ueno, N. Vansell, P. R. Verhoest, E. X. Yang, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 1001-1018.

¹⁸³ T. A. Reekie, M. E. Kavanagh, M. Longworth, M. Kassiou, *Synthesis* **2013**, *45*, 3211-3227.

¹⁸⁴ C. Nyffenegger, E. Pasquinet, F. Suzenet, D. Poullain, G. Guillaumet, *Synlett* **2009**, *8*, 1318-1320.

Synthèse et fonctionnalisation de bicycles 5:5 polyazotés : pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles et pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles

Résumé :

Les structures bicycliques azotées sont parmi les entités les plus utilisées dans le domaine thérapeutique. Les bicycles 5:5 polyazotés sont des structures moins décrites que leurs analogues 6:6 ou 6:5. Malgré le potentiel pharmacologique des pyrazolo [3,4-*d*] thiazoles et des pyrazolo [3,4-*c*] pyrazoles, deux exemples de ces familles rares, seuls quelques procédés de préparation et de fonctionnalisation directe de ces charpentes hétérocycliques sont décrits.

De ce fait, l'objectif principal de nos recherches vise à développer de nouvelles voies de synthèse vers ces deux charpentes bicycliques et ce, à partir de substrats facilement accessibles. Des stratégies efficaces ont été mises au point et s'appuient sur réactions de condensations avec des hydrazines, des *N*-cyclisations intramoléculaires, des halogénations chimiosélectives et diverses réactions de couplage-croisé. De surcroît, le motif pyrazolo[3,4-*d*]thiazole a été fusionné à une structure triazapentalène, afin d'évaluer les propriétés spectroscopiques.

Mots clés : pyrazole, thiazole, hydrazines, bicycle, Ullmann, Liebeskind-Srogl, Suzuki-Miyaura, fluorophore

Synthesis and functionalization of 5-5 polynitrogenated bicycles: pyrazolo [3,4-*d*]thiazoles and pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles

Summary :

Nitrogen-rich fused bicyclic structures are undisputedly one of the most used scaffolds for therapeutic use. The 5:5 polynitrogenated bicycles are moieties considerably less documented than their 6:6 or 6:5 analogues. Despite the pharmacological potential of the pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles and of the pyrazolo[3,4-*c*]pyrazoles, two examples of such rare families, only few methods of preparation and direct functionalization of these heterocyclic moieties have been described.

In this context, the main goal of our research aims at exploring new routes towards these bicyclic systems from readily available and affordable starting materials. Efficient strategies were developed relying on hydrazine condensations, on intramolecular *N*-cyclizations, on chemo-selective halogenation and various cross-coupling reactions. Moreover, the pyrazolo[3,4-*d*]thiazole entity was fused to a triazapentalene structure in order to assess the spectroscopic properties.

Keywords : pyrazole, thiazole, hydrazines, bicycle, Ullmann, Liebeskind-Srogl, Suzuki-Miyaura, fluorophore

