



PODPIS ZAUFANY

KAMIL
ŚWIĄTEK

23.03.2026 19:41:26 GMT+1

Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym



Szkoła Doktorska Nauk Ścisłych i Przyrodniczych Uniwersytetu Łódzkiego

Mgr Kamil Świątek

Wykorzystanie nitryloimin w syntezie polifunkcjonalizowanych pochodnych 3-trifluorometylopirazolu

Application of nitrilimines for the synthesis of polyfunctionalized
3-trifluoromethylpyrazole derivatives

Praca doktorska wykonana
pod kierunkiem promotora
dr hab. Marcina Jasińskiego, prof. UŁ
oraz promotora pomocniczego
dr Greta Utecht-Jarzyńskiej
w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej
Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego

Łódź, 2026

W tym miejscu chciałbym wyrazić słowa wdzięczności moim promotorom:
dr hab. Marcinowi Jasińskiemu oraz **dr Grecie Utecht-Jarzyńskiej**.

Pokazaliście mi, że nauka rozpoczyna się od pasji i wiary we własne możliwości, a wytrwałość w dążeniu do celu jest przedsmakiem sukcesu.
Panu Profesorowi, dziękuję za otrzymaną szansę, poszerzenie horyzontów
i ludzką wyrozumiałość.

Pani Doktor wdzięczny jestem za poświęcony czas, niewyczerpaną
cierpliwość i ogromną troskę.

Kolejne podziękowania kieruję do całego **Zespołu MJRG** za codzienne
zainteresowanie, pomoc i dobrą energię płynącą z za stołu laboratoryjnego.

Pracownikom, doktorantom i studentom **Katedry Chemii Organicznej**
i Stosowanej WCh UŁ dziękuję za przyjazną atmosferę oraz wiecznie otwarte
drzwi i głowy do dyskusji, nie tylko o nauce.

Dziękuję najbliższej **Rodzinie** za możliwość zajęcia się tym co pokochałem,
wiarę w pomyślność mojej pracy jak i wszelką uzyskaną od Was pomoc.

Przyjaciołom i znajomym dziękuję za wszelkie miłe chwile i okazje
do spotkań.

Badania wchodzące w skład przedłożonej rozprawy doktorskiej prowadzono pod opieką naukową dr hab. Marcina Jasińskiego, prof. UŁ i dr Gerty Utecht-Jarzyńskiej w okresie od października 2021 do marca 2026, w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego.

Przedstawiona rozprawa doktorska została częściowo wykonana w ramach projektu



*α -Merkaptoacetaldehyd jako surogat acetyleny w syntezie biologicznie
ważnych pochodnych pirazolu*

Inicjatywa Doskonałości Uczelnia Badawcza – Uniwersytet Łódzki

Numer grantu: 8/DGB/2022

(kierownik grantu, opiekun: dr hab. Marcin Jasiński, prof. UŁ)

Spis publikacji oryginalnych stanowiących podstawę niniejszej rozprawy doktorskiej

- (P1) K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Palusiak, J.-A. Ma, M. Jasiński
One-Pot Synthesis of 1-Aryl-3-trifluoromethylpyrazoles Using Nitrile Imines and Mercaptoacetaldehyde As a Surrogate of Acetylene
Org. Lett. **2023**, 25, 4462.
- (P2) K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński
Exercise in 1-aryl-3-CF₃-1H-pyrazoles: regioselective synthesis of 4-/5-iodides and cross-coupling reactions, *RSC Adv.* **2025**, 15, 9225.
- (P3) K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, B. Olszewska, K. Gach-Janczak, M. Jasiński, *Assembly of CF₃-pyrazole-triazole hybrids through (3+3)-cycloaddition/ring contraction and click chemistry*, *J. Org. Chem.* **2026**, 91, 3321.

Spis treści

1. Streszczenie.....	8
2. Abstract in English.....	10
3. Komentarz do rozprawy doktorskiej.....	12
4. Znaczenie fluorowanych pirazoli.....	13
5. Omówienie rezultatów badań własnych.....	56
6. Podsumowanie.....	77
7. Pozostała działalność naukowa.....	79
8. Bibliografia	84
9. Publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej ...	94

Streszczenie

Fluorowane pirazole stanowią niezwykle użyteczny motyw strukturalny w wielu gałęziach przemysłu, głównie w medycynie i agrochemii. Pomimo dużego zainteresowania tymi związkami przez ostatnie 45 lat, nadal istotne jest poszukiwanie nowych, prostych i wydajnych metod ich syntezy. Do najważniejszych sposobów otrzymywania fluorowanych pirazoli zalicza się reakcje kondensacji, wewnątrzcząsteczkowe cyklizacje indukowane kwasami, funkcjonalizacje pierścienia pirazolu fragmentami fluoroalkilowymi oraz reakcje cykloaddycji. Swoje zainteresowania badawcze rozwijam poprzez eksplorację chemii **fluorowanych nitryloimin**, jako użytecznych i łatwo dostępnych bloków budulcowych.

W ramach dysertacji wykorzystałem 1,3-dipolarny charakter nitryloimin w reakcjach (3+3)-annulacji z **α -merkptoacetaldehydem**, jako bezpiecznym zamiennikiem acetylenu, uzyskując oczekiwane 1-arylopirazole. Otworzyło to drogę dalszej funkcjonalizacji tytułowych związków w pozycjach C(4) i C(5) pierścienia heterocyklicznego, co z kolei umożliwiło syntezę szeregu pochodnych o potencjalnym zastosowaniu w medycynie.

Pierwszy wspomniany wątek obejmował annulację α -merkptoacetaldehydu i generowanych *in situ* nitryloimin prowadzącą do 5,6-dihydro-5-hydroksy-4*H*-1,3,4-tiadiazyn, łatwo ulegających dehydratacji i następnie, spontanicznej kontrakcji pierścienia. Odpowiednie **4,5-niepodstawione pirazole** otrzymałem w wariantcie **one pot**. Zbadałem również wpływ właściwości elektronowych podstawników na przebieg studiowanej reakcji. Warto podkreślić, że opracowana metoda jest także skuteczna wobec niefluorowanych nitryloimin, pomimo istotnie odmiennych parametrów elektronowych.

Kolejny etap prac wykonanych w ramach niniejszej rozprawy obejmował **selektywną funkcjonalizację** pirazolu w pozycjach C(4) i C(5).

W tym celu opracowałem metodę wykorzystującą jod cząsteczkowy, w reakcji indukowanej CAN, uzyskując produkty sfunkcjonalizowane w pozycji C(4) pierścienia pirazolu, natomiast dostęp do izomerycznych 5-jodopochodnych uzyskałem wykorzystując podwyższoną kwasowość atomu wodoru w pozycji C(5), w wyniku generowania *in situ* odpowiedniego anionu pirazol-5-yłowego i jego następczego wyłapania jodem cząsteczkowym. Otrzymane jodki wykazały spodziewaną reaktywność w ***sprzęganiach Sonogashiry*** i ***Suzuki-Miyaury*** bez względu na pozycję podstawienia. Protokół okazał się skuteczny do otrzymania wybranych związków bioaktywnych z grupy koks�bów (*Mawakoksyb*, *Celekoksyb* oraz *SC-560*).

Ostatni wątek badań obejmował opracowanie nowatorskiego podejścia do syntezy CF₃-pirazoli sfunkcjonalizowanych grupą azydkową w pozycji C(5). Dalsze ich wykorzystanie w ***cykloaddycji azydkowo-alkinowej katalizowanej miedzią (CuAAC)*** otworzyło dostęp do hybryd pirazolowo-triazolowych. W celu potwierdzenia wysokiego potencjału aplikacyjnego przetestowałem szeroki zakres acetylenów alkilowych i (het)arylowych, jak również zademonstrowałem wyjątkową trwałość tego typu produktów w agresywnych warunkach utleniania i redukcji, co umożliwiło sprawną realizację transformacji grup funkcyjnych.

Abstract in English

Fluorinated pyrazoles are an extremely useful structural motif in many industries, particularly in medicine and agrochemistry. Despite the intense interest in these compounds over the past 45 years, the search for new, simple, and efficient methods for their synthesis remains important. The most significant methods for obtaining fluorinated pyrazoles include condensation reactions, acid-induced intramolecular cyclizations, functionalisation of the pyrazole ring with fluoroalkyl groups, and cycloaddition reactions. I am developing my research interests by exploring the chemistry of **fluorinated nitrile imines** as useful and readily available building blocks.

In this dissertation, I used the 1,3-dipolar character of nitrile imines in (3+3) annulation reactions with **α -mercaptoacetaldehyde**, as a safe substitute for acetylene, to obtain the expected 1-arylpyrazoles. This opened the way for further functionalisation of the title compounds at the C(4) and C(5) positions of the heterocyclic ring, which in turn enabled the synthesis of a series of derivatives with potential applications in medicine.

The first of these topics involved the annulation of α -mercaptoacetaldehyde and the *in situ*-generated nitrile imines, leading to 5,6-dihydro-5-hydroxy-4*H*-1,3,4-thiadiazines, which readily undergo dehydration and subsequent spontaneous ring contraction. I obtained the corresponding **4,5-unsubstituted pyrazoles** in the **one-pot** method. I also investigated the influence of the electronic properties of the substituents on the studied reaction. It is worth note that the developed method is also effective for non-fluorinated nitrile imines, despite significantly different electronic parameters.

The next stage of the work carried out as part of this thesis involved the **selective functionalization** of pyrazole at the C(4) and C(5) positions. To this end, I developed a method utilising molecular iodine in a CAN-induced

reaction, yielding products functionalized at the C(4) position of the pyrazole ring, whilst access to the isomeric 5-iodo derivatives was achieved by exploiting the increased acidity of the hydrogen atom at the C(5) position, as a result of the *in situ* generation of the corresponding pyrazol-5-yl anion and its subsequent capture by molecular iodine. The resulting iodides exhibited the expected reactivity in **Sonogashira and Suzuki-Miyaura couplings** regardless of the position of substitution. The protocol proved to be effective for the preparation of selected bioactive compounds from the coxib group (Mawacoxib, Celecoxib and SC-560).

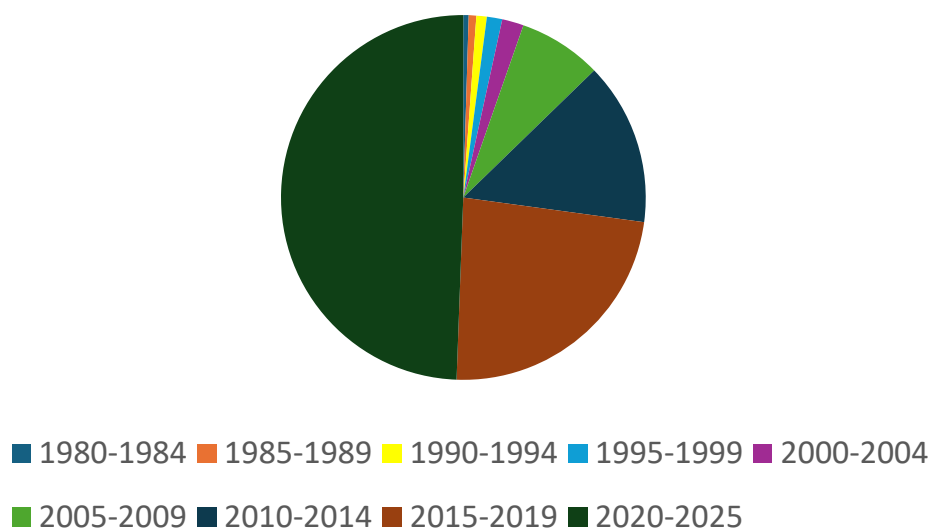
The final research area included the development of an innovative approach to the synthesis of CF₃-pyrazoles functionalized with an azide group at the C(5) position. Their subsequent use in **copper-catalysed azide-alkyne cycloaddition** (CuAAC) opened up the synthesis of pyrazole-triazole hybrids. To confirm their high application potential, I tested a wide range of alkyl and (het)aryl acetylenes, and demonstrated the exceptional stability of these products under harsh oxidative and reductive conditions, which enabled the efficient conversion of functional groups.

Komentarz do rozprawy doktorskiej

Znaczenie fluorowanych pirazoli

Biorąc pod uwagę najnowsze doniesienia literaturowe, pirazol jako jeden z podstawowych heterocykli azotowych przeżywa renesans zainteresowania, co potwierdza, że stanowi on niezwykle ważny motyw strukturalny. Przemawia za tym corocznie zwiększająca się liczba publikacji oryginalnych, w których badane są różnorodne pochodne tytułowego heterocykla. Obecnie, zgodnie z danymi z bazy danych *Reaxys*, fraza „pyrazoles” występuje w niemal 480 tysiącach tekstów naukowych opisując ponad 13 milionów związków opartych na pierścieniu pirazolu. Ostatnie lata były pod względem prac nad pirazolami bardzo owocne, gdyż w okresie minionych 5 lat liczba publikacji zwiększyła się dwukrotnie (*Rysunek 1*).

Udział publikacji z zakresu chemii pirazoli na przestrzeni lat



Rysunek 1. Publikacje dotyczące pirazoli (zrecenzowane artykuły i patenty) w okresie ostatnich 45 lat.

W niniejszej dysertacji, szczególną uwagę zwrócono na fluorowane pirazole¹ i ich analogi odgrywające kluczową rolę w chemii medycznej², koordynacyjnej³, agrochemii⁴ oraz biochemii⁵.

Nieliczne doniesienia nt. związków fluoroorganicznych występujących w naturze⁶ (posiadających pojedynczy atom fluoru) sugerują trudność w dostępie do tej klasy związków ze źródeł naturalnych, przez co konieczne jest rozwijanie metod syntetycznych. Obecność atomu fluoru i/lub grup fluoroalkilowych często modyfikuje właściwości związku, ze względu na wyjątkowy charakter tego halogenu. Najwyższa elektroujemność według skali Paulinga (3.98), mały promień van der Waalsa (1.47 Å) oraz niezwykle duża trwałość wiązania C-F (485 kJ/mol)⁷ przekłada się na zwiększoną stabilność chemiczną i fizyczną, zmianę lepkości oraz momentu dipolowego fluorowanych komponentów i pK_a sąsiednich grup. W efekcie, związki fluoroorganiczne często wykazują lepsze powinowactwo z błonami biologicznymi, są lepiej rozpuszczalne w płynach ustrojowych oraz zwiększają siłę oddziaływań na receptory. Obecnie na rynku farmaceutyków, przynajmniej 25% dostępnych produktów stanowią związki zawierające atomy fluoru lub grupy fluoroalkilowe. Przykładem może być Flumetiazyd⁸, którego właściwości moczopędne przypisuje się obecności grupy -CF₃, jako że niefluorowany analog nie wykazuje zdolności diuretycznych (*Rysunek 2*). Innym dowodem na użyteczność związków fluoroorganicznych mogą być fluorowane etery powszechnie wykorzystywane jako wziewne anestetyki np.

¹ P. K. Mykhailiuk, *Chem. Rev.*, **2021**, 121, 3, 1670

² R. D. Taylor, M. MacCoss, A. D. G. Lawson, *J. Med. Chem.*, **2014**, 57, 5845

³ Zhan, G.; Wang, L.; Zhao, Z.; Fang, P.; Bian, Z.; Liu, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 19011

⁴ C. MacBean, Ed., *The Pesticide Manual*, British Crop Production Council, **2012**

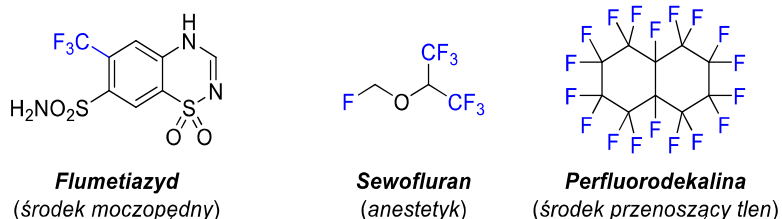
⁵ H. Siebeneicher, A. Cleve, H. Rehwinkel, R. Neuhaus, I. Heisler, T. Müller, M. Bauser, B. Buchmann, *ChemMedChem.*, **2016**, 11, 20, 2261

⁶ J. T. G. Hamilton, D. B. Harper, *Phytochemistry*, **1997**, 44, 6, 1129

⁷ D. O'hagan, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 308

⁸ T. Bodi et. al, *A. J. Cardio.*, **1959**, 4, 464

Sewofluran⁹. Ciekawym i wciąż rozwijanym projektem jest preparat Fluosol-DA do zastosowań jako substytut ludzkiej krwi. Głównym składnikiem tej emulsji jest perfluorodekalina, która wykazuje zdolność do przenoszenia tlenu¹⁰.



Rysunek 2. Przykłady farmaceutyków zawierających fragment fluoroorganiczny.

Do sukcesu fluorowanych pirazoli bezapelacyjnie przyczynili się w 1998 roku pracownicy firmy Pfizer, twórcy leku przeciwzapalnego i przeciwbólowego Celekoksyb¹¹, sprzedawanego pod nazwą handlową *Celebrex*. Ten selektywny inhibitor cyklooksygenazy II (COX-2) jest zaliczany do niesteroidowych leków przeciwzapalnych¹². Sukces Celekoksytu trwa po dziś dzień, jako 111 najczęściej sprzedawany lek w USA¹³, a jego strukturalne analogi wykorzystywane są w weterynarii (Mawakoksyb, Derakoksyb) i w terapiach przeciwnowotworowych (SC-560). Lenakapawir¹⁴, komercyjnie dostępny jako *Sunlenca*, to nadzieja dla osób zakażonych wirusem HIV na dłuższe życie, przechodzi ostatnie badania kliniczne w celu ustalenia jego skuteczności i bezpieczeństwa przy stosowaniu kombinacji

⁹ R. F. Wallin, B. M. Regan, M. Napoli, I. J. Stern, *Anesth. Analg.*, **1975**, 54, 6, 758

¹⁰ J. Mystkowska, G. Prokopczyk, D. Łysik, *Acta Mech. Autom.*, **2024**, 18, 4, 714

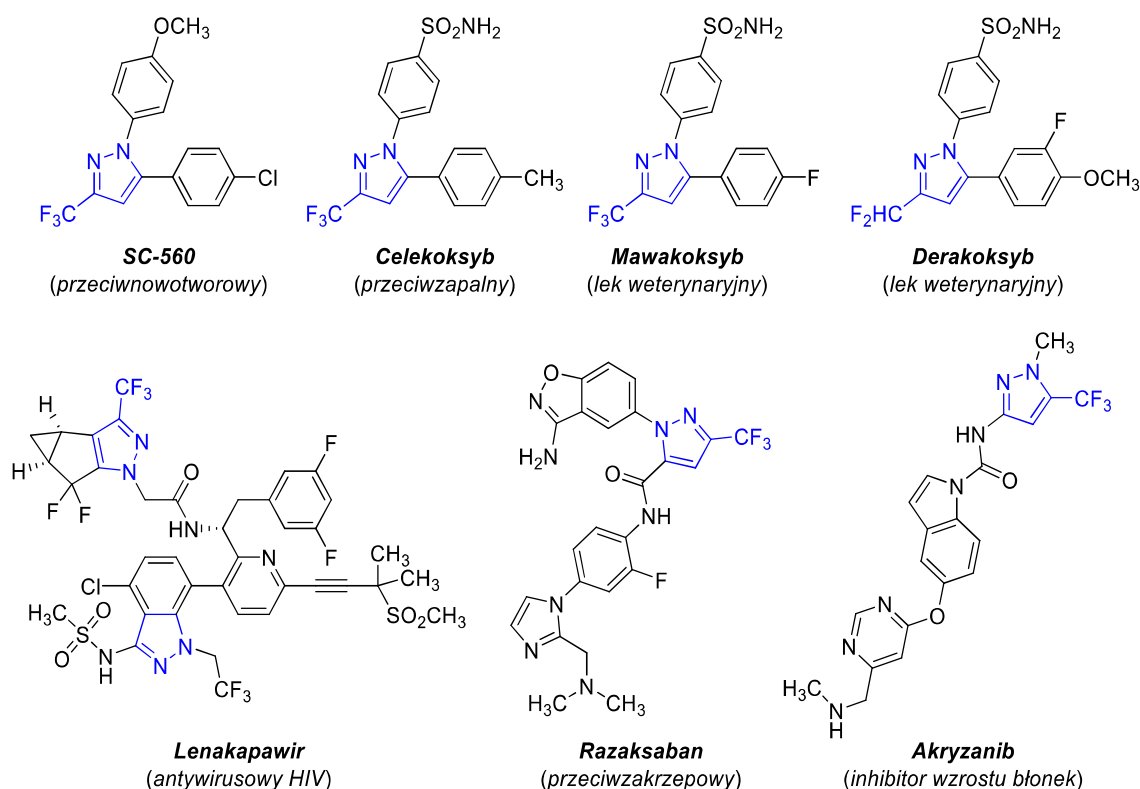
¹¹ M. M. Goldenberg, *Clin. Ther.*, **1999**, 21, 9, 1497

¹² U.S. Food and Drug Administration, December 31, **1998**

¹³ ClinCalc. *Celecoxib: Drug Usage Statistics*, United States, **2014-2023**, <https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Celecoxib>, (10.02.2026r)

¹⁴ J. O. Link, M. S. Rhee, W. C. Tse, J. Zheng, J. R. Samozza, W. Rowe, R. Begley, A. Chiu, A. Mulato, D. Hansen, *Nature*, **2020**, 584, 614

leków przeciwretrowirusowych. Kolejnym związkiem w fazie testów jest Razaksaban¹⁵. Ten potencjalny lek stosowany jest jako środek przeciwzakrzepowy, inhibując aktywność czynnika Xa odpowiedzialnego za aktywację trombiny. W kolejnej fazie testów klinicznych znajduje się Akryzanib¹⁶. Związek ten oddziałuje na czynniki wzrostu śródbłonna naczyniowego, przez co może być stosowany przy mięsakach i chorobach tylnego odcinka oka. Wszystkie wspomniane związki posiadają w swojej strukturze zarówno pierścień pirazolu oraz atomy fluoru bądź grupy fluoroalkilowe, co wpisuje się w nurt skutecznego zastosowania fluorowanych środków w rozwiązywaniu światowych problemów (*Rysunek 3*).



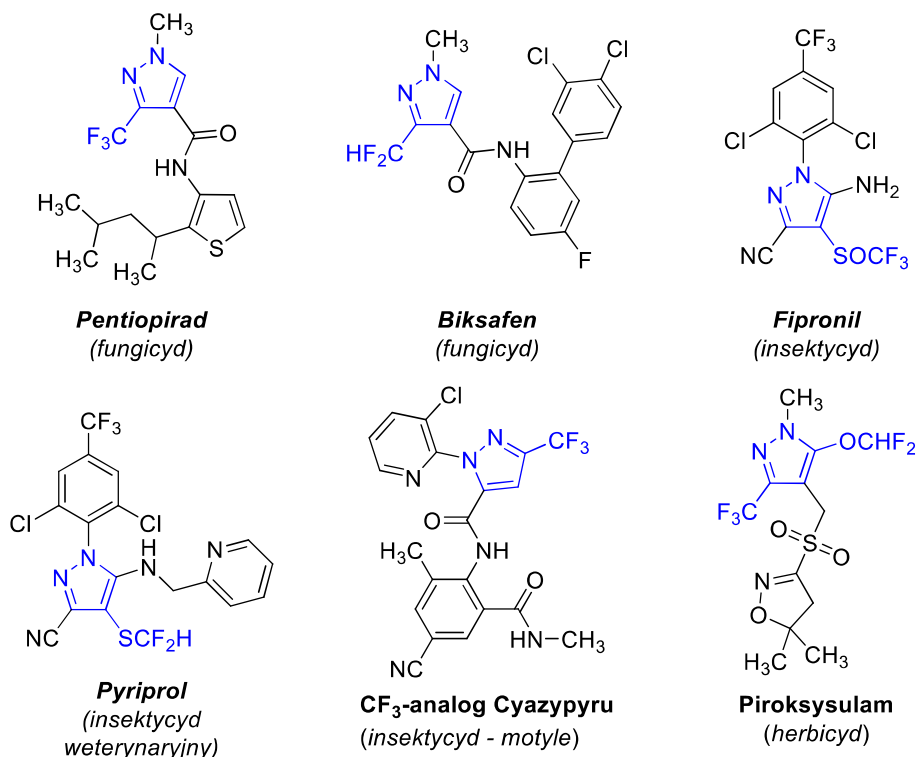
Rysunek 3. Leki zawierające w swojej strukturze fragment fluorowanego pirazolu.

¹⁵ D. J. Pinto, J. M. Smallheer, D. L. Cheney, R. M. Knabb, R. R. Wexel. *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 6243

¹⁶ D. J. P. Pinto et. al, *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 5339

Również wśród agrochemikaliów liczną grupę produktów stanowią związki oparte na strukturze fluorowanego pirazolu¹⁷. Jedną z nich reprezentują fungicydy hamujące dehydrogenazę bursztynianową, ważny enzym z cyklu Krebsa, bez którego rośliny i grzyby nie mogą oddychać. Ponadto są skuteczne wobec innych infekcji takich jak plamistość liści, rdza brązowa i wczesna zaraza. Przykładami są Biksafen, Pentiopirad i Sedaksan (*Rysunek 4*). Inną grupę stanowią preparaty szczególnie skuteczne w walce z obecnością bezkręgowców. Ich zadaniem jest blokada receptorów GABA w kanałach chlorkowych upośledzając system nerwowy. Główny przedstawiciel tej klasy to Fipronil, który jest używany do eksterminacji insektów rolniczych takich jak mszyca, konik polny, chrząszcz oraz termit. Z kolei Pyriprol został wprowadzony do sprzedaży jako środek do zwalczania pcheł i kleszczy u zwierząt. Warto również wspomnieć o Cyazypyrze, stanowiącym skuteczny środek głównie przeciw szkodliwym gatunkom motyli. Aktywuje on kanał wapniowy RyR, przez co upośledzone zostaje funkcjonowanie mięśni owadów, powodując objawy zatrucia takie jak szybkie zaprzestanie żerowania, letarg, paraliż i w konsekwencji śmierć. Przy badaniach SAR wykazano, że obecność grupy CF₃ bezpośrednio w pierścieniu pirazolu gwarantuje niemal identyczne właściwości co Cyazypyr. Herbicyd, który blokuje wytwarzanie długich łańcuchów kwasów tłuszczowych w roślinach, komercyjnie dostępny jest pod nazwą *Sakura*. Piroksysulam może być stosowany przeciwko chwastom jedno i dwuliściennym występujących w uprawach zbóż takich jak pszenica, żyto, jęczmień oraz w uprawach terenów zielonych.

¹⁷ C. Lamberth, J. Dinges, *Heterocyclic Compounds Classes: Agrochemicals*, John Wiley & Sons, 2012



Rysunek 4. Wybrane agrochemikalia zawierające fluorowany pirazol.

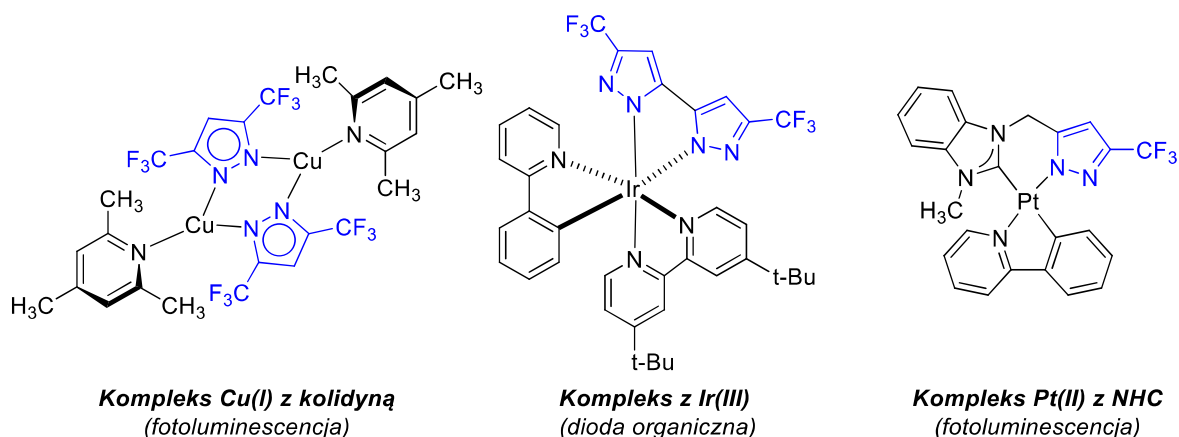
Znane są również przykłady wykorzystania fluorowanych pirazoli w chemii koordynacyjnej¹⁸. Odpowiednie kompleksy Cu(I) i Ag(I) z sukcesem użyto jako katalizatory w reakcjach syntezy epoksydów¹⁹. W innej pracy tego zespołu otrzymane kompleksy fluorowanych pirazoli z miedzią(I) bądź srebrem(I) i kolidyną wykazywały interesujące właściwości fotoluminescencyjne²⁰ (Rysunek 5). Nie tylko kompleksy, w których skład wchodzi miedź wykazują zdolności fluorescencyjne. Podobne rezultaty

¹⁸ H. V. R. Dias, C. J. Lovely, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 3223

¹⁹ H. V. R. Dias, H.-L. Lu, H.-J. Kim, S. A. Polach, T. K. H. H. Goh, R. G. Browning, C. J. Lovely, *Organometallics*, **2002**, 21, 7, 1466

²⁰ M. A. Omary, M. A. Rawashdeh-Omary, H. V. K. Diyabalanage, H. V. R. Dias, *Inorg. Chem.*, **2003**, 42, 26, 8612

uzyskano gdy jako metal użyto platynę²¹ lub iryd, gdzie otrzymane produkty zostały wykorzystane do stworzenia elektrody OLED²². Co ciekawe, wszystkie kompleksy wykazywały zbliżone długości fali dla emitowanego promieniowania (400-450 nm).



Rysunek 5. Kompleksy metali przejściowych i ligandów z fluorowanym pierścieniem pirazolu wykazujące fluorescencję.

Zaprezentowane powyżej przykłady zastosowań fluorowanych pirazoli stanowią jedynie skromne zarysowanie olbrzymiego potencjału aplikacyjnego tej klasy połączeń fluoroorganicznych.

Metody syntezy fluorowanych pirazoli

Mając na uwadze szerokie zainteresowanie chemią pochodnych pirazolu istnieje wiele metod umożliwiających efektywne otrzymanie tej klasy związków. Jako najpopularniejsze metody syntezy fluorowanych pirazoli

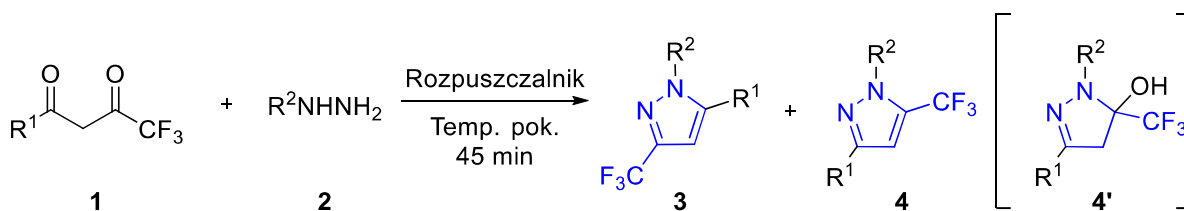
²¹ A. R. Naziruddin, A. Galstyan, A. Iordache, C. G. Daniliuc, C. A. Strassert, L. De Cola, *Dalton Trans.*, **2015**, 44, 8467

²² J.-L. Liao, Y. Chi, Z.-T. Sie, C.-H. Ku, C.-H. Chang, M. A. Fox, P. J. Low, M.-R. Tseng, G.-H. Lee, *Inorg. Chem.*, **2015**, 54, 22, 10811

należy wskazać kondensację Paala-Knorra, wewnątrzcząsteczkową cyklizację, modyfikację w obrębie pierścienia oraz cykloaddycję.

Kondensacje Paala-Knorra

Ogólna strategia syntezy pirazoli według kondensacji Paala-Knorra zakłada wykorzystanie związków dikarbonylowych typu **1** i pochodnych hydrazyny **2**²³. Reakcja ta w swoim klasycznym ujęciu prowadzi do mieszaniny regioizomerycznych produktów, których stosunek jest silnie zależny od warunków prowadzenia reakcji i charakteru elektronowego substratów. Praca Fustero obrazuje wpływ użytego rozpuszczalnika na stosunek powstałych regioizomerów trifluorometylopirazolu **3** i **4** (*Schemat 1*)²⁴. Zastosowanie nienukleofilowych, fluorowanych rozpuszczalników takich jak trifluoroetanol oraz heksafluoroizopropanol faworyzuje powstawanie regioizomeru typu **3** wykluczając reakcję z rozpuszczalnikiem w każdym z przedstawionych wyników. Odmienny rezultat zaobserwowano w przypadku niefluorowanego medium, uzyskując jako produkt główny 5-trifluorometylopirazol **4** wraz z adduktem **4'** (*Tabela 1*). Procedura ta została wykorzystana do syntezy fluorowanych analogów Tenbufenpiradu – środka roztoczobójczego.



Schemat 1. Klasyczny wariant kondensacji Paala-Knorra.

²³ J. Elguero, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Eds. Pergamon Press: New York, **1996**

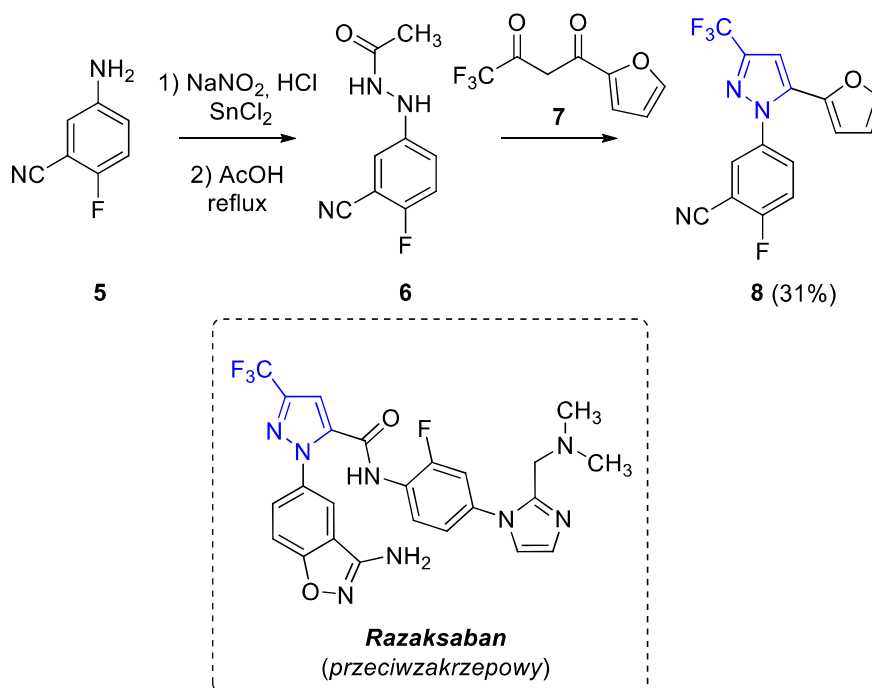
²⁴ S. Fustero, R. Román, J. F. Sanz-Cervera, A. Simón-Fuentes, A. C. Cuñat, S. Villanova, M. Murguía, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 3523

Tabela 1. Stosunek otrzymanych izomerów w zależności od użytego rozpuszczalnika.

R¹	R²	EtOH 3:4	TFE 3:4	HFIP 3:4
CH₃	CH₃	65:35	88:12	96:4
CH₃	Ph	5:95	30:70	99:1
Ph	CH₃	36:64	79:21	92:8
Ph	Ph	24:76	81:19	99:1

Alternatywna, wysoce regioselektywna metoda obejmuje wykorzystanie hydrazydów jako kluczowych substratów została zademonstrowana na Schemacie 2. W pierwszym etapie realizowanym w klasycznych warunkach, została wygenerowana odpowiednia sól diazoniowa pochodnej aniliny **5**, która następnie została przekształcona w hydrazynę. Reakcja z kwasem karboksylowym umożliwiła uzyskanie hydrazidu **6**, który w reakcji z butanodionem typu **7** prowadził do 3-trifluorometylopirazolu typu **8** z całkowitą wydajnością wynoszącą 31%²⁵. Procedura ta została z powodzeniem wykorzystana w syntezie leku przeciwzakrzepowego Razaksaban (Schemat 2).

²⁵ M. L. Quan, et al, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 6, 1729

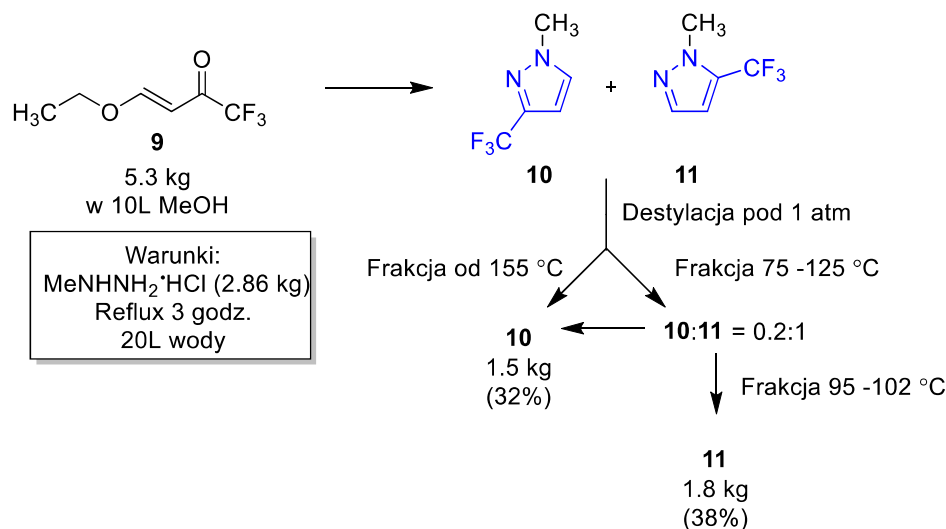


Schemat 2. Wykorzystanie soli diazoniowych w syntezie pirazolu.

Interesującym przykładem jest wykorzystanie β -alkoksyenonów w syntezie z pochodnymi hydrazyny. Dobrze poznanym wariantem jest reakcja pomiędzy 4-etoksy-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-onem (**9**) i metylohydrazyną²⁶. Otrzymane regioizomeryczne produkty **10** i **11** stanowiły duże wyzwanie w kontekście ich separacji. W 2020 roku grupa Volochnyuka opracowała technologiczny wariant tej reakcji w skali kilogramowej. Skuteczny rozdział powstałych pirazoli przeprowadzono na drodze destylacji frakcjonowanej pod ciśnieniem 1 atmosfery.²⁷ (Schemat 3). W dalszej części pracy opisane zostały warianty funkcjonalizacji uzyskanego pierścienia pirazolu przeprowadzone z wykorzystaniem technik przepływowych.

²⁶ J. W. Lyga, R. M. Patera, *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, 27, 919

²⁷ M. A. Tairov, et. al, *Org. Process Res. Dev.*, **2020**, 24, 2619



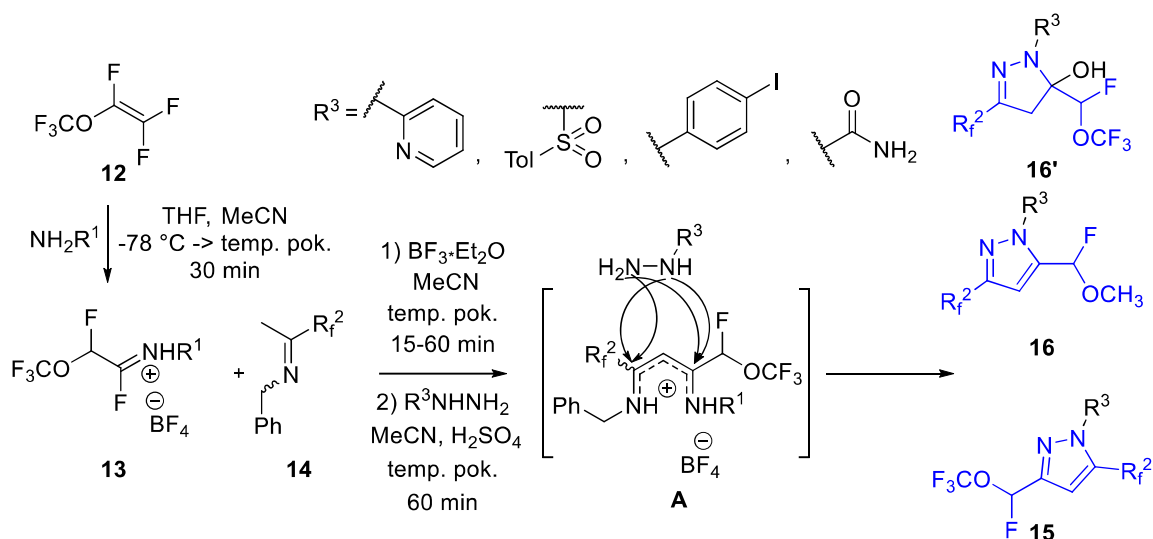
Schemat 3. Multikilogramowy wariant syntezy fluorowanych pirazoli.

W innej pracy wykorzystano grupę związków znaną jako odczynniki aminofluoroalkilowe (FARs). Są to molekuły stanowiące alternatywę dla produktów otrzymywanych w wyniku podstawienia atomem fluoru innych halogenów (reakcja Swartsa²⁸). Stosowane są do jednoczesnego włączenia do struktury produktu grupy fluoroalkilowej i aminowej, poprzez nukleofilowy atak atomu azotu FAR na elektrofilowy atom węgla, najczęściej enaminy lub iminy. Autorzy opracowali własny odczynnik z tej grupy w celu uzyskania reagenta posiadającego mniejsze zatłoczenie steryczne. Odczynnik tworzy się w wyniku kondensacji podstawionej aminy z perfluorowanym eterem winylowym **12**²⁹. FAR **13** aktywowano kwasem Lewisa przed reakcją z ketiminą **14**, dążąc do adduktu **A** atakowanego w kolejnym etapie przez hydrazynę. I w tym przypadku otrzymano parę izomerycznych perfluorowanych pirazoli typu **15** i **16** wraz z adduktami **16'** (Schemat 4). Regioselektywność reakcji jest zależna od zatłoczenia sterycznego i charakteru elektronowego substratów (hydrazyny, FAR i ketiminy), stężenia kwasu siarkowego(VI) oraz sposobu ogrzewania mieszaniny reakcyjnej. Metoda

²⁸ Z. Wang, Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents, John Wiley & Sons, Inc., **2010**

²⁹ E. Schmitt, A. Panossian, J.-P. Vors, Ch. Funke, N. Lui, S. Pazenok, F. R. Leroux, *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 11239

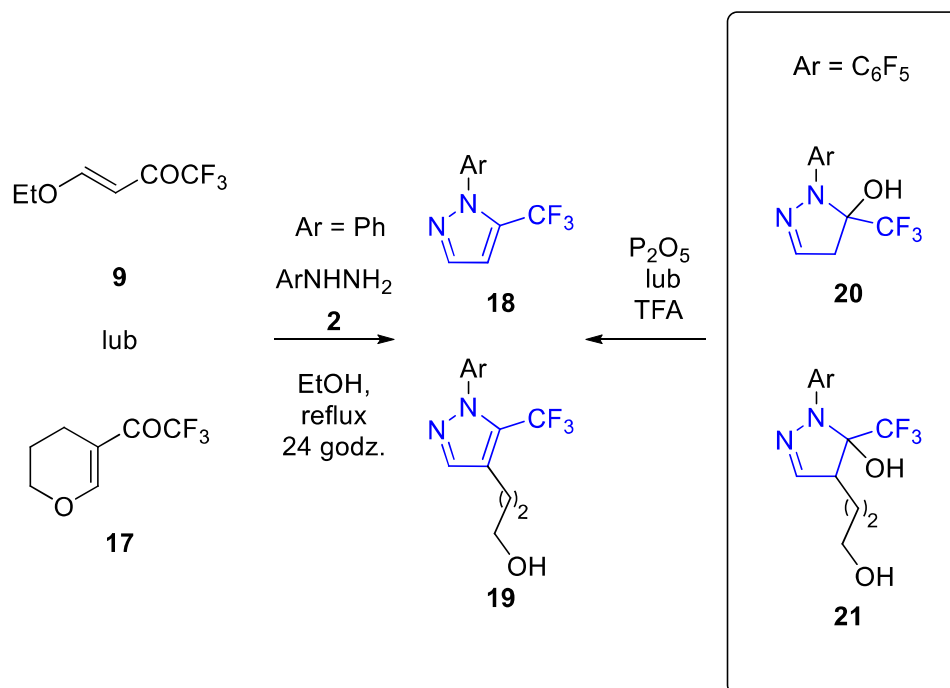
została rozszerzona o zastosowanie hydrazyn z użytecznymi grupami funkcyjnymi takich jak amid, tosyl, pirydyna.



Schemat 4. Wykorzystanie aminofluoroalkinów FARs w syntezie perfluorowanych pirazoli.

Inny przykład wykorzystania pochodnych β -alkoksywinyloketonów³⁰ pokazano na Schemacie 5. Zastosowany w podstawowym podejściu 1,1,1-trifluoro-4-etoksy-3-buta-2-on (**9**) lub jego cykliczny analog **17**, reaguje regioselektywnie z fenylohydrazyną otwierając drogę odpowiednio do 5-trifluorometylopirazolu **18** lub pochodnej 3-(pirazol-4-yl)propanolu typu **19**. Zastosowanie fluorowanych hydrazyn prowadziło do dihydropirazoli typu **20** i **21**, podatnych na dehydratację w obecności P_2O_5 lub w silnie kwasowym środowisku reakcji (Schemat 5). Wspomniane podejście zostało zaimplementowane m.in. do syntezy nowej grupy pirazolo-oksazolidynonów o potwierdzonych właściwościach przeciwbakteryjnych.

³⁰ a) L. Song, Q. Chu, S. Zhu, *J. Fluor. Chem.*, **2001**, 107, 107; b) N. S. Boltacheva, L. N. Dianova, P. A. Slepukhin, V. I. Filyakova, V. A. Bakulev, V. N. Charushin, *Russ. J. Org. Chem.*, **2014**, 50, 767; c) L. Yan, J. Wu, H. Chen, S. Zhang, Z. Wang, H. Wang, F. Wu, *RSC Adv.*, **2015**, 5, 73660



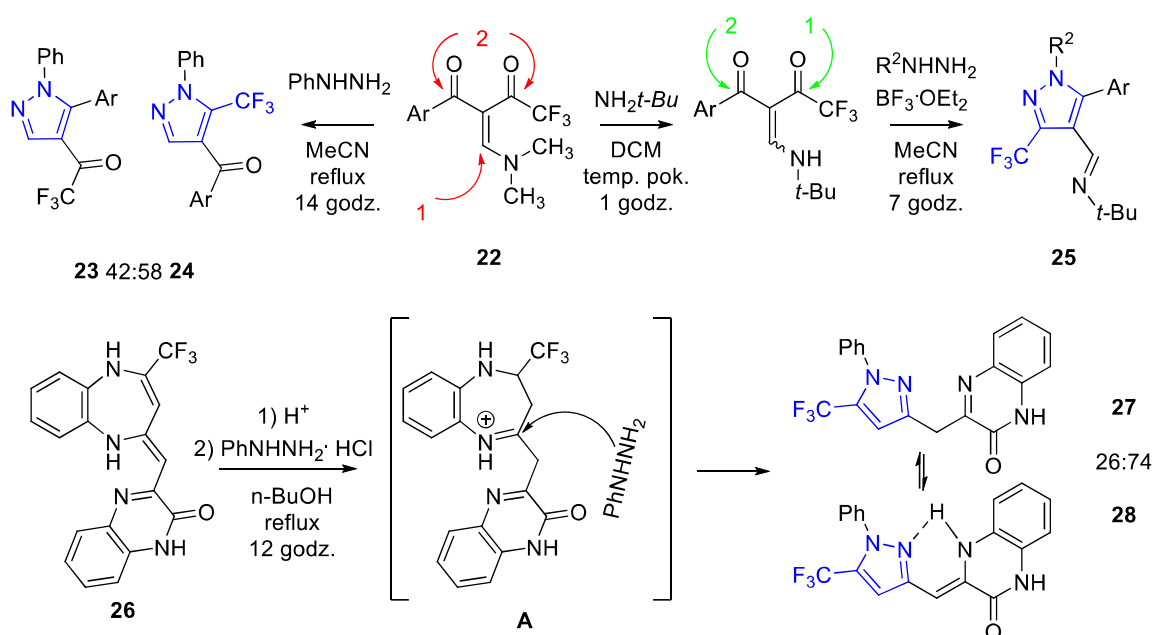
Schemat 5. Wykorzystanie alkoksywinyloketonów w syntezie fluorowanych pochodnych pirazolu.

Kolejny typ związków dikarbonylowych wykorzystanych w syntezie pirazoli stanowią pochodne posiadające fragment enaminy^{31a}, jako kolejne po FARs azotowe odczynniki w tym zestawieniu. W celu uzyskania pożądaných produktów w pierwszej kolejności autorzy wykorzystali odpowiedni trifluorometylowany β -enaminodiketon **22** w reakcji z fenylohydrazyną (Schemat 6). Reakcja prowadziła do mieszaniny regioizomerów **23** i **24** w stosunku 42:58. Utworzenie takiej mieszaniny wynika z addycji atomu azotu do węgla β , a następnie cyklokondensacji. Ze względu na dwie możliwe pozycje drugiego ataku nukleofila, regiochemia tej reakcji nie może być w pełni kontrolowana. Aby uzyskać produkt **25** w sposób całkowicie regioselektywny zmodyfikowano wyjściową enaminę, co sprzyjało addycji-1,2

³¹ a) K. E. Pianoski, J. Poletto, M. J. V. da Silva, J. Nascimento, A. Camargo, A. P. Jacomin, D. S. Gonçalves, D. F. Back, S. Moura, F. A. Rosa, *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 2524; b) D. L. Obydenov, V. Y. Sosnovskikh, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2015**, *51*, 503

i następnej cyklizacji. Obecność grupy CF_3 była kluczowa do utworzenia odpowiednich 4-iminometyloazoli, ponieważ unikatowe właściwości fluoru stabilizują zasadę Schiffa.

Zastosowanie substratów typu **26** wymaga protonowania do formy **A**, dzięki któremu uwypukla się elektrofilowy charakter pozycji C-2, co z kolei umożliwia selektywny atak hydrazyny, prowadząc do produktu **27** (w równowadze tautomerycznej ze związkiem **28**).



Schemat 6. Synteza fluorowanych pirazoli z pochodnych enaminy.

Powyżej scharakteryzowano kilka wybranych metod syntezy fluorowanych pirazoli wykorzystujących związki dikarbonylowe lub ich syntetyczne ekwiwalenty w reakcjach z pochodnymi hydrazyny. Inne

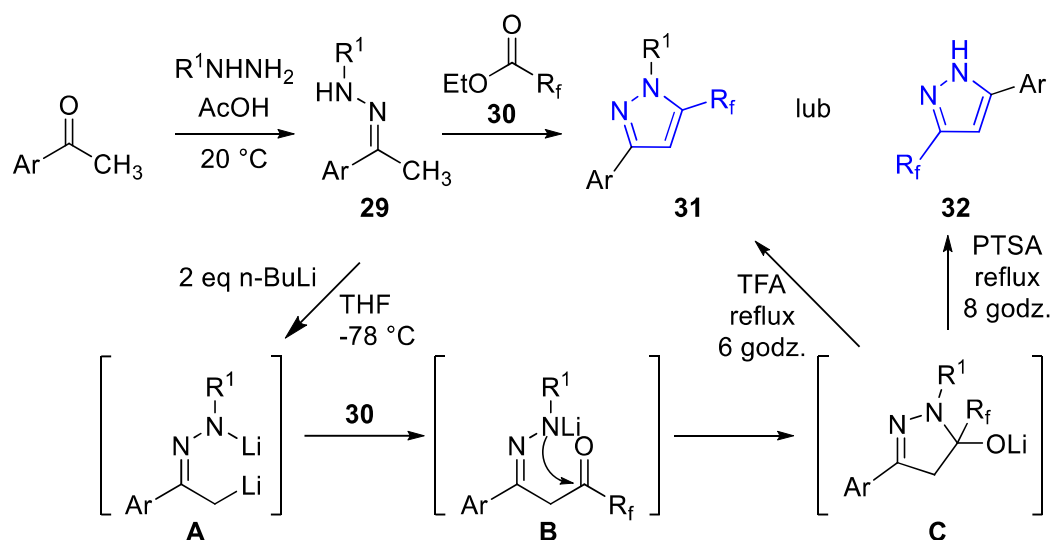
interesujące przykłady obejmują wykorzystanie bardziej złożonych alkoksyenenów³² i ynionów³³.

W użyciu są również metody przebiegające w typie kondensacji Claisena, wykazujące (dwu)etapowy charakter przemian³⁴. W zaprezentowanej metodzie wyjściowy keton ulega kondensacji z arylohydrazyną prowadząc do odpowiedniego hydrazonu **29**, z którego pod działaniem nadmiaru *n*-BuLi powstaje dianion typu **A** (Schemat 7). Natychmiast po dodaniu karboksylanu **30** powstaje addukt **B** z następczą cyklizacją wymuszoną atakiem na karbonylowy atom węgla prowadząc do związku **C**. Struktura produktu zależna jest od rodzaju użytego kwasu w etapie dehydratacji; i tak dla R = COOEt w celu uzyskania pirazolu **31** stosowany jest kwas trifluorooctowy, podczas gdy w syntezie pochodnej **32** zastosowano kwas *p*-toluenosulfonowy. Metoda prowadzi do oczekiwanych produktów niemal ilościowo. Warto podkreślić, że uzyskane przez autorów związki są selektywnymi inhibitorami fosfatazy alkalicznej o niewielkim wpływie na h-NPP1 i h-NPP3.

³² a) D. Bazhin, et. al, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 2015, 5236; b) A. F. M. Flores, J. L. Malavolta, L. M. Frigo, M. Doneda, D. C. Flores, *Synth. Commun.*, **2015**, 45, 1198; c) M. Y. Bugera, K. V. Tarasenko, I. S. Kondratov, I. I. Gerus, B. V. Vashchenko, V. E. Ivasyshyn, O. O. Grygorenko, *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 2020, 1069

³³ a) M. T. Hsieh, S. C. Kuo, H. C. Lin, *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, 357, 683; b) V. M. Muzalevskiy A. Y. Rulev, A. R. Romanov, E. V. Kondrshov, I. A. Ushakov, V. A. Chertkov, V. G. Nenajdenko, *J. Org. Chem.*, **2017**, 82, 7200; c) B. A. Chalyk, et. al, *J. Org. Chem.*, **2019**, 84, 15212

³⁴ T. N. Ngo, S. A. Ejaz, T. Q. Hung, T. T. Dang, J. Iqbal, J. Lecka, J. Sévigny, P. Langer, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 8277

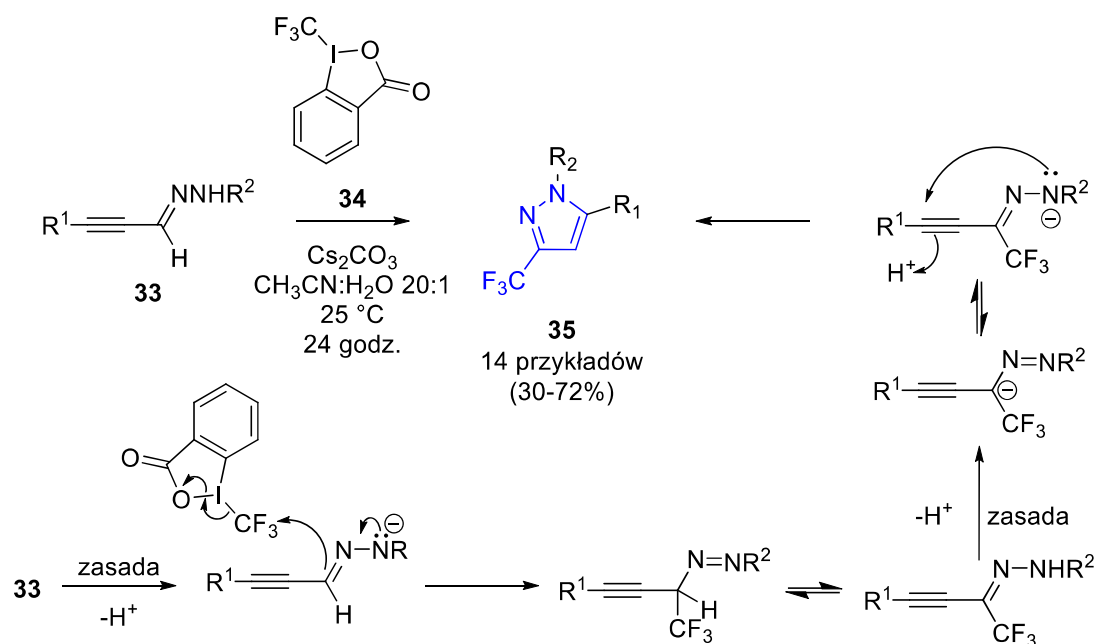


Schemat 7. Fluorowane pirazole jako produkty kondensacji Claisena.

Reakcje wewnątrzcząsteczkowe

W 2014 roku zaprezentowano elegancką metodę syntezy 3-trifluorometylowanych pirazoli opartą na cyklizacji hydrazonów sfunkcjonalizowanych ugrupowaniem acetylenowym. Jako kluczowe substraty wykorzystano niefluorowane alkino-hydrazony typu **33**, które poddano reakcji z odczynnikiem Togniego (**34**), w środowisku zasadowym, skutecznie wprowadzając grupę trifluorometylową³⁵. Sekwencja przemian obejmująca proces deprotonowania, cyklizacji i protonowania prowadzi do finalnego produktu **35** (Schemat 8). Autorzy z powodzeniem uzyskali serię 14. pochodnych 1,5-diarylopirazolu, w tym leku przeciwzapalnego Celekoksyb, wyizolowanego z 52% wydajnością.

³⁵ G. Ji, X. Wang, S. Zhang, Y. Xu, Y. Ye, M. Li, Y. Zhang, J. Wang, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 4361

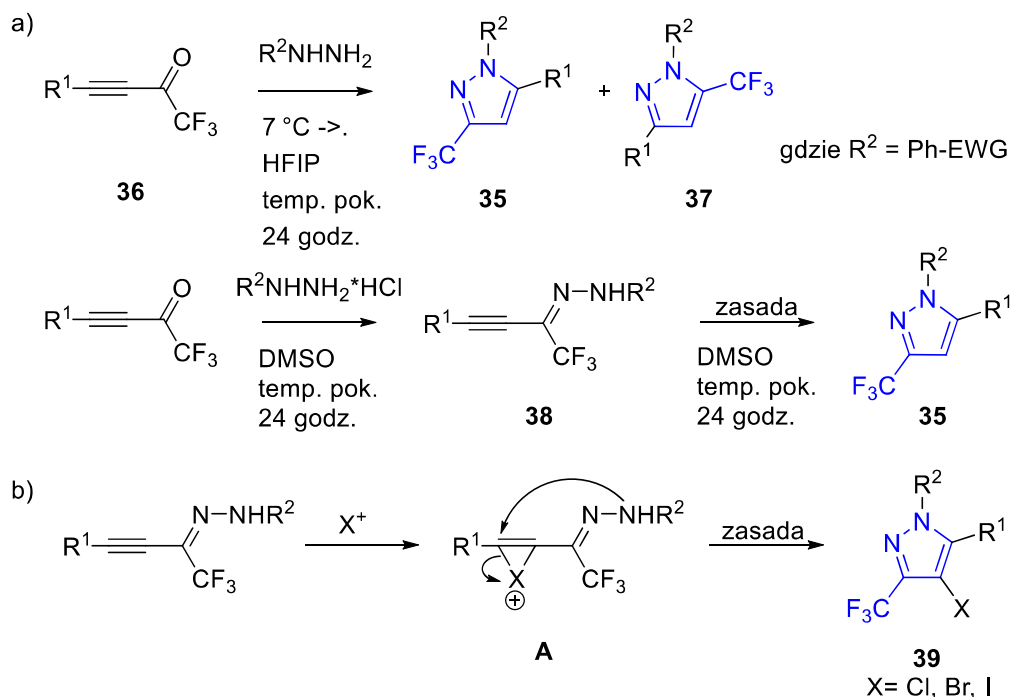


Schemat 8. Mechanizm tworzenia CF₃-pirazoli z niefluorowanych alkinohydrazonów **33**.

Interesujący przykład został opisany przez grupę Nenajdenko^{30b,36}, gdzie wykazano, że charakter użytego rozpuszczalnika w reakcji hydrazyny z CF₃-ynonami determinuje miejsce ataku, a co za tym idzie, odmienną strukturę produktu reakcji. O ile w przypadku kondensacji z fenylohydrazyną uzyskano selektywnie pirazole typu **35**, tak zastosowanie pochodnych z podstawnikami elektronoakceptorowymi (np. NO₂, SO₂NH₂, C₆F₅), prowadziło do mieszaniny produktów **35** i **37** (Schemat 9a). Rozwiązaniem tego problemu było przekształcenie ynonu **36** w odpowiedni hydrazon **38**. Następca cyklizacja pod wpływem mocnej zasady takiej jak NaOH, DBU lub *t*-BuOK prowadziła do selektywnego utworzenia pirazolu typu **35**. Rozwinięcie tego wątku obejmowało zastąpienie mocnej zasady odczynnikami halogenującymi, co prowadziło do pochodnych 3-trifluorometylopirazolu z jednoczesną funkcjonalizacją pierścienia w pozycji C(4). Według zaproponowanego przez autorów mechanizmu, proces obejmuje cyklizację

³⁶ V. M. Muzalevskiy, V. G. Nenajdenko, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16, 7935

inicjowaną dodatkiem elektrofila tworzącego cykliczny kation haloniowy typu **A**. Następczy atak atomu azotu i deprotonowanie prowadzi do 4-halogenopirazolu typu **39** (Schemat 9b). Powstałe produkty poddano modelowym transformacjom uzyskując tetrapodstawione analogi Celekoksybu.

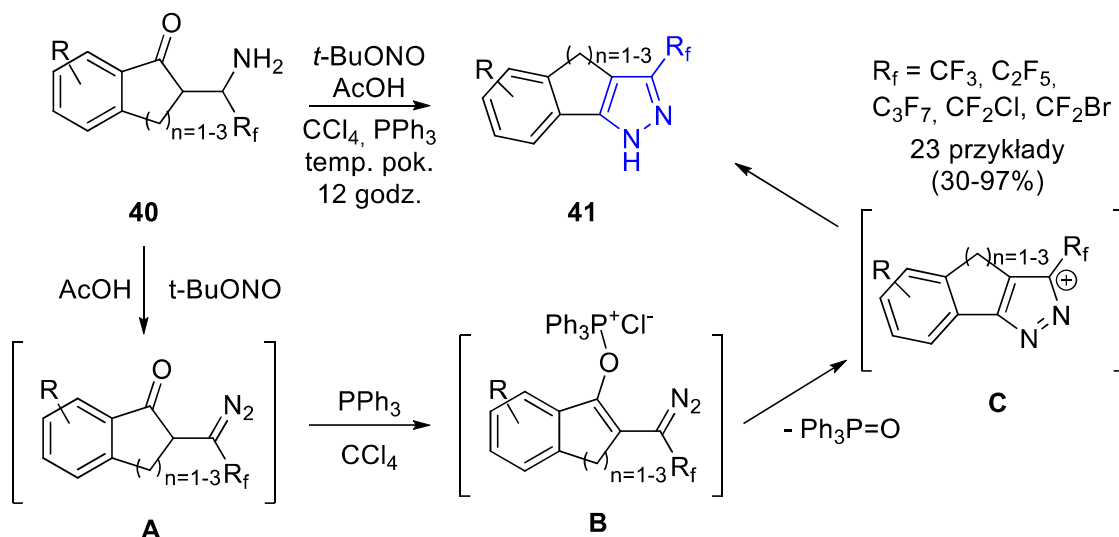


Schemat 9. a) Synteza izomerycznych pirazoli **35** i **37**; b) mechanizm cyklizacji prowadzącej do 4-jodopirazoli.

Inny typ przemian, wykorzystujący wewnątrzcząsteczkową reakcję typu Appela, został z powodzeniem użyty w syntezie pochodnych policyklicznych. Jako substraty ulegające przekształceniu wykorzystano β -aminoketony typu **40** (Schemat 10)³⁷. Pierwszy etap obejmuje diazowanie prowadzące do struktury **A**, która następnie reaguje z tryfenylofosfiną i CCl_4 dając **B**. W wyniku wewnątrzcząsteczkowej reakcji powstaje tricykliczny kation **C**, który w wyniku przegrupowania i przyłączenia wodoru prowadzi

³⁷ N. Wang, Y. Qiao, Y. Du, H. Mei, J. Han, *Org. Biomol. Chem.*, **2022**, 20, 7467

do pożądanego produktu. Procedura ta otwiera dostęp do tricyklicznych związków o różnym rozmiarze pierścienia i charakterze grup fluoroalkilowych.



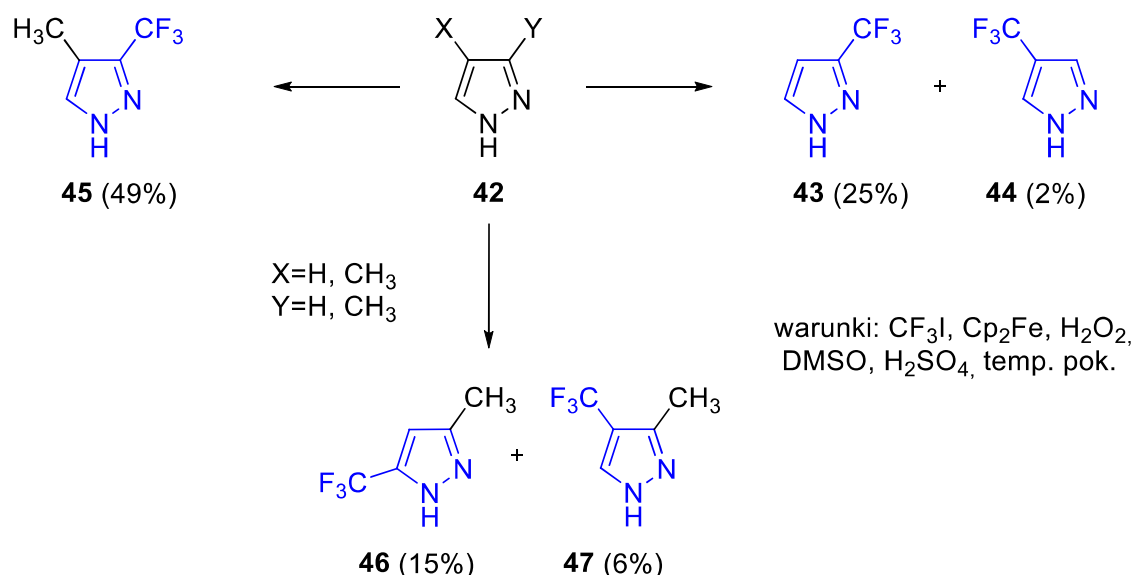
Schemat 10. Otrzymywanie tricyklicznych pochodnych pirazolu z wykorzystaniem reakcji Appela.

Fluorometylowanie pierścienia pirazolu

Modyfikacje w obrębie pierścienia to kolejny trend w syntezie fluorowanych pirazoli. Procesy addycji oraz substytucji z użyciem odpowiednio sfunkcjonalizowanych pochodnych przebiegają na ogół w analogiczny sposób jak w przypadku innych heterocykli; tu w pozycjach N(1), C(4) oraz C(5). Wprowadzenie grup fluoroalkilowych do pierścienia pirazolu może zachodzić poprzez bezpośrednie fluorowanie lub substytucję halogenu. Jako reagent umożliwiający wprowadzenie pożądanego podstawnika w sposób rodnikowy stosuje się m. in. jodotrifluorometan w obecności żelaza(II), perhydrofluorometanu oraz DMSO (Schemat 11)³⁸. W badaniach zaprezentowano, że zależnie od struktury pirazolu, możliwe jest wprowadzenie grupy CF_3 w różne pozycje tego

³⁸ T. Kino, Y. Nagase, Y. Ohtsuka, K. Yamamoto, D. Uraguchi, K. Tokuhisa, T. Yamakawa, *J. Fluor. Chem.*, **2010**, *131*, 98

heterocykła. Autorzy pracy przetestowali pochodne pirazolu typu **42**, które to zostały przekształcone w trifluorometylowane produkty zależnie od dostępności pozycji. Z eksperymentów wynika, że w przypadku niepodstawionego pirazolu (X, Y = H) głównym produktem była pochodna 3-CF₃ (**43**), z jednoczesnym utworzeniem śladowych ilości 4-trifluorometylopirazolu (**44**). Z kolei obecność grupy metylowej w pozycji C(4), prawdopodobnie ze względu na elektronodonorowy charakter umożliwia uzyskanie pochodnej **45** z nieco lepszą wydajnością. Obecność podstawnika Me w pozycji C(3) skutkowała otrzymaniem mieszaniny produktów 4- i 5-trifluorometylopirazolu z niższą wydajnością.

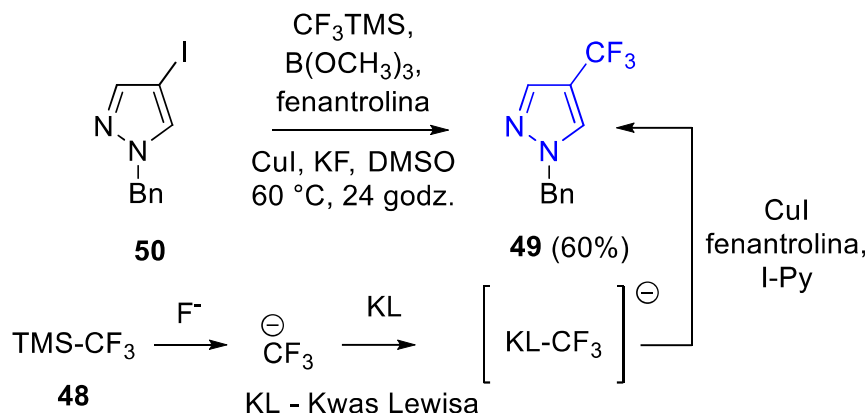


Schemat 11. Konkurencja trifluorometylowania pirazolu w warunkach rodnikowych.

Inna metoda polegająca na wprowadzeniu grupy trifluorometylowej opiera się na wykorzystaniu odczynnika Rupperta-Prakasha umożliwiającego szereg transformacji obejmujących formalny transfer anionu CF₃ ³⁹. Zastosowanie TMSCF₃ **48** w obecności kwasu Lewisa (KL), pozwalającego

³⁹ R. S. Bastos, *Synlett*, **2008**, 9, 1425

na bardziej kontrolowane uwalnianie anionu CF_3^- , było kluczowe do otrzymania oczekiwanego pirazolu **49** z dobrą wydajnością (Schemat 12)⁴⁰.

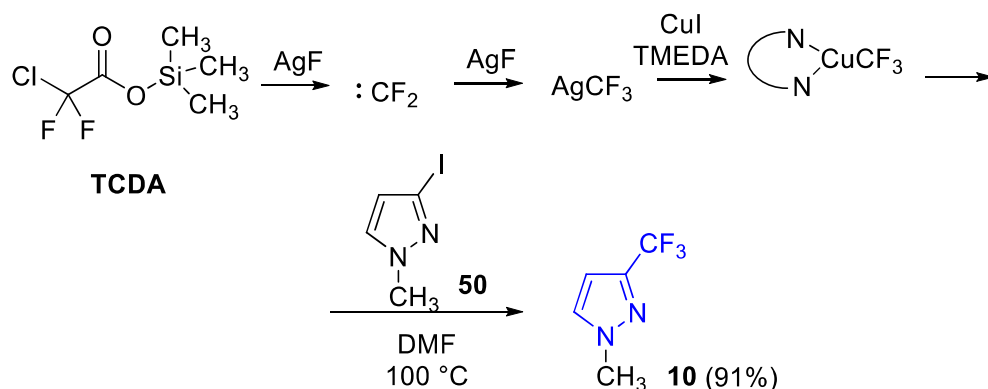


Schemat 12. Odczynnik Rupperta-Prakasha w syntezie fluorowanych pirazoli.

W innej metodzie, jako źródło grupy CF_3 wykorzystano difluorokarben ($:\text{CF}_2$), generując ten reaktywny związek pośredni *in situ*, z użyciem $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{TMS}$ (TCDA) i AgF ⁴¹. W pierwszym etapie TCDA reaguje z fluorkiem srebra prowadząc do difluorokarbenu z jednoczesnym utworzeniem AgCl , silnego wiązania krzem-fluor oraz CO_2 , co stanowi siłę napędową tej reakcji. Kolejny etap obejmuje reakcję karbenu z AgF prowadząc do anionu CF_3^- , który ulega wymianie liganda z jodkiem miedzi tworząc niezwykle reaktywny kompleks. Kolejno reakcja z jodkiem **50** prowadzi do pożądanego produktu typu **10** (Schemat 13).

⁴⁰ Z. Gonda, S. Kovács, C. Wéber, T. Gáti, A. Mészáros, A. Kotschy, Z. Novák, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 4268

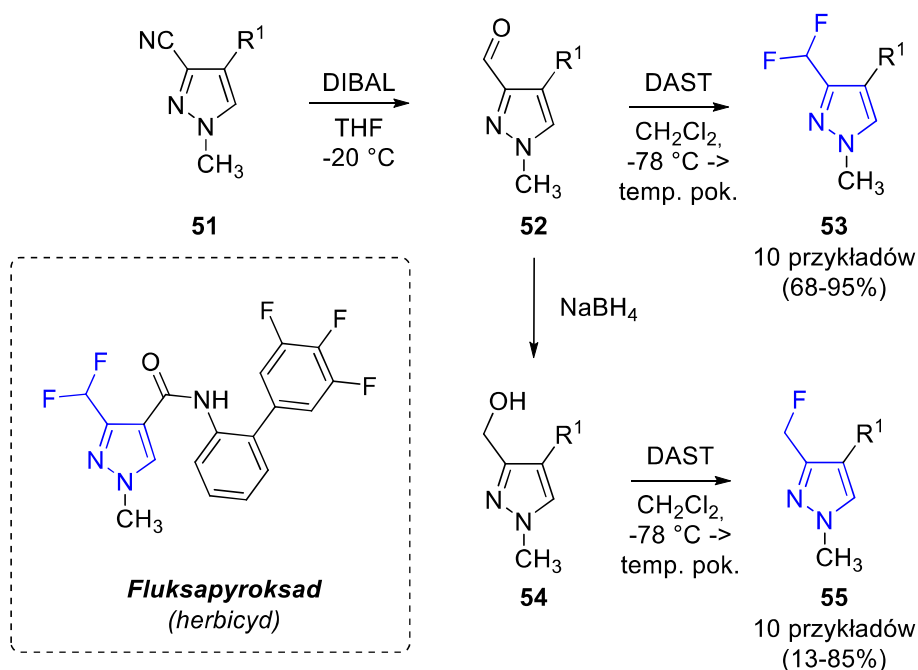
⁴¹ X. Zhang, J. Wang, Z. Wan, *Org. Lett.*, **2015**, 17, 2086



Schemat 13. Generowanie *in situ* odczynnika tryluorometylującego w reakcji z jodopirazolem **50**.

W 2019 roku została opisana metoda umożliwiająca otrzymanie komercyjnie dostępnego herbicydu Fluksapyroksadu jak i jego analogów. W tym celu autorzy wykorzystali pirazole typu **51** sfunkcjonalizowane grupą nitrylową⁴² otrzymując w pierwszym etapie odpowiednie aldehydy **52** (Schemat 14). W zależności od struktury pożądanego produktu, pirazole **52** wykorzystano w reakcji z trójfluorkiem (dietyloamino)siarki (DAST) lub w redukcji do alkoholu i reakcji z DAST, uzyskując odpowiednio produkty typu **53** i **55**.

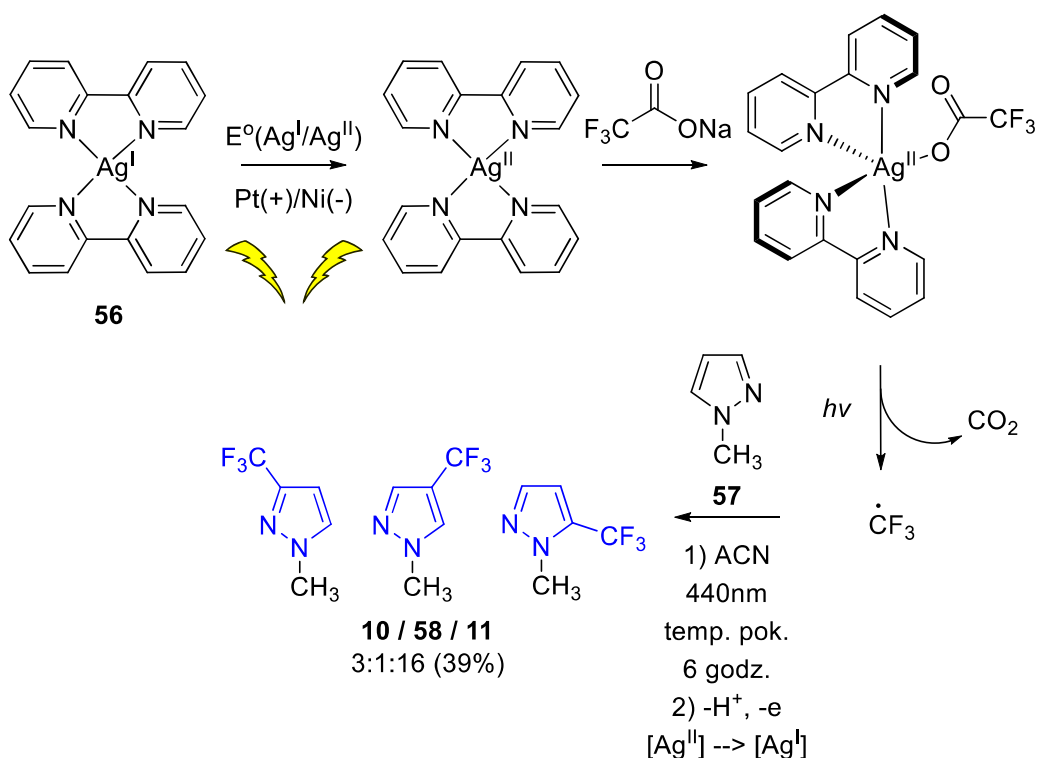
⁴² Y. Zhang, Z. Chen, J. Nie, F.-G. Zhang, J.-A. Ma, *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 7148



Schemat 14. Synteza pochodnych difluorometylo i fluorometylopirazolu.

W minionym roku, w *Science*⁴³, opisana została metoda obejmująca elektrofotokchemiczny transfer grupy CF_3 z wykorzystaniem kompleksów srebra **56** stanowiących superoksydacyjne katalizatory foto-redoks zdolne do aktywacji trifluorooctanu poprzez homolityczny rozpad wiązania C–C indukowany światłem widzialnym. Utworzony rodnik trifluorometylowy został wyłapany w reakcji z pochodnymi aryłowymi i hetaryłowymi prowadząc do spodziewanych produktów, w dość łagodnych warunkach (*Schemat 15*). Wadą wspomnianej metody jest brak selektywności, która w przypadku reakcji *N*-metylopirazolu prowadziła do mieszaniny trzech regioizomerów.

⁴³ Campbell, J. B. Gordon, E. R. Raguram, M. I. Gonzalez, K. G. Reynolds, M. Nava, D. G. Nocera, *Science*, **2024**, 383, 279



Schemat 15. Elektrofotokchemiczne wykorzystanie kompleksów srebra **56** w syntezie CF_3 -pirazoli.

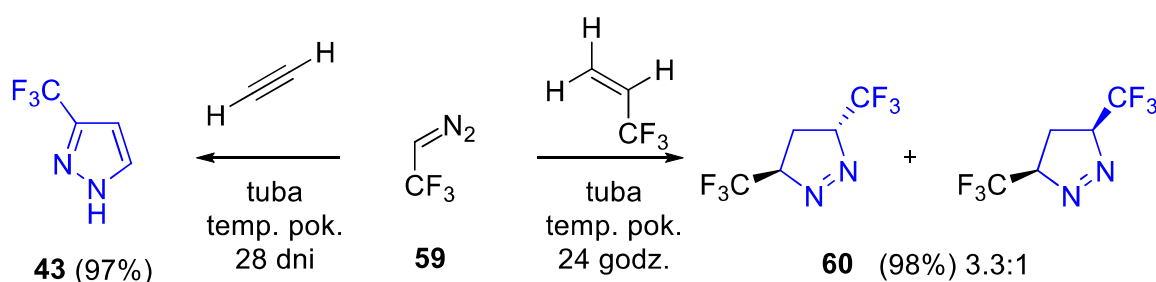
Reakcje cykloaddycji

Ostatnim omawianym typem reakcji prowadzących do fluorowanych pirazoli są procesy cykloaddycji. Charakteryzują się one wysoką regioselektywnością, stosunkowo łagodnymi warunkami oraz szerokim spektrum łatwo dostępnych substratów, przez co stanowią atrakcyjną alternatywę w syntezie nowych heterocykli.

Mówiąc o reakcjach cykloaddycji w kontekście syntezy fluorowanych pirazoli należy podkreślić znaczenie (3+2)-cykloaddycji, czyli tzw. 1,3-dipolarnej cykloaddycji (znanej również jako reakcja Huisgena). Rozróżnić można dwa podejścia tj. z wykorzystaniem fluorowanych 1,3-dipoli (takich jak diazoalkeny, ylidy, nitryloiminy) lub odpowiednich dipolarofili sfunkcjonalizowanych grupą fluoroalkilową (alkoksyalleny, enaminy,

modyfikowane olefiny). Wybór strategii zależy od pożądanego umiejscowienia grupy fluoroorganicznej.

Podejście wykorzystujące diazozwiązki jest szeroko stosowane od wielu lat w syntezie heterocykli azotowych. Jeden z pierwszych przykładów obejmował zbadanie reaktywności 1,1,1-trifluorodiazoetanu (**59**) z alkenami i alkinami dając odpowiednio 3,5-bistrifluorometylo pirazoliny **60** i pirazole typu **43** (*Schemat 16*)⁴⁴. Co ciekawe, faworyzowany w tej reakcji izomer *trans* powstawał w stosunku ponad 3:1.

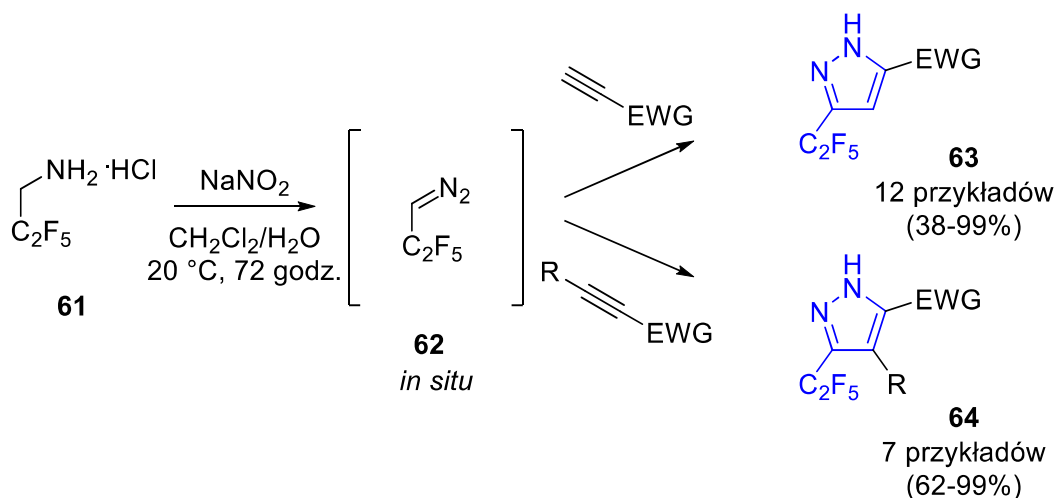


Schemat 16. Trifluorodiazoetan w reakcji z węglowodorami nienasyconymi.

Ze względu na toksyczny charakter diazozwiązku **59**, niezwykle istotne było opracowanie dogodnych źródeł tego reagenta zapewniających bezpieczeństwo pracy. W 2015 roku została opisana synteza typu *one-pot* wykorzystująca chlorowodorek odpowiedniej aminy **61**, azotan(III) sodu oraz alkiny (*Schemat 17*). Taki dobór komponentów umożliwił wygenerowanie diazozwiązku **62** *in situ*, który to następnie ulegał (3+2)-cykloaddycji prowadząc do pirazoli typu **63** i **64**. Warto podkreślić, że opracowana przemiana przebiegała wydajnie w mieszaninie dichlorometan/woda i nie wymagała oczyszczania produktów przy użyciu chromatografii kolumnowej. Jako ograniczenie tego podejścia należy wskazać, że reakcje zachodziły

⁴⁴ J. H. Atherton, R. Fields, *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 1507

wyłącznie w przypadku alkinów posiadających w swojej strukturze podstawniki elektronoakceptorowe⁴⁵.

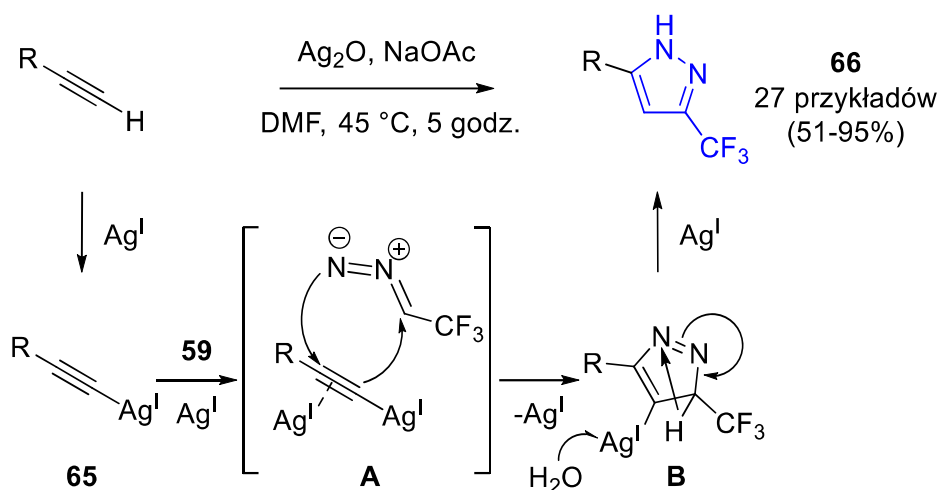


Schemat 17. Trójkomponentowa synteza perfluorowanych pirazoli.

Dogodną i wydajną metodę umożliwiającą wykorzystanie acetylenów sfunkcjonalizowanych grupami o różnym charakterze elektronowym opisał zespół Ma⁴⁶. W celu aktywacji alkinów autorzy wykorzystali sole srebra w łagodnych warunkach. Utworzony w pierwszym etapie acetylenek srebra **65** zostaje aktywowany kolejną porcją Ag^I i natychmiast ulega 1,3-dipolarnej cykloaddycji z generowanym *in situ* fluorowanym diazoetanem **59** tworząc przejściowy 3*H*-pirazol typu **B**. W wyniku przeniesienia wodoru-1,3 i hydrolizy uzyskano pożądany produkt **66** (Schemat 18). W pracy wykazano również, że obecność drugiego ekwiwalentu soli srebra(I) znacząco podnosi wydajność reakcji.

⁴⁵ P. K. Mykhailiuk, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2015**, 11, 16

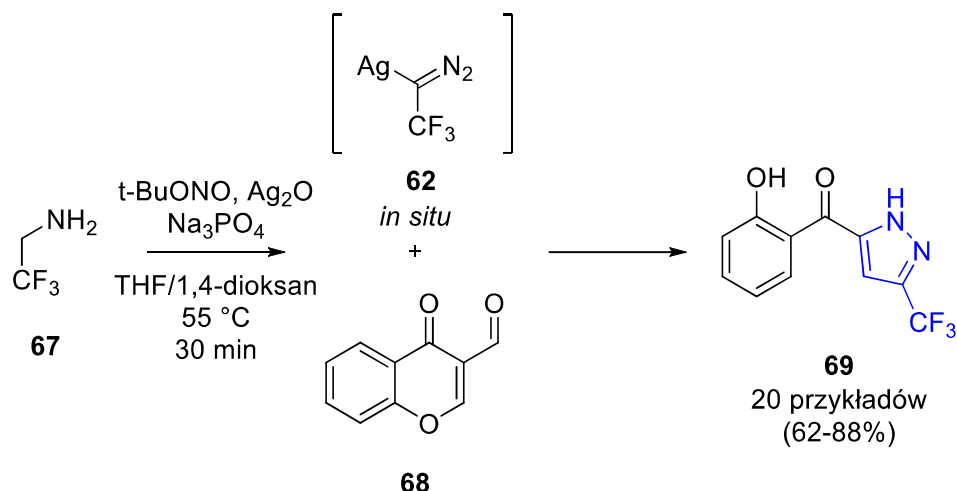
⁴⁶ F. Li, J. Nie, L. Sun, Y. Zheng, J.-A. Ma, *Angew. Chem.*, **2013**, 125, 6375



Schemat 18. Sole srebra jako kluczowy element cykloaddycji acetylenów z diazozwiązkami.

W kolejnej pracy autorzy opisali prostą i regioselektywną syntezę analogów pirolomycyny⁴⁷. Jako kluczowe substraty użyto 3-formylochromony typu **68** i prekursor diazozwiązku w obecności srebra(I) (*Schemat 19*). Aby wykazać użyteczność metody autorzy z powodzeniem zaimplementowali ją w syntezie pochodnej estronu o obiecującym działaniu anti-estrogenowym. Warto podkreślić, że niektóre z otrzymanych pochodnych wykazywały również silne działanie przeciwbakteryjne.

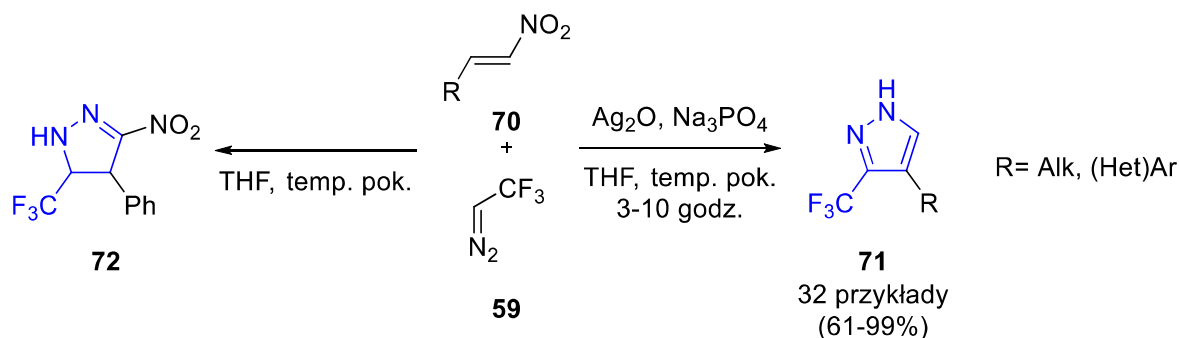
⁴⁷ X. Peng, X. Zhang, S. Li, Y. Lu, L. Lan, C. Yang, *Org. Chem. Front.*, **2019**, 6, 1775



Schemat 19. Wykorzystanie formylochromonu **68** w syntezie pirazoli **69**.

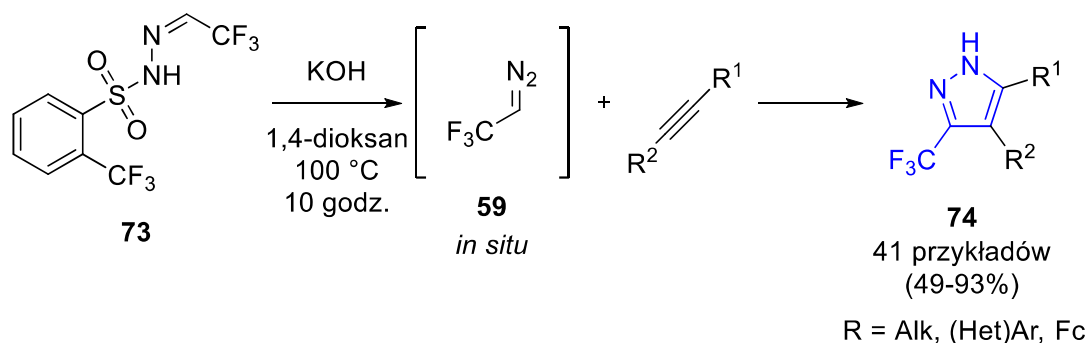
Strategia *TADG* (*Traceless Activating and Directing Group*) zakłada wykorzystanie grupy funkcyjnej jako kierującej katalizator metaliczny względem określonego wiązania w celu indukcji reakcji (aktywacja/kierowanie), a następnie dochodzi do jej usunięcia bądź przekształcenia, co pozwala uniknąć dodatkowych etapów, upraszcza syntezę i poprawia ekonomię atomową w przypadku syntezy bardziej złożonych struktur. Taką rolę może pełnić grupa nitrowa ($-\text{NO}_2$), stąd nitroolefiny sprawdzają się jako użyteczne dipolarofile w reakcjach cykloaddycji, skutecznie zapewniając wysoką regioselektywność. Użycie roztworu trifluorodiazoetanu (**59**) w obecności nitroolefin **70** w łagodnych warunkach umożliwiło otrzymanie 4-podstawionych fluorowanych pirazoli **71** (*Schemat 20*)⁴⁸. Aby uzyskać pożądany produkt niezbędnym było dodanie jonów srebra(I). Synteza prowadzona bez ich dodatku skutkowała powstawaniem pirazoliny **72**, nie dającej się przekształcić w oczekiwany pirazol. Ponadto, procedura jest skuteczna do przygotowania pirazoli zawierających grupy perfluorowane.

⁴⁸ Z. Chen, Y. Zheng, J.-A. Ma, *Angew. Chem.*, **2017**, 129, 16, 4640



Schemat 20. Nitroolefiny **70** jako użyteczne dipolarofile zgodne z strategią TADG.

Innym popularnym źródłem diazoetanu jest *N*-triftosylohydrazon trifluoroacetaldehydu **73** (TFHZ-Tfs)⁴⁹. Jest to bezpieczny w użyciu i niezwykle skuteczny odczynnik, który znalazł zastosowanie m.in. w syntezie *gem*-difluorowanych alkenów⁵⁰. Omawiany reagent w środowisku zasadowym ulega rozpadowi na pochodną kwasu tosyłowego i diazoetanu **59**. Jako dipolarofile w reakcji z **59** zbadano terminalne acetyleny uzyskując pochodne 3-trifluorometylopirazolu **74**, które izolowano z wydajnościami 49-93% (Schemat 21). Ponadto, opracowana metoda umożliwiła uzyskanie *Celekoksybu* w skali gramowej z dobrą całkowitą wydajnością wynoszącą 48%.



Schemat 21. TFHZ-Tfs jako surogat diazoetanu w syntezie pirazoli.

⁴⁹ H. Wang, Y. Ning, Y. Sun, P. Sivaguru, X. Bi, *Org. Lett.*, **2020**, 22, 2012

⁵⁰ Y. Ma, B. R. P. Reddy, X. Bi, *Org. Lett.*, **2019**, 21, 9860

The reaction scheme shows the synthesis of 2-substituted-4-(trifluoromethyl)imidazoles (**66**) from aldehydes (**76**) and bromotrifluoroacetone (**75**).

 1. Aldehyde (**76**) reacts with TsNHNH_2 to form a phenylhydrazone intermediate.

 2. The intermediate reacts with bromotrifluoroacetone (**75**) to form a diazo carbanion intermediate.

 3. The intermediate reacts with DBU in Toluene at 60°C for 6 hours to yield the final product (**66**).

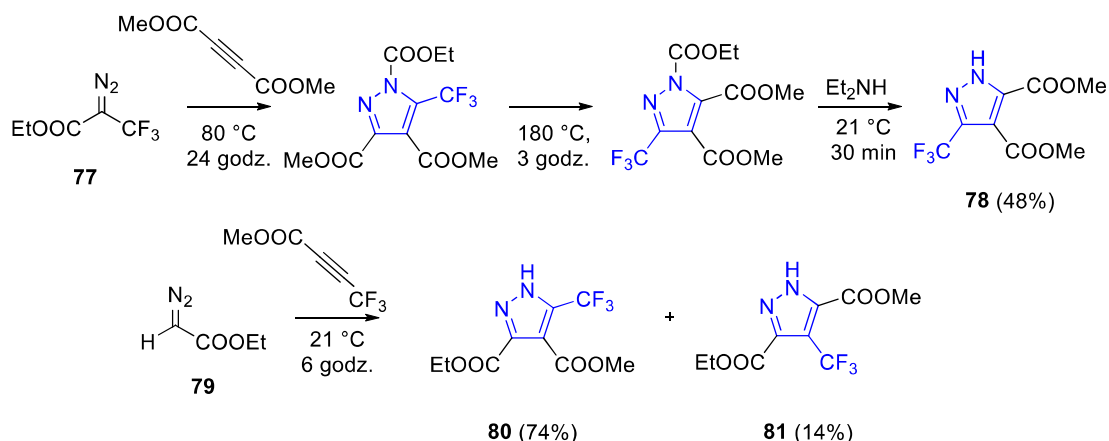
 4. The product (**66**) is a 2-substituted-4-(trifluoromethyl)imidazole.

 5. The reaction is applicable to 52 examples with yields ranging from 45% to 91%.

 6. $\text{R} = \text{Alk, (Het)Ar}$

Szczegółowe rozważania dotyczące reakcji cykloaddycji i następczego przegrupowania sigmatropowego-[1,5] zostały opisane przez Reissiga⁵². W badaniach wykorzystano pochodne diazoetanu oraz różne sfunkcjonalizowane acetyleny, co prowadziło do odmiennych produktów. W większości przypadków autorzy odnotowali doskonałą regioselektywność procesu, a przegrupowanie van Alphena-Hüttela prowadziło do produktów migracji grupy acylowej (*Schemat 23*).

⁵² D. Gladow, S. Doniz-Kettenmann, H.-U. Reissig, *Helv. Chim. Acta*, **2014**, 97, 808

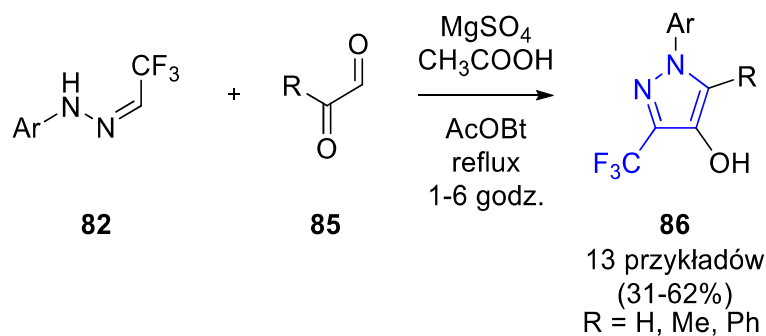


Schemat 23. Zastosowanie pochodnych diazoetanu w syntezie pirazoli **78**, **80** i **81**.

Kolejną interesującą klasę związków, jaką wykorzystuje się w syntezie fluorowanych pirazoli, stanowią hydrazony **82** (Schemat 24) i halogenki hydrazonoilowe typu **83** (Schemat 26), które w odpowiednich warunkach stanowią atrakcyjne fluorowane bloki budulcowe do syntezy pochodnych pirazolu. W przykładowej pracy zespołu Tanaki, wykorzystano hydrazony **82** w reakcjach kondensacji z gliksalami **85**. Reakcje przebiegały wydajnie w obecności siarczanu magnezu oraz kwasu octowego, dając dostęp do fluorowanych 4-hydroksypirazoli **86** (Schemat 25)⁵³. Ta sama grupa badawcza studiowała reaktywność nitryloimin **84**, dostępnych z halogenków **83** pod działaniem zasady, których reakcje z dipolarofilami⁵⁴ takimi jak acetyleny, kwas maleinowy i fumarowy, β-diketony, cyjanooctany, a także bicykliczne olefiny, opisano w kilku pracach z początku lat 80. ubiegłego wieku.

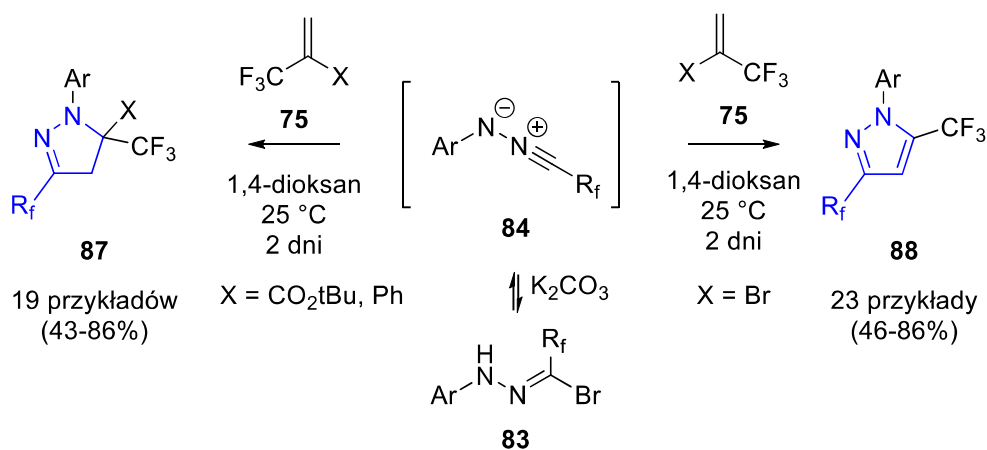
⁵³ S. Iwata, J. Namekata, K. Tanaka, K. Mitsuhashi, *J. Heterocyclic Chem.*, **1991**, 28, 1971

⁵⁴ a) K. Tanaka, S. Maeno, K. Mitsuhashi, *Chem. Lett.*, **1982**, 11, 543; b) K. Tanaka, S. Maeno, K. Mitsuhashi, *J. Heterocyclic Chem.*, **1985**, 22, 565; c) K. Tanaka, S. Maeno, K. Mitsuhashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, 59, 2631; d) K. Tanaka, T. Suzuki, S. Maeno, K. Mitsuhashi, *J. Heterocyclic Chem.*, **1986**, 23, 1535; e) K. Tanaka, S. Maeno, K. Mitsuhashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, 59, 3901



Schemat 24. Synteza 4-hydroksypirazoli **86** z wykorzystaniem arylohydrazonów i glioksali.

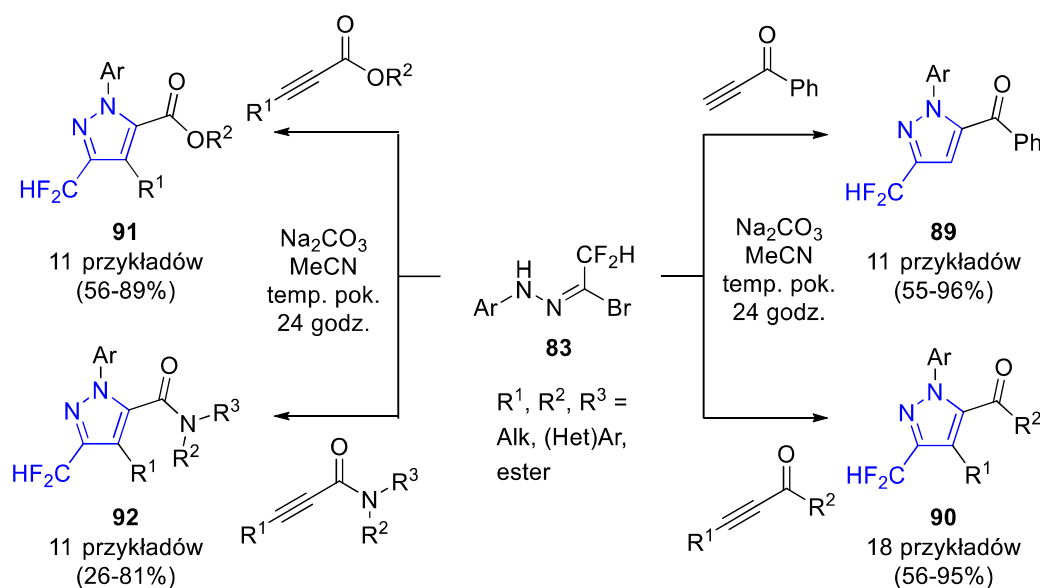
Wspomniany wcześniej 2-bromo-3,3,3-trifluoropropen (**75**, X = Br) testowano również w reakcjach cykloaddycji z generowanymi *in situ* nitryloiminami **84** uzyskując 3,5-bis(fluoroalkilo)pirazole **88** z bardzo dobrymi wydajnościami (Schemat 25). Zastosowanie analogów **75** (X = CO₂tBu, Ph) prowadziło odpowiednio do pirazolin typu **87**⁵⁵. Opisana metoda pozwala nie tylko na wykorzystanie łatwo dostępnych i stabilnych substratów ale również umożliwia uzyskanie produktów w skali multigramowej w stosunkowo prostym postępowaniu.



Schemat 25. Generowanie nitryloiminy **84** i reakcja z CF₃-alkenami typu **75**.

⁵⁵ R. Wang, P. Jin, G. Yang, Y. Fan, Z. Bai, D. Huang, K. H. Wang, J. Wang, Y. Hu, *Org. Biomol. Chem.*, **2025**, 23, 638

Bromki hydrazonoilowe **83** zawierające grupę CF₂H, podobnie jak diazoetan, reagują z pochodnymi acetylenu prowadząc do oczekiwanych 1*H*-pirazoli. Stosując odpowiednie acetyleny zawierające fragment m.in. ynonu lub ynamidu możliwe jest otrzymanie tri- i tetra-podstawionych pirazoli typu **89-92** jako jedynych produktów reakcji (Schemat 26)⁵⁶.



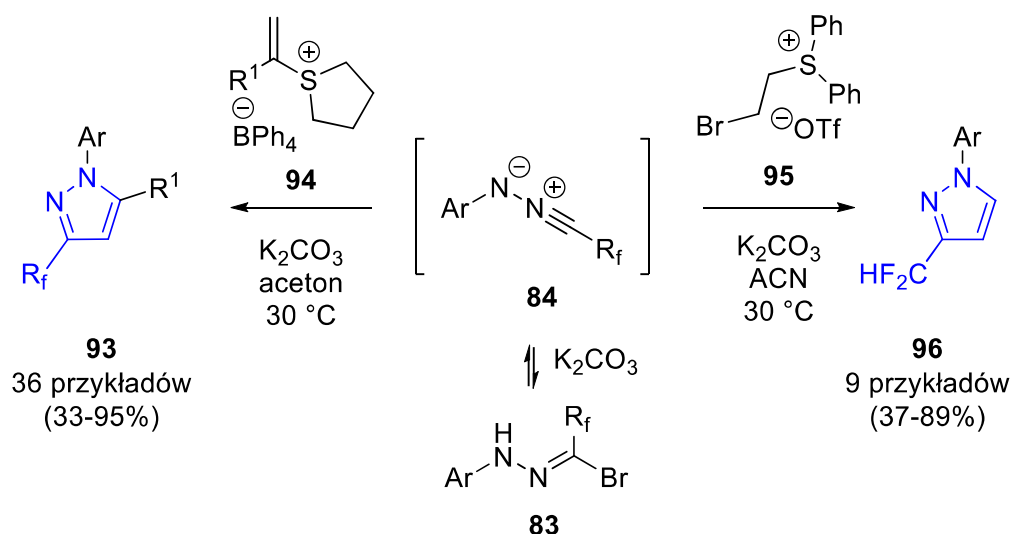
Schemat 26. Użycie pochodnych acetylenu w reakcjach z bromkiem hydrazonoilowym prowadzących do tri- i tetra-podstawionych pirazoli.

Odczynniki jonowe również znalazły zastosowanie w reakcjach cykloaddycji. W 2024 roku zaprezentowano wykorzystanie soli winylosulfonowych jako dipolarofili prowadzących do CF₃- i CF₂H-pirazoli typu **93**⁵⁷. Autorzy wykazali, że zastosowanie soli sulfoniowych **94** w (3+2)-cykloaddycji z nitryloiminą prowadziło do 1,3,5-tripodstawionego pirazolu **93**.

⁵⁶ T. Han, K. H. Wang, M. Yang, P. Zhao, F. Wang, J. Wang, D. Huang, Y. Hu, *J. Org. Chem.*, **2022**, *87*, 498

⁵⁷ W.-J. Luo, X. Liang, M. Chen, K.-H. Wang, D. Huang, J. Wang, D.-P. Chen, Y. Hu, *J. Org. Chem.*, **2024**, *89*, 10066

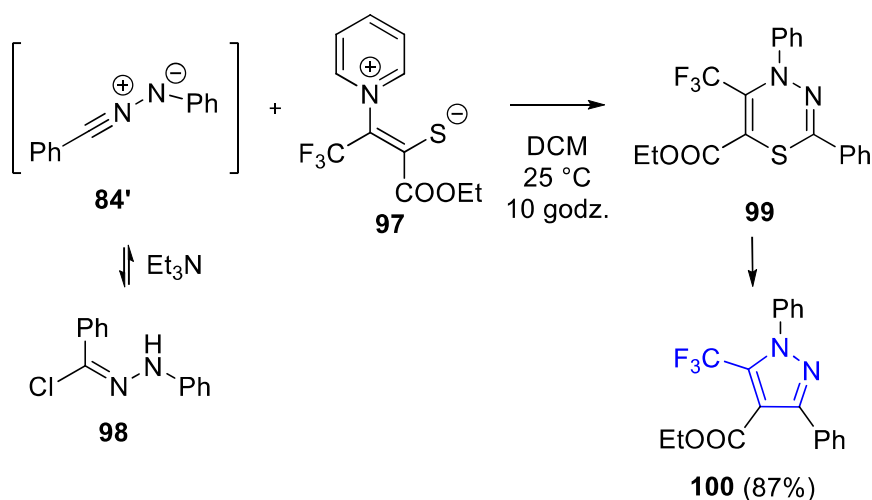
Z kolei, zastosowanie triflanu **95** prowadzi do pirazoliny, która po eliminacji siarczku difenyłu przekształca się w pirazol **96** (Schemat 27).



Schemat 27. Wykorzystanie jonowych odczynników w cykloaddycji prowadzącej do fluorowanych pirazoli typu **93** i **96**.

Podobny przebieg reakcji odnotowano dla związków o charakterze zwitterjonowym typu **97** w reakcjach z chlorkami hydrazonoilowymi **98**⁵⁸. W tym przypadku transformacja przebiega przez ścieżkę ((3+3)-1), która obejmuje reakcję (3+3)-cyklizacji z utworzeniem tiadiazyny **99**, a następnie spontaniczną kontrakcję pierścienia w wyniku ekstruzji siarki, prowadzącą do tetrapodstawionych pochodnych pirazolu **100** (Schemat 28).

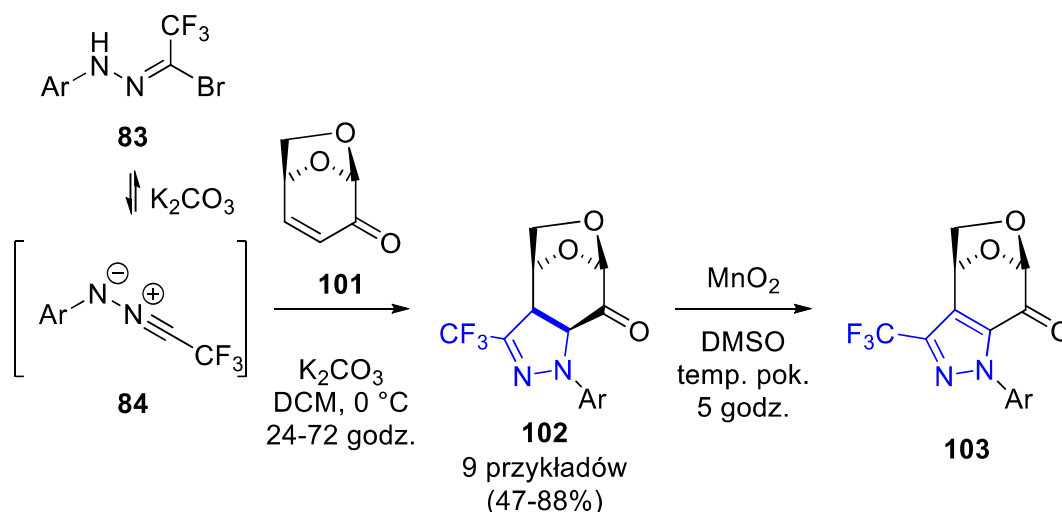
⁵⁸ B. Cheng, B. Bao, W. Xu, Y. Li, H. Li, X. Zhang, Y. Li, T. Wang, H. Zhai, *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 2949



Schemat 28. Zastosowanie zwitterjonu **97** w syntezie pirazolu **100**.

W literaturze zostały opisane również przykłady wykorzystania związków naturalnych jako dipolarofili w syntezie fluorowanych heterocykli azotowych. Niedawno zaprezentowano użyteczny charakter *lewoglukosenonu* (**101**) w omawianej tematyce, dostarczający poprzez reakcje z CF_3 -nitryloiminami **84** produkty sfunkcjonalizowane ugupowaniem węglowodanowym. Reakcja okazała się w pełni chemo- i stereoselektywna, prowadząc wyłącznie do policyklicznych pirazolin typu **102** jako cykloadduktów *exo* (Schemat 29)⁵⁹. Otrzymane pirazoliny zostały następnie utlenione do pirazoli **103** w łagodnych warunkach.

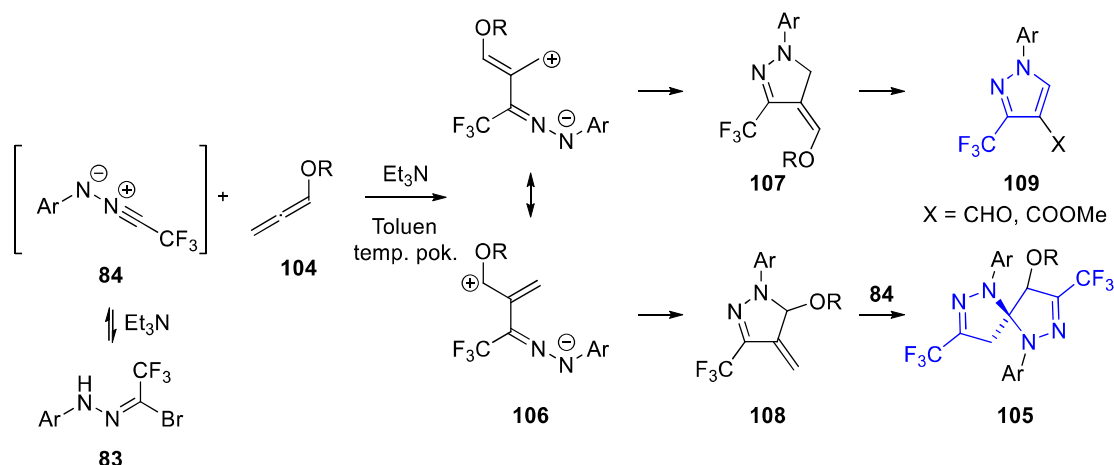
⁵⁹ G. Młostoń, K. Urbaniak, M. Palusiak, Z.J. Witczak, E.U. Würthwein, *Molecules*, **2023**, 28, 7348



Schemat 29. Zastosowanie lewoglukozenonu w syntezie fluorowanych pirazoli typu **103**.

Zainteresowania naukowe zespołu M. Jasińskiego również zorientowane są na wykorzystanie fluorowanych nitryloimin **84** w syntezie N-, S- i O-heterocykli. Jedną z pierwszych prac z tego zakresu dotyczyła wykorzystania alkoksyalienów **104** w podwójnej (3+2)-cykloaddycji prowadzącej do spirobipirazolin typu **105**⁶⁰. Autorzy zaproponowali etapowy mechanizm reakcji przebiegający z utworzeniem pośredniego zwitterjonu typu **106**, który w wyniku konkurencyjnych cyklizacji-1,5, prowadzi do egzometylenowych pochodnych **107** i **108**. Diastereoselektywna addycja 1,3-dipola do bardziej reaktywnego izomeru umożliwiła uzyskanie *anti*-spirobipirazoliny **105**. Z kolei pochodna **107** ulegała przekształceniu do pochodnych **109** (Schemat 30).

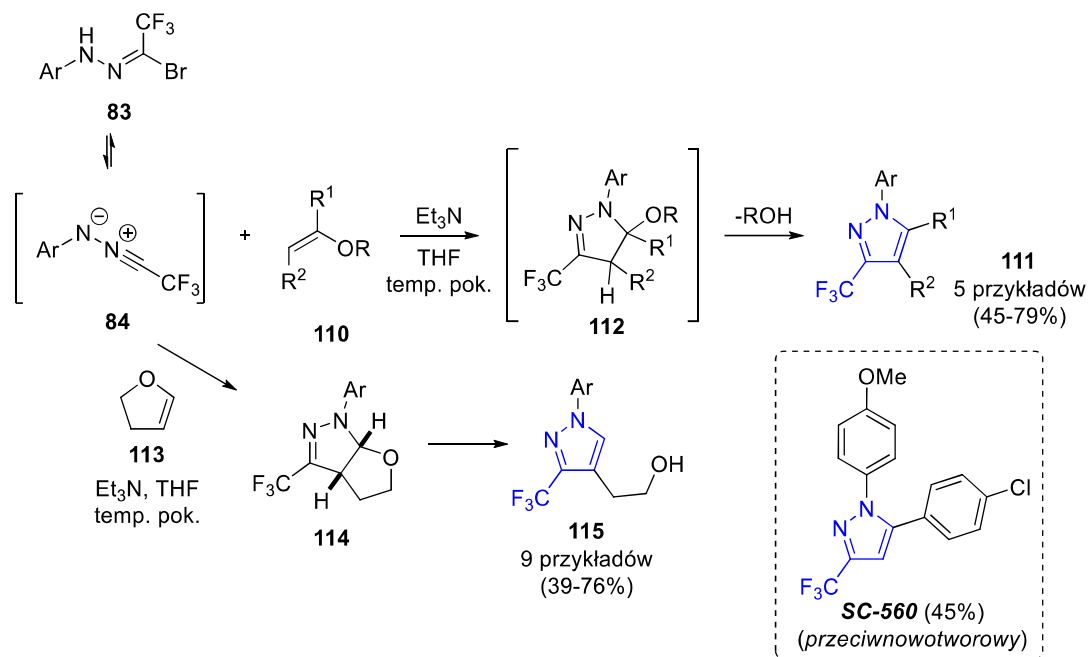
⁶⁰ G. Utecht, G. Mlostoń, M. Jasiński, *Synlett*, **2018**, 29, 1753



Schemat 30. Podwójna (3+2)-cykloaddycja alkoksyalenów **104** i nitryloimin **84** prowadząca do spirobicyklicznych pirazolin **105**.

Kolejny przykład opisany przez zespół z UŁ obejmuje wykorzystanie eterów enoli **110** jako dipolarofili prowadzących do pirazoli **111**⁶¹ w sposób wysoce regioselektywny. W pierwszym etapie dochodzi do utworzenia pirazoliny **112**, która pod wpływem zasady eliminuje cząsteczkę alkoholu, umożliwiając aromatyzację pierścienia pirazolu dając produkt **111**. Co ciekawe, użycie cyklicznych eterów winylowych **113** prowadziło do bicyklicznych pochodnych **115**, których struktura została potwierdzona za pomocą analizy rentgenograficznej. W wyniku izomeryzacji, indukowanej wpływem kwasu Brønsteda, uzyskano serię pirazoli typu **115** (Schemat 31). Tak przygotowane pirazole zostały poddane szeregowi modyfikacji udowadniając użyteczny charakter metody, która z powodzeniem została zastosowana w syntezie aktywnego biologicznie związku z grupy koksylów (*SC-560*).

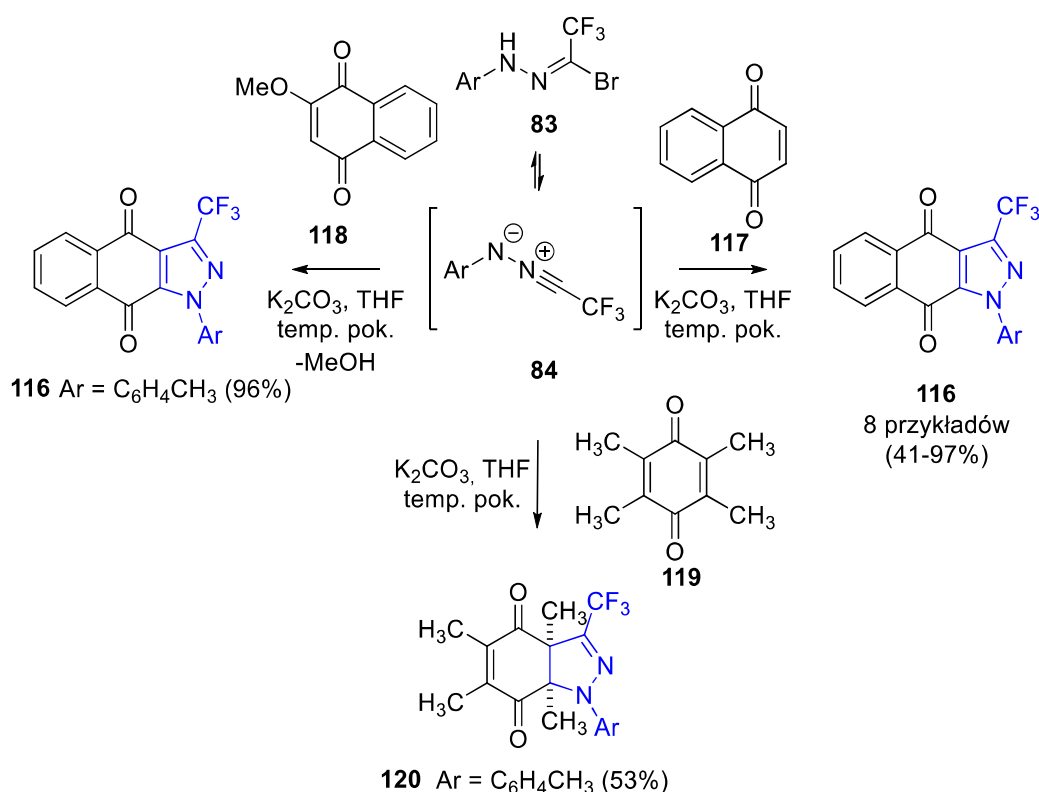
⁶¹ G. Utecht, A. Fruziński, M. Jasiński, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16, 1252



Schemat 31. Synteza 3-trifluorometylopirazoli z acyklicznych i cyklicznych eterów enoli.

Dostęp do policyklicznych pirazoli **116** był możliwy dzięki wykorzystaniu pochodnych 1,4-naftochinonu **117** poprzez (3+2)-cykloaddycję z nitryloiminami **84** i następnie spontaniczne utlenianie tlenem z powietrza⁶². Dla C(2)-podstawionego chinonu **118** reakcja przebiegała z jednoczesną eliminacją cząsteczki alkoholu prowadząc do analogicznego produktu. W przypadku tetrapodstawionego chinonu **119**, reakcja prowadziła wyłącznie do cykloadduktu **120** z 53% wydajnością (Schemat 32). Uzyskane produkty wykazują zdolność do absorpcji promieniowania w zakresie 310-340 nm.

⁶² G. Utecht-Jarzyńska, K. Nagła, G. Młostoń, H. Heimgartner, M. Palusiak, M. Jasiński, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2021**, 17, 1509



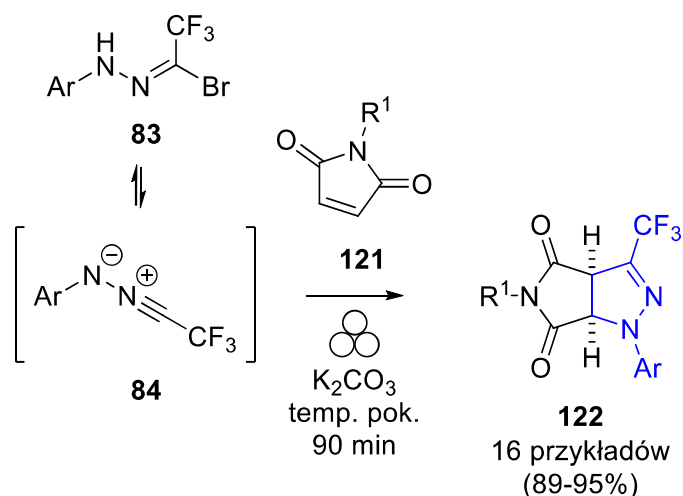
Schemat 32. Chinony w reakcjach cykloaddycji prowadzących do fluorowanych pirazoli.

To nie jedyna praca naszego Zespołu traktująca o bicyklicznych pochodnych pirazolu. Wykorzystanie pochodnych maleimidu **121** jako dipolarofili w wariacie mechanochemicznej (3+2)-cykloaddycji prowadziło do serii produktów z wydajnościami 89-95%⁶³. To podejście jest dobrą alternatywą dla transformacji prowadzonych klasycznie, w roztworze⁶⁴, i charakteryzuje się krótszymi czasami reakcji oraz wyższymi wydajnościami. Finalne pirolo[3,4-*c*]pirazole **122** powstawały w sposób w pełni stereoselektywny (*syn*-), a sam proces wykazał dużą tolerancję na charakter

⁶³ G. Utecht-Jarzyńska, S. Jarzyński, M. Jasiński, *RSC Mechanochem.*, **2025**, 2, 79

⁶⁴ Y. Feng, B. Chang, Y. Ren, F. Zhao, K.-H. Wang, J. Wang, D. Huang, X. Lv, Y. Hu, *Tetrahedron*, **2023**, 136, 133353

elektronowy podstawników obecnych obu w substratach **121** i **83** (Schemat 33).

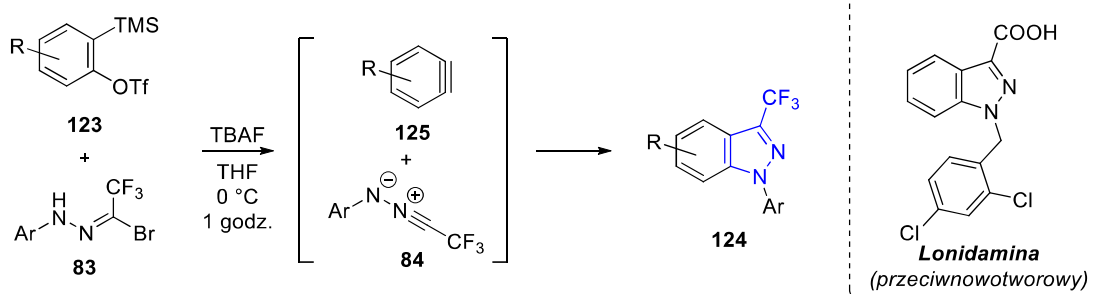


Schemat 33. Bicykliczne pirolopirazole **122** otrzymywane na drodze regioselektywnej (3+2)-cykoaddycji.

Wykorzystanie arynów w cykloaddycji Huisgena stanowi niezwykle interesujący temat badawczy⁶⁵. W tym nurcie zastosowano fluorowane nitryloiminy **84** z jednocześnie generowanymi *in situ* arynami typu **125** uzyskując pochodne indazolu **124**⁶⁶ (Schemat 34). Podwójne zastosowanie TBAFu w omawianym podejściu posłużyło do wygenerowania benzyny z odpowiedniego triflanu **123** jak i do dehydrohalogenowania bromku hydrazonoilowego **83**. Następnie utleniające dearylowanie i alkirowanie atomu azotu N(1) otworzyło dostęp m.in. do fluorowanego analogu *Lonidaminy*.

⁶⁵ M.A. Alam, K. Shimada, A. Jahan, D. Nasrin, M. K. E. Zahan, M. Shahabuddin, *Am. J. Heterocycl. Chem.*, **2017**, 3, 47

⁶⁶ A. Kowalczyk, G. Utecht-Jarzyńska, G. Mlostoń, M. Jasiński, *J. Fluor. Chem.*, **2021**, 241, 109691

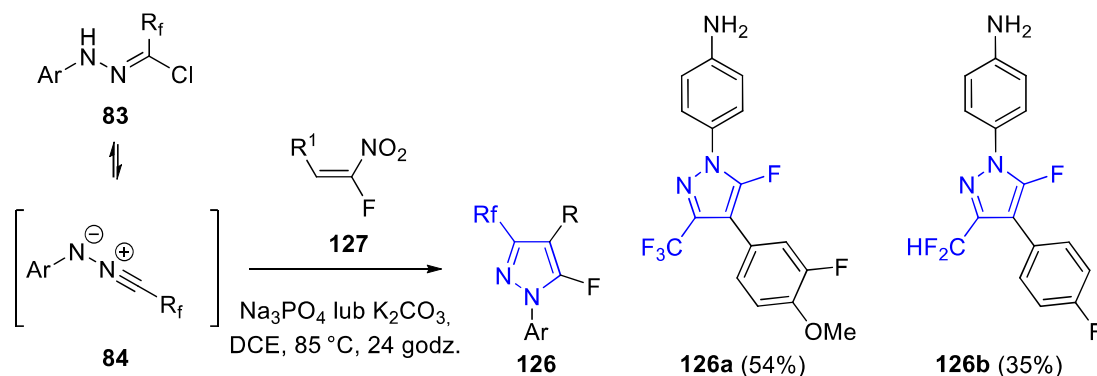


Schemat 34. Jednoczesne generowanie arynów **125** i nitryloimin **84** w syntezie indazoli **124**.

Strategia TAGD znajduje również zastosowanie przy użyciu fluorowanych nitryloimin. Wykorzystanie pochodnych alkenów z grupami elektronoakceptorowymi takimi jak cyjano oraz nitro gwarantuje pożądany regioselektywny przebieg reakcji.

Takie rozwiązanie zostało zaimplementowane w syntezie 5-fluoropirazoli **126**. W tym celu Autorzy wykorzystali fluorowane nitroalkeny oraz odpowiednie di- i trifluorometylowane chlorki hydrazonoilowe⁶⁷. Opisana strategia umożliwia bezpośrednie wprowadzenie atomów fluoru i grup fluoroalkilowych do pierścienia pirazolu z wysokimi wydajnościami oraz doskonałą regioselektywnością. Otrzymana seria została rozszerzona o dodatkowe przykłady stanowiące analogi *kokszybów* takich jak *Mawakoksyb* i *Derakoksyb* (Schemat 35). Testy aktywności przeciwzapalnej wykazały obiecujące działanie inhibicyjne wobec COX-2.

⁶⁷ N. Zhang, H. Ma, C. W. Cheung, F.-G. Zhang, M. Jasiński, J.-A. Ma, J. Nie, *Org. Biomol. Chem.*, **2023**, *21*, 5040



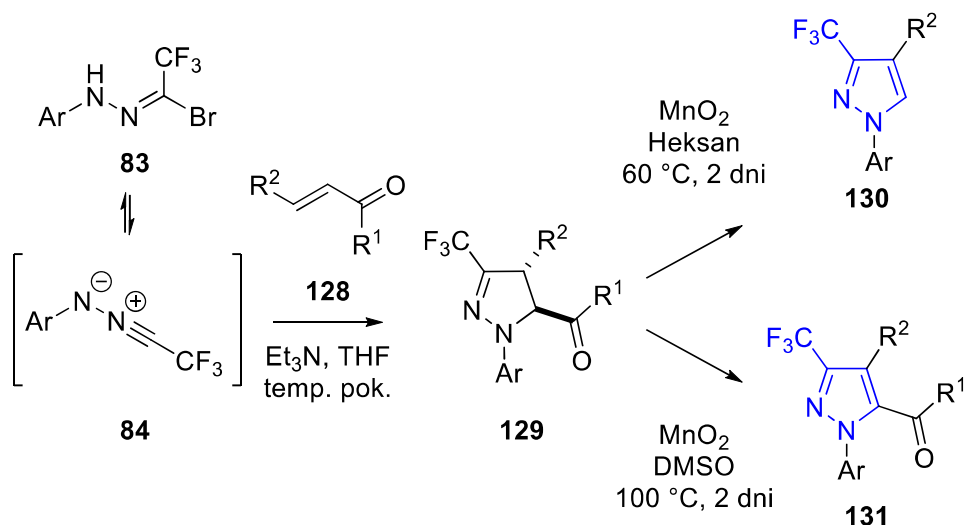
Schemat 35. 5-Fluoropirazole **126** jako analogi koksyków.

Ciekawy wątek wykorzystania wiązania C=C w syntezie pirazoli opiera się na zastosowaniu chalkonów w roli dipolarofili. W tym przypadku regio- i diastereoselektywna (3+2)-cykloaddycja nitryloimin **84** do chalkonów **128** prowadziła wyłącznie do *trans*-pirazolin **129**, które zostały następnie poddane utlenieniu przy użyciu tlenku manganu(IV) prowadząc, w zależności od polarności użytego rozpuszczalnika, do dwóch różnych produktów⁶⁸ (Schemat 36). Gdy zastosowano niepolarny rozpuszczalnik (heksan) otrzymano jedynie produkt deacylatywnego utleniania do pirazoli typu **130**. Zamiana na polarny rozpuszczalnik (DMSO) zmniejsza potencjał utleniania MnO_2 , przez co dochodzi do *trans* eliminacji dwóch atomów wodoru z zachowaniem grupy acylowej i powstania pirazolu **131**. Analogiczna reakcja została wykonana z wykorzystaniem metody mechanochemicznej, która prowadziła do mieszaniny regioizomerycznych pirazolin. Utlenianie większościowego izomeru pozwoliło na otrzymanie 3-trifluorometylopirazoli typu **130** już po 90 minutach mielenia kulowego⁶⁹ Jako rozszerzenie badań autorzy wykorzystali również cykliczne enony umożliwiające otrzymanie serii bicyklicznych pirazolin o różnym rozmiarze pierścienia, które poddano następnie utlenianiu⁷⁰.

⁶⁸ A. Kowalczyk, G. Utecht-Jarzyńska, G. Młostoń, M. Jasiński, *Org. Lett.*, **2022**, 24, 2499

⁶⁹ G. Utecht-Jarzyńska, A. Kowalczyk, M. Jasiński, *Molecules*, **2022**, 27, 8446

⁷⁰ A. Kowalczyk, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński, *J. Fluor. Chem.*, **2023**, 272, 110206



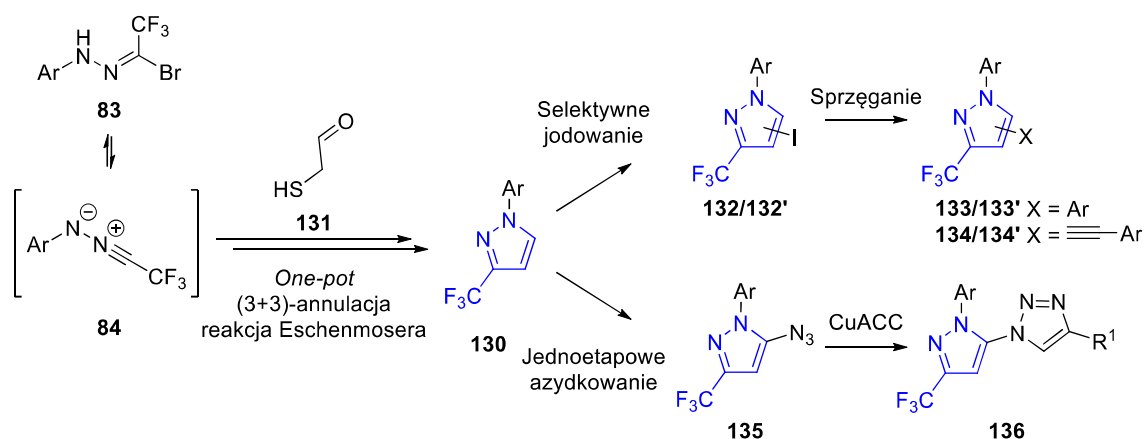
Schemat 36. Utlenianie pirazolin **129** zależne od polarności rozpuszczalnika.

W części literaturowej zarysowano znaczenie fluorowanych pirazoli w medycynie, agrochemii, chemii koordynacyjnej i syntezie materiałów specjalnego zastosowania. Zilustrowano wraz z przykładami główne metody otrzymywania tytułowych związków. Warto zwrócić uwagę również na wady omówionych procedur. Kondensacje związków dikarbonylowych w większości przypadków prowadziły do mieszaniny regioizomerów o dużej trudności w separacji. W przypadku wewnątrzcząsteczkowych cyklizacji obserwowano reakcje konkurencyjne w zależności od obecnych grup funkcyjnych. Z kolei, bezpośrednie wprowadzenie grup fluoroorganicznych do pierścienia pirazolu wymaga kosztownych odczynników i użycia odpowiednich katalizatorów. Rozwiązaniem większości tych problemów są reakcje cykloaddycji, które wykorzystują szereg łatwo dostępnych odczynników w prostych transformacjach, tworząc pożądane regioizomery z wysokimi wydajnościami.

Omówienie rezultatów badań własnych

W ramach przedłożonej rozprawy skupiłem uwagę na wykorzystaniu fluorowanych nitryloimin **84**, jako interesującej klasy 1,3-dipoli otrzymywanych *in situ* w środowisku reakcji z odpowiednich prekursorów typu **83**. Użycie ich jako kluczowych bloków budulcowych prowadziło do szerokiej gamy 5- i 6-członowych heterocykli azotowych zawierających grupę CF₃ w pierścieniu heterocyklicznym. Jako główne cele mojej pracy badawczej (*Schemat 37*) należy wskazać:

- a) wykorzystanie CF₃-nitryloimin w syntezie 4,5-niepodstawionych 1-arylo-3-trifluorometylopirazoli **130** obejmującej (3+3)-annulację z α -merkptoacetaldehydem **131** jako dwufunkcyjnym surogatem acetylenu;
- b) opracowanie metod selektywnego jodowania pozycji C(4) i C(5) pierścienia pirazolu prowadzącego do odpowiednich jodków **132** i **132'**, a także ich dalsze modyfikacje (pochodne **133** i **134**);
- c) opracowanie jednoetapowej metody wprowadzania grupy azydkowej do pierścienia pirazolu z następczą cykloaddycją prowadzącą do hybryd triazolowo-pirazolowych typu **136**.



Schemat 37. Ogólny zarys syntezy i funkcjonalizacji 1-arylo-3-trifluorometylopirazoli **130**.

W ramach przeprowadzonych badań opracowałem warunki otrzymywania wyżej wskazanych pochodnych pirazolu korzystając z klasycznych metod syntezy organicznej. Procedury te stanowią alternatywę do opisanych w literaturze lub stanowią nowatorskie podejście do tej klasy połączeń. Za niezwykle ważne osiągnięcie uchodzi metoda *one-pot* otrzymywania pirazoli typu **130** oraz jednoetapowy dostęp do azydków **135**. Substrat ten posłużył do syntezy szerokiej serii produktów typu **136**, branych pod uwagę jako nowa klasa inhibitorów COX I/II.

Synteza prekursorów nitryloimin

Nitryloiminy **84** uważane są za niezwykle reaktywne 1,3-dipole co przekłada się m.in. na ich zdolność do dimeryzacji, jak również do stopniowego rozkładu⁷¹. Z tego powodu, aby zapobiec w/w procesom ubocznym, istotny jest dobór odpowiednio reaktywnego dipolarofila. Warto podkreślić również rolę zasady, która ma za zadanie efektywnie wygenerować

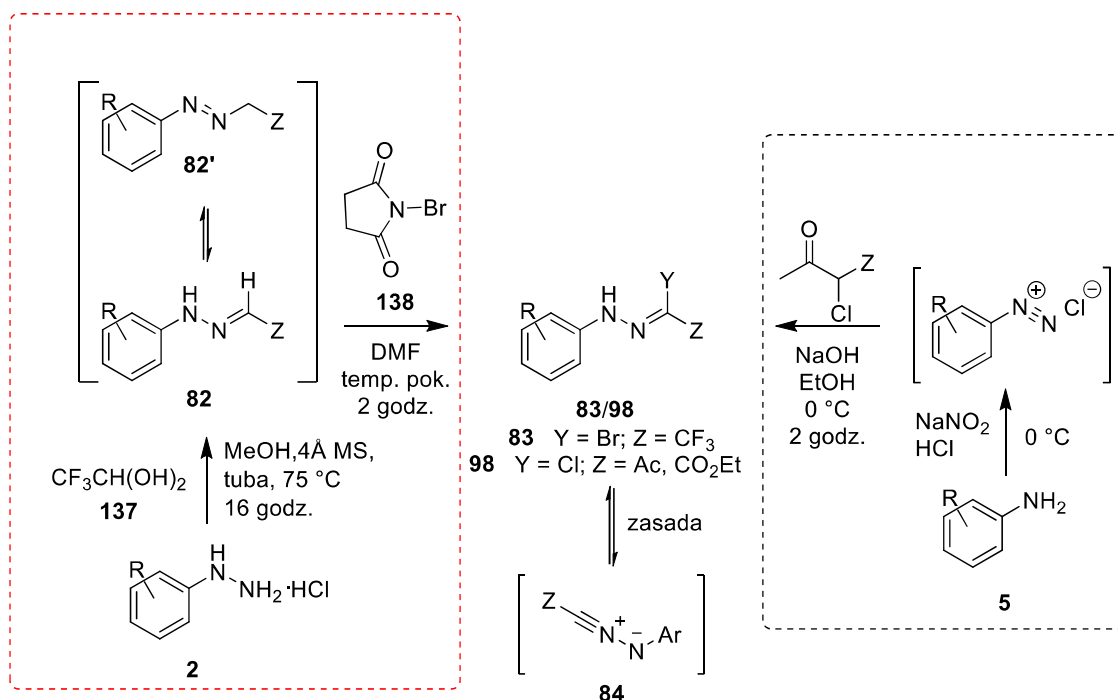
⁷¹ C. Jamieson, K. Livingstone **2020**, *The Nitrile Imine 1,3-Dipole. Properties, Reactivity, Applications* Springer

nitryloiminę w warunkach reakcji z odpowiednich prekursorów. W naszym Zespole opracowano prostą i wydajną metodę syntezy bromków hydrazonoilowych typu **83**⁷², które pod wpływem zasady ulegają dehydrohalogenowaniu, prowadząc do oczekiwanych imin trifluoroacetonitrylu **84**.

Związki **83** uzyskuje się w dwuetapowej reakcji, gdzie substratami są komercyjnie dostępne chlorowodorki arylohydrazyn **2** (Schemat 38). W szczelnie zamkniętej tubie, w obecności świeżo wyprażonych sit molekularnych, zachodzi reakcja kondensacji hydrazyny z handlowo dostępnym hydratem fluoralu **137**, prowadząca do hydrazonu **82** będącego w równowadze tautomerycznej z formą azową **82'**. Następnie bromowanie pozycji azometinowej przy działaniu N-bromosukcynimidu **138** pozwala na uzyskanie w wydajny sposób bromków **83**. W badaniach przygotowałem również niefluorowane analogi tj. chlorki hydrazonoilowe **98**, których to synteza przebiega poprzez sole diazoniowe. Odpowiednio podstawione aniliny **5** w standardowych warunkach przeprowadzałem w sole diazoniowe, aby w kolejnym etapie poprzez reakcję Jappa-Klingemanna⁷³ przekształcić w oczekiwane chlorki hydrazonoilowe **98** (Schemat 38). Warto zaznaczyć, że wygenerowana *in situ* nitryloimina pozostaje w równowadze z prekursorem hydrazonoilowym, a jej lokalne stężenie zależy od reaktywności dipolarofila, jak i mocy użytej zasady.

⁷² A. Wojciechowska, M. Jasiński, P. Kaszyński, *Tetrahedron*, **2015**, 71, 2349

⁷³ F. R. Japp, F. Klingemann, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.*, **1887**, 20, 2942



Schemat 38. Synteza prekursorów nitryloiminy **84**.

Halogenki hydrazonoilowe **83** i **98** stosowane w dalszych pracach przygotowywałem rutynowo osobiście lub z pomocą członków Zespołu w skali gramowej. W ramach badań koniecznym było zastosowanie wyżej opisanych procedur do otrzymania nowych prekursorów zarówno typu **83** i **98**. Uzyskane nowe związki zostały w pełni scharakteryzowane i opisane w literaturze fachowej.

(3+3)-annulacja i następcza ekstruzja siarki (praca **P1**⁷⁴)

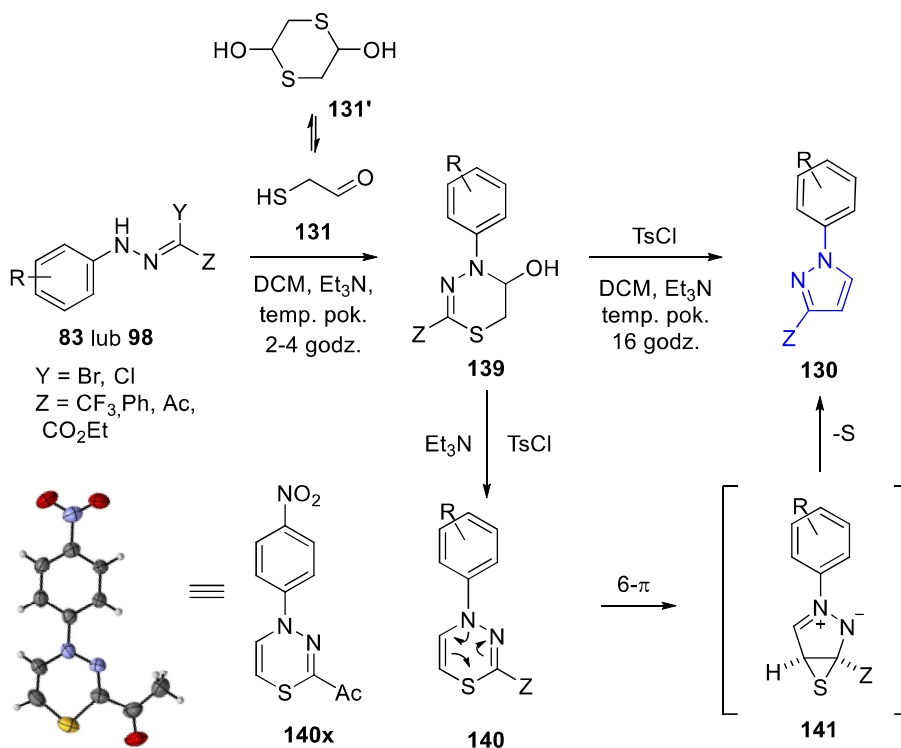
Powyższa praca stanowi logiczne rozwinięcie badań podjętych w Zespole, gdzie wykorzystanie α -merkptoacetaldehydu **131** lub kwasów α -merkptokarboksylowych prowadziło do fluorowanych pochodnych 1,3,4-

⁷⁴ K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Palusiak, J.-A. Ma, M. Jasiński, *Org. Lett.*, **2023**, 25, 4462

tiadiazyn-5-olu **139**⁷⁵. Związki te przez obecność grupy pseudo-hemiaminalowej wykazują stosunkowo dużą trwałość jeśli przechowywane są w temperaturach ujemnych, jednakże w temperaturze pokojowej powoli ulegają dehydratacji do 1,3,4-tiadiazyn **140**. Te na skutek 6 π -elektrocyklizacji tworzą nietrwały bicykliczny tiiran **141**, który poprzez reakcję Eschenmosera⁷⁶ usuwa atom siarki prowadząc do pirazolu **130** (*Schemat 39*). W tej reakcji użyty merkaptoacetaldehyd **131** formalnie pełni funkcję źródła acetyleny, zastępując niebezpieczny i toksyczny gaz, stabilnym i stałym odczynnikiem, komercyjnie dostępnym jako dimer **131'**. Odkrycie powyższego efektu było kwestią intensywnie prowadzonych obserwacji, gdzie tiadiazynol **139** pozostawiony w laboratorium po pewnym czasie uległ przekształceniu do mieszaniny **130** i **140**. Aby móc przyspieszyć i kontrolować przebieg transformacji, przeprowadzono optymalizację jej warunków i wykazano, że przekształcenie grupy hydroksylowej w lepszą grupę opuszczającą, w łagodnych warunkach, inicjuje następny szereg przemian. Odkrycie tego zjawiska, wyjaśnienie jego przebiegu, optymalizacja ekstruzji oraz otrzymanie kilku finalnych związków to głównie praca dr Greta Utecht-Jarzyńskiej. Kolejno osobiście zająłem się opracowaniem warunków w wariacie *one-pot*, testując różną stechiometrię użytych odczynników, temperaturę i czas przeprowadzania poszczególnych etapów oraz metodę izolowania produktów **130**. Najlepsze rezultaty uzyskałem stosując niewielki nadmiar bromku hydrazonoilowego **83** (1.1 eq.) względem dimeru **131'** oraz duży nadmiar zasady (40 eq).

⁷⁵ G. Utecht-Jarzyńska, A. Michalak, J. Banaś, G. Mlostoń, M. Jasiński, *J. Fluor. Chem.*, **2019**, 222, 8

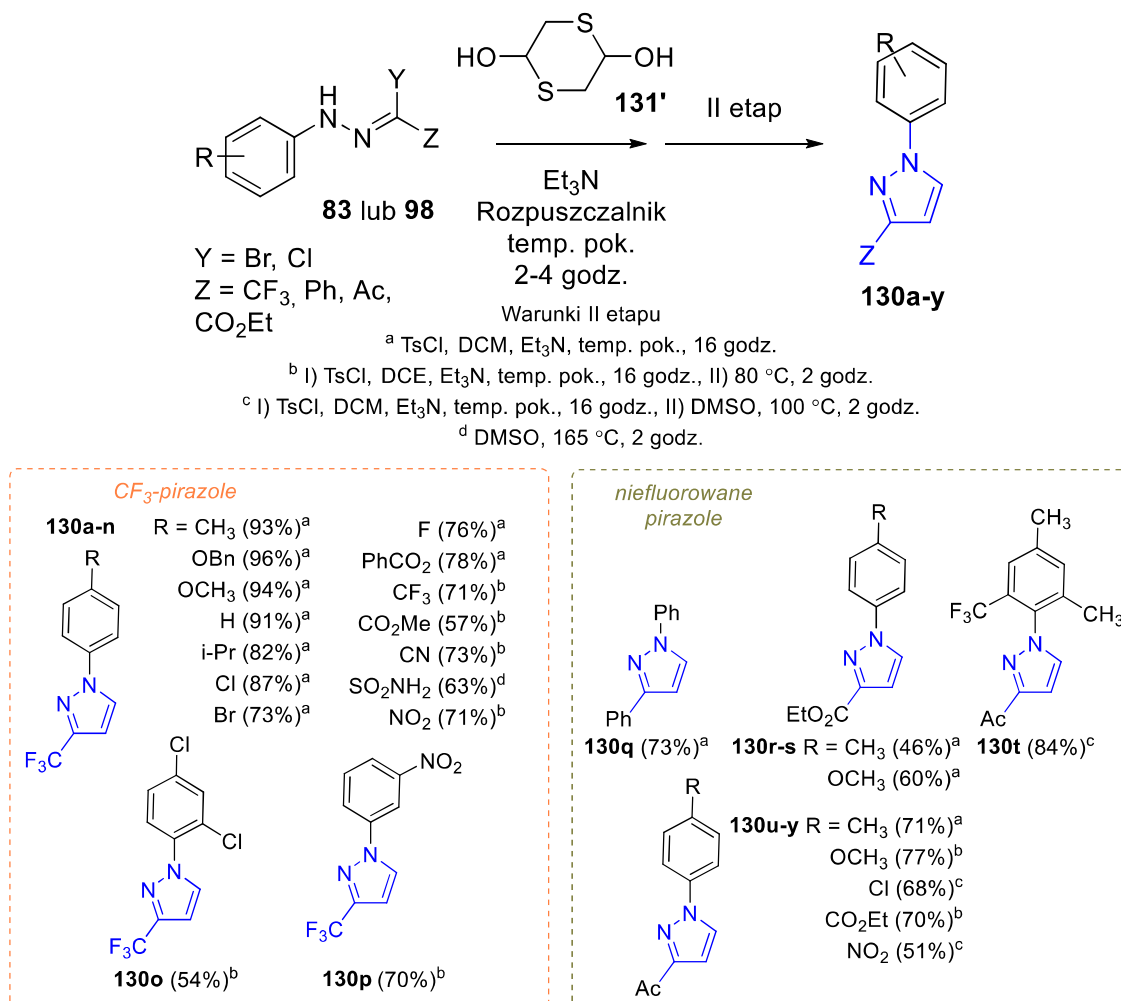
⁷⁶ M. Roth, P. Dubs, E. Götschi, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta.*, **1971**, 54, 710



Schemat 39. (3+3)-Annulacja nitryloimin z α -merkaptoacetaldehydem i kontrakcja pierścienia jako kluczowe etapy syntezy 1-arylopirazoli **130**.

Zoptymalizowaną metodę z powodzeniem wykorzystałem w syntezie serii pirazoli typu **130**, sprawdzając wpływ charakteru elektronowego podstawników na przebieg reakcji. Warto podkreślić, że tego typu pochodne dotychczas zostały opisane w niewielkim stopniu. W przypadku pochodnych posiadających podstawniki elektronodonorowe reakcja przebiegała zgodnie z oczekiwaniem i po oczyszczaniu chromatograficznym wydzieliłem jedynie oczekiwane produkty (wydajności rzędu 54-96% dla dwuetapowej reakcji). Obecność podstawników elektronoakceptorowych skutkowało zwiększeniem trwałości tiadiazyn i uzyskaniem mieszaniny produktów **130** i **140**. Rozwiązaniem tego problemu było ogrzewanie mieszaniny, aby wspomóc termicznie proces ekstruzji siarki (wydajność 57-78% dla dwuetapowej reakcji) (Schemat 40). W przypadku pochodnej SO_2NH_2 działanie TsCl

prowadziło do rozkładu związku, dlatego zastosowałem termiczny wariant ekstruzji siarki ogrzewając surową mieszaninę w gorącym DMSO (165 °C).



Schemat 40. Warunki prowadzenia syntezy i otrzymane pirazole **130**.

Aby zbadać zakres stosowalności opracowanej procedury, przetestowałem również niefluorowane nitryloiminy **98** zawierające grupę fenyłową, acetylową lub etoksykarbonylową. Również w tym przypadku uzyskałem pochodne pirazolu **130**, przy czym zaobserwowałem analogiczny efekt jak w przypadku fluorowanych pochodnych z podstawnikami EWG (Schemat 41), tj. pochodna **140x** okazała się nad wyraz stabilna, co umożliwiło jednoznaczne potwierdzenie jej struktury za pomocą badań krystalograficznych (Schemat 39), co w połączeniu z danymi

spektroskopowymi potwierdziło zakładany, etapowy charakter przemian. Co więcej, w późniejszych etapach prac nad dysertacją potrzebne pirazole otrzymywałem w skali gramowej (do 10 gram dla pirazolu **130c** R = OCH₃) obserwując niemal niezmienione wartości wydajności. Stanowi to kolejną zaletę opracowanej przeze mnie procedury.

Warto podkreślić, że metoda otrzymywania pirazoli **130** znalazła uznanie administratorów strony Organic Chemistry Portal, jako wartościowa metoda syntezy 1-arylopirazoli.⁷⁷

The screenshot shows the Organic Chemistry Portal website. At the top, there are social media links (Facebook, LinkedIn, Twitter) and a 'Donate' button. Below this is a 'Jobs for Org. Chemists in Europe' section with two listings: AstraZeneca (Senior Scientist in Medicinal and Synthetic Chemistry, Gothenburg, Sweden) and GSK (Investigator - Drug Substance Development, Stevenage, United Kingdom). On the left sidebar, there are 'Main Categories' (Organic Reactions, Org. Chem. Highlights, Abstracts, Chemicals, Job Market, Presentations, Chemistry Tools, Ads & Imprint) and 'Popular Subcategories' (Name Reactions, Protecting Groups, Organic Synthesis). The main content area features an 'Abstracts' section with the title 'One-Pot Synthesis of 1-Aryl-3-trifluoromethylpyrazoles Using Nitrile Imines and Mercaptoacetaldehyde As a Surrogate of Acetylene' by Kamil Świątek, Greta Utecht-Jarzyńska, Marcin Palusiak, Jun-An Ma* and Marcin Jasiński*. The abstract includes the authors' affiliations, the journal reference (Org. Lett., 2023, 25, 4462-4467), and the DOI (10.1021/acs.orglett.3c01437). Below the text is a chemical reaction scheme showing the synthesis of 1-aryl-3-trifluoromethylpyrazoles from a nitrile imine and a mercaptoacetaldehyde derivative.

Rysunek 6. Post na stronie OrganicChemistryPortal nt. metody syntezy pirazoli **130**.

⁷⁷ <https://www.organic-chemistry.org/abstracts/lit9/060.shtm> (10.02.2026r.)

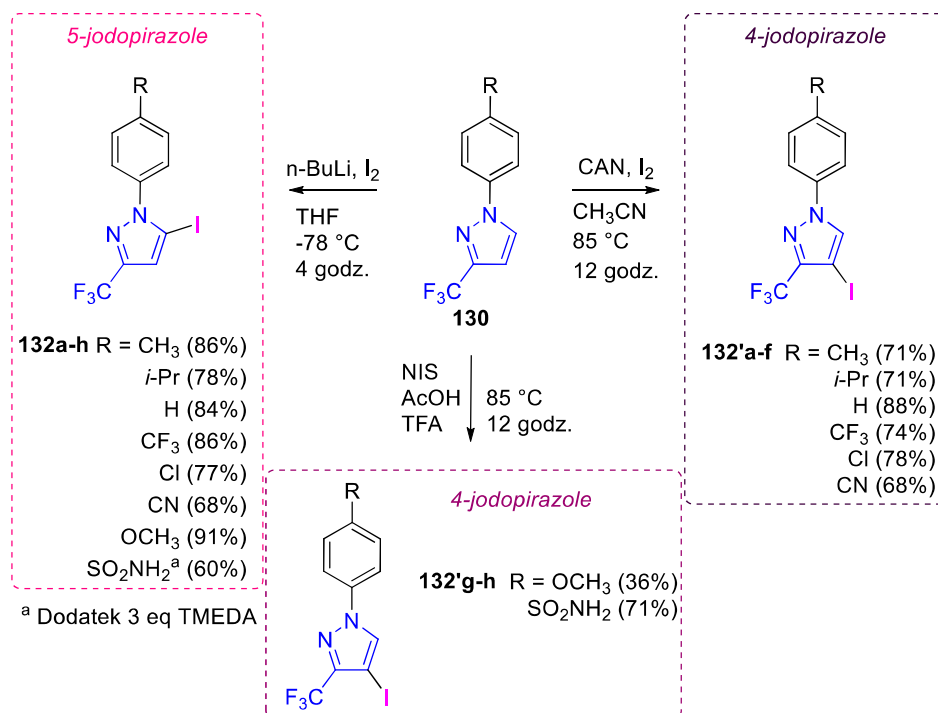
Selektywne modyfikacje pierścienia pirazolu (praca P1 i P2⁷⁸)

Omówiona praca jak i dalsze rezultaty wpisują się w nurt funkcjonalizacji utworzonych heterocykli w procesie post-cyklizacyjnym. Celem badań było opracowanie prostej i wydajnej metody syntezy umożliwiającej wytworzenie rdzenia pirazolowego, umożliwiającego wykonanie dalszych przekształceń w pozycjach C(4) i C(5). Kolejno, należało znaleźć warunki, gdzie tylko wybrana pozycja selektywnie ulegnie modyfikacji. Zwiększona kwasowość atomu wodoru w pozycji C(5) pozwala na odłączenie go mocną zasadą (np. n-BuLi), wytworzenie związku litoorganicznego, aby w ostatnim etapie przereagował z wybranymi elektrofilami. Zaplanowana funkcjonalizacja przebiegła selektywnie, otwierając drogę do serii 5-jodopirazoli **132** (*Schemat 41*). Jedynie w przypadku pochodnej sfunkcjonalizowanej grupą SO₂NH₂ wymagane było zastosowanie innych warunków. Problem ten rozwiązałem poprzez dodatek N,N,N',N'-tetrametyloetylenodiaminy (TMEDA), jako odczynnika depolimeryzacyjnego n-BuLi zwiększając jego reaktywność⁷⁹. Z kolei, pozycja C(4) jest podatna na substytucję elektrofilową, dlatego należało wytworzyć kation jodoniowy I⁺. Użyty do tego celu azotan cerowo-amonowy (CAN), określany jest jako „złodziej jednego elektronu”, utlenia jod do pożądanego kationu prowadząc do 4-jodopirazoli **132'a-f**⁸⁰.

⁷⁸ K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński, *RSC Adv.*, **2025**, 15, 9225

⁷⁹ H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, Heteroatom-Facilitated Lithiations, *Organic Reaction*, **1979**

⁸⁰ M. I. Rodriguez-Franco, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 863

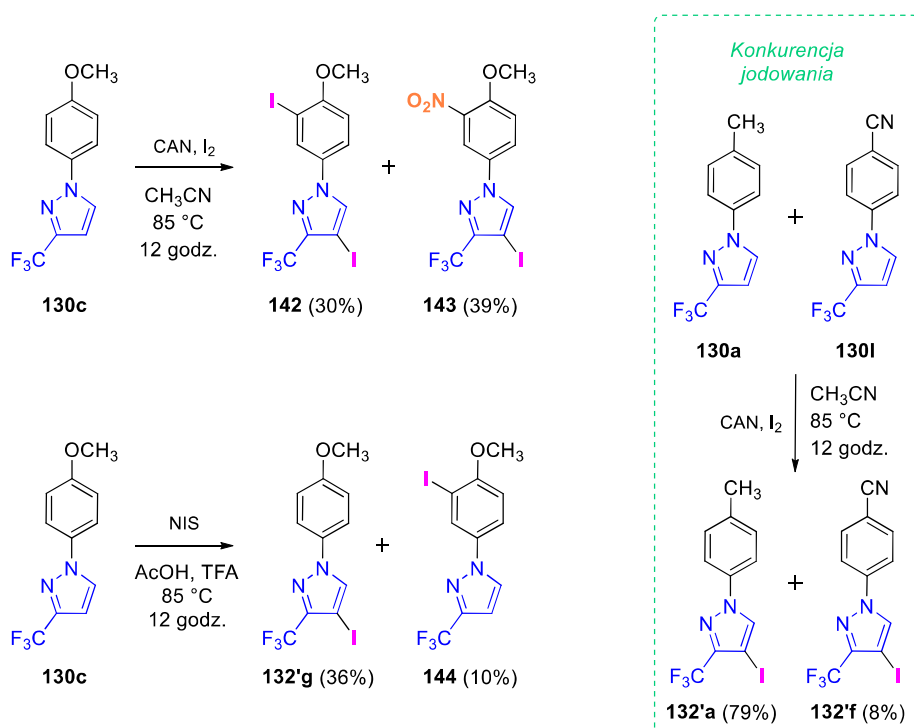


Schemat 41. Selektywne jodowanie pirazolu **130** prowadzące do 5-jodopirazoli **132** i 4-jodopirazoli **132'**.

W przypadku pochodnych zawierających podstawnik OCH₃ i SO₂NH₂ reakcje prowadziły do skomplikowanych mieszanin, w których zidentyfikowałem 2 główne produkty **142** i **143** (Schemat 42). W obu z nich doszło do podstawienia pierścienia pirazolu oraz fenylu jodem i/lub grupą nitrową. W celu osłabienia nukleofilowości wspomnianych podstawników zastosowałem inne warunki reakcji tj. N-jodosukcynoimid jako źródło jodu w obecności mieszaniny kwasu octowego i trifluorooctowego⁸¹. W przypadku pirazolu **130h** (R = SO₂NH₂) jodowanie przebiegło skutecznie, a produkt wydzieliłem z dobrą wydajnością 71%. Z kolei, pirazol zawierający w pierścieniu fenylowym podstawnik R = OCH₃ uległ oczekiwanemu jodowaniu, lecz w mieszaninie zaobserwowałem także produkt **144**, co wynika z konkurencyjnej reakcji tj. substytucji w pierścieniu 4-metoksyfenylowym.

⁸¹ C. Wiethan, W. C. Rosa, H. G. Bonacorso, M. Stradiotto, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 2352

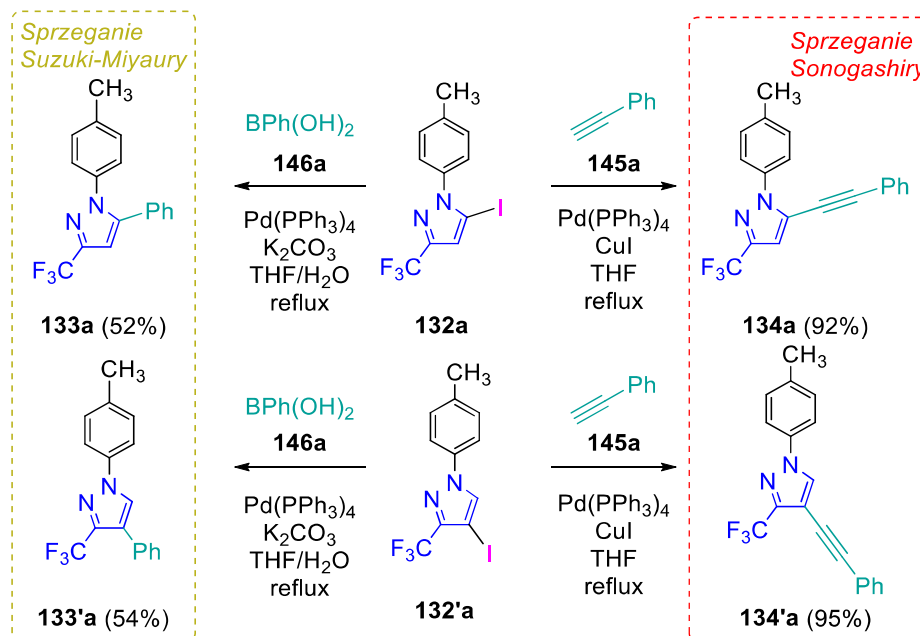
Kolejno rozszerzyłem badania o eksperyment mający na celu zbadanie względnej szybkości reakcji (konkurencji), w którym użyłem równomolową mieszaninę dwóch pirazoli posiadających podstawniki o wyraźnie odmiennym charakterze elektronowym tj. $R = \text{CH}_3$ i $R = \text{CN}$. Całość potraktowałem niedostateczną ilością źródła jodu uzyskując produkty w stosunku około 10:1, co pozwala wysnuć wniosek zgodny z oczekiwaniem, że wprowadzenie jodu do pierścienia pirazolu zachodzi zdecydowanie łatwiej dla substratów wzbogaconych elektronowo.



Schemat 42. Dodatkowe eksperymenty określające konkurencyjność zachodzących reakcji.

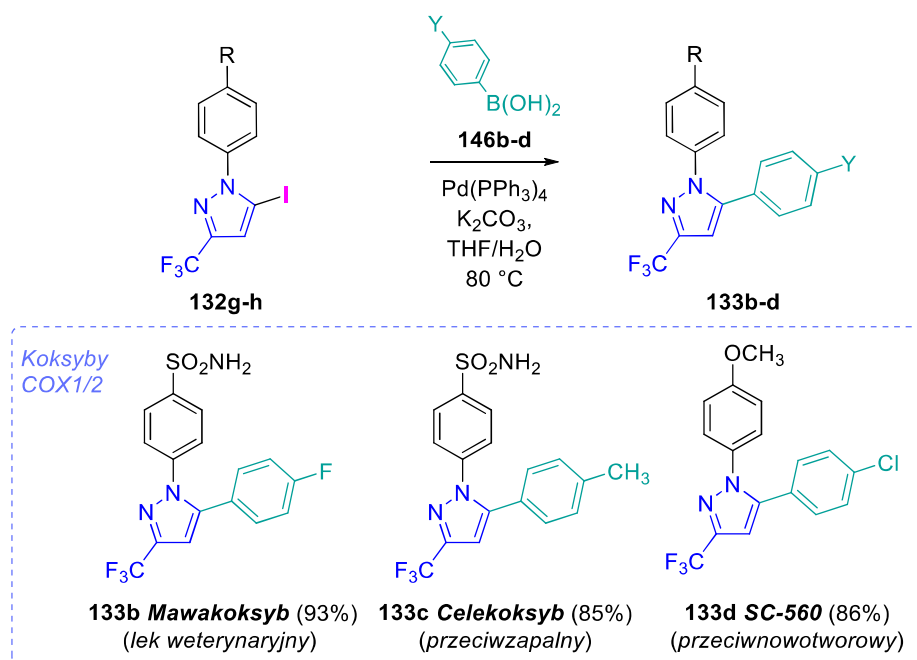
Tak przygotowane jodopirazole stanowią atrakcyjne bloki budulcowe do dalszych modyfikacji. Chcąc wykazać ich użyteczność przeprowadziłem wybrane reakcje sprzęgania Sonogashiry i Suzuki-Miyaury w standardowych warunkach. Jako modelowe jodki w eksperymentach użyłem pochodnych **132a** i **132'a**, poddając je odpowiednio reakcji z fenyloacetylenem **145a** i kwasem fenyloboronowym **146a** (Schemat 43). W obu przypadkach

wyzolowałem czyste produkty typu **133** i **134**, które stanowiły główny produkt. Pozycja jodu w pierścieniu pirazolu nie miała wpływu na przebieg procesu, stąd niemal identyczne wydajności dla obu typów produktów.



Schemat 43. Sprzęganie Suzuki-Miyaura i Sonogashiry z jodopirazolami **132a** i **132'a**.

Mając dostęp do jodopirazoli **132**, logicznym uzupełnieniem badań nad zakresem stosowalności było przetestowanie możliwości aplikacji w syntezie wybranych *koksylów*. W tym celu przygotowane 5-jodopirazole **132g** i **132h** wykorzystałem w reakcjach z odpowiednio wyselekcjonowanymi kwasami boronowymi **146b-d**, co prowadziło do 1,5-diarylowych pochodnych **133b-d** (Mawakoksyb, Celekoksyb, SC-560) (Schemat 44). Co ciekawe, próby syntezy regioizomerycznych 1,4-diarylopirazoli, pochodnych *koksylów*, nie przyniosły oczekiwanego rezultatu.



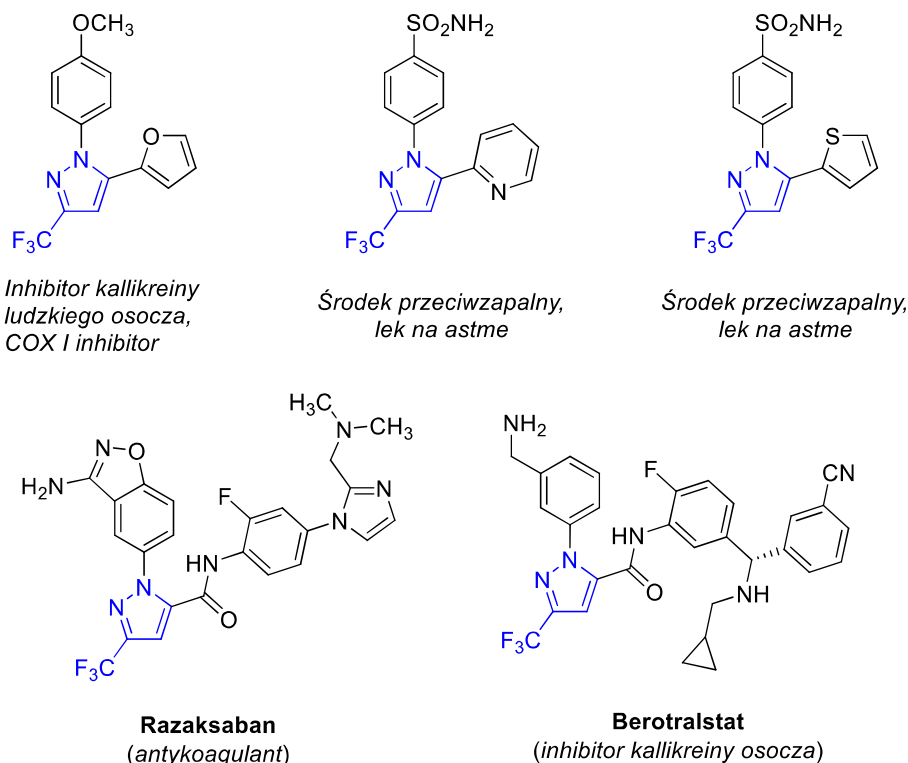
Schemat 44. Synteza inhibitorów COX I/II na drodze sprzęgania Suzuki-Miyaury.

Synteza hybryd pirazolowo-triazolowych (praca P3⁸²)

Ostatnim wyzwaniem naukowym w ramach przedłożonej dysertacji, było opracowanie metody umożliwiającej konstrukcję związków hybrydowych posiadających w swojej strukturze pierścień 3- CF_3 -pirazolu oraz 1,2,3-triazolu uważanych za obiecującą platformę do odkrywania nowych leków i środków agrochemicznych. Wynika to z udokumentowanych, interesujących właściwości

⁸² a) K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, B. Olszewska, K. Gach-Janczak, M. Jasiński, *J. Org. Chem.* **2026**, *91*, 3321; b) K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński, Sposób wytwarzania 1-arylo-5-azydo-3 trifluorometylopirazoli, Zgłoszenie nr WIPO ST 10/C PL453819

pirazoli posiadających ugrupowanie takie jak (hetero)arylowe bądź amidowe w pozycji C(5) (*Rysunek 7*)⁸³.



Rysunek 7. Wybrane pochodne pirazolu o udokumentowanych właściwościach biologicznych.

Swoją uwagę zwróciłem na dotychczas mało poznane pochodne pirazolu połączone z 1,2,3-triazolami⁸⁴. Warto podkreślić, że dotychczasowe

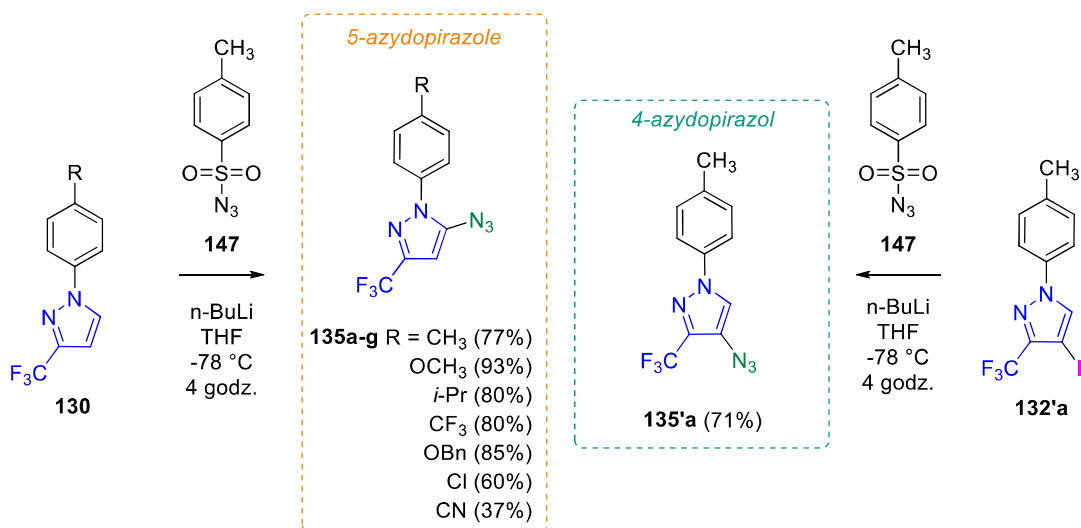
⁸³ a) A. Scilimati, M. G. Perrone, P. Vitale, **2014**, WO 2014/115020 A1; b) Biocryst Pharmaceuticals inc., **2015**, US 10 689 346 B2; c) G. D. Searle & Co., **2002**, US 6 413 960 B1; d) G. D. Searle & Co., **1999**, EP 0 923 933 A1; e) Pfizer Inc., **2005**, US 2005/0176796 A1; f) Pfizer Inc., **2006**, JP2006/517949 A; g) Bristol-Myers Squibb Co., **2007**, US2007/60589 A1; h) Addex Therapeutics SA, **2009**, WO2009/10871 A2; i) Vertex Pharmaceuticals, **2010**, US2010/144798 A1

⁸⁴ a) A. Bhardwaj, J. Kaur, M. Wuest, F. Wuest, *Nat Commun*, **2017**, 8, 1; b) S. Gräßle, L. Holzhauer, N. Wippert, O. Fuhr, M. Nieger, N. Jung, S. Bräse, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2024**, 20, 1396; c) A. Marialuce, D. F. Debra, A. Brizzi, M. Paolino, F. Corelli, C. Mugnaini, *Arkivoc*, **2023**, VII, 202311966; d) M. Litchfield, M. Wuest, D. Glubrecht, F. Wuest, *Mol. Pharmaceutics*, **2020**, 17, 251; e) V. Rajashakar, G. Babu, K. Naveen Kumar, M. Chinna Eswaraiyah, *WJPPS*, **2018**, 7, 3, 641

metody wprowadzania grupy azydkowej do pierścienia pirazolu, obejmują substytucję halogenów lub wykorzystują obecność grupy aminowej.

W celu opracowania metody umożliwiającej bezpośrednie wprowadzenie grupy azydkowej wykorzystałem wcześniejszą procedurę obejmującą wygenerowanie związku litoorganicznego, aby w kolejnym kroku poddać go reakcji z azykiem tosyłu **147** (*Schemat 45*), analogicznie do znanej metody funkcjonalizacji imidazolu⁸⁵.

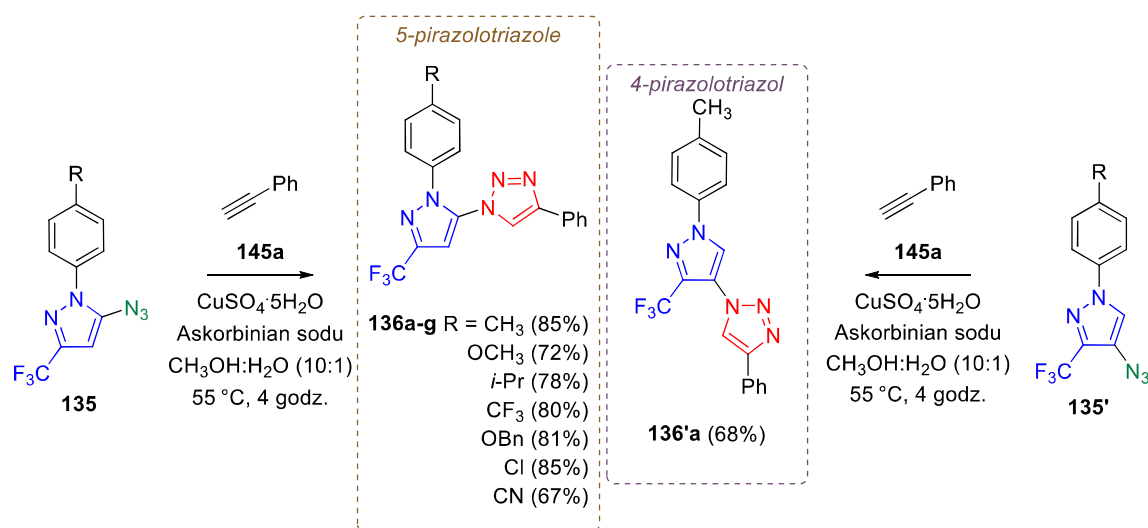
Uzyskana seria azydopirazoli **135** pozwala na wyciągnięcie wniosku, że tego typu transformacje zdecydowanie skuteczniej zachodzą dla pochodnych sfunkcjonalizowanych podstawnikami elektronodonorowym. Niemal wszystkie produkty typu **135** charakteryzowały się wysoką trwałością, wyjątkiem był azydek **135g** (R = CN), który przy kolejnych próbach separacji ulegał stopniowemu rozkładowi. Warto podkreślić, że opisana ścieżka syntezy prowadząca do 5-azydopirazoli została zabezpieczona zgłoszeniem patentowym. Jako rozszerzenie badanego zagadnienia przygotowałem 4-azydopirazol **135a'**. W tym przypadku do jego syntezy konieczne było użycie opracowanego wcześniej 4-jodopirazolu **132'a**.



Schemat 45. Synteza 4-/5-azydopirazoli **135**.

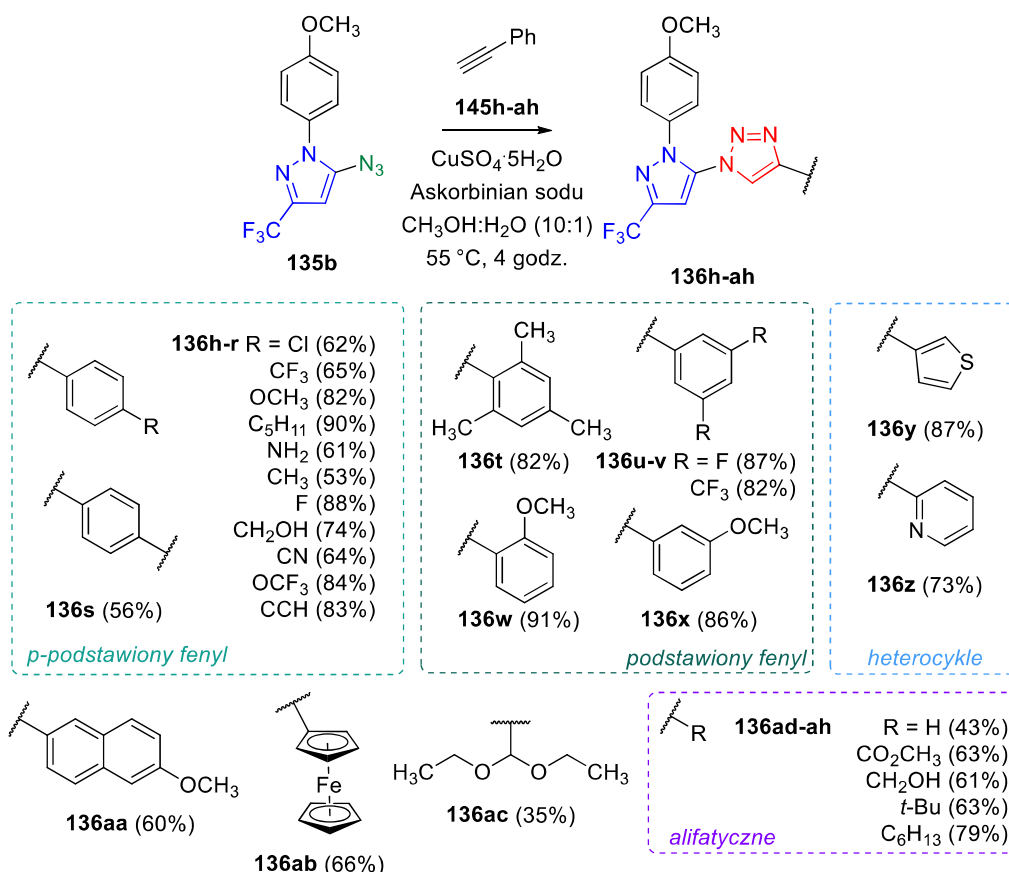
⁸⁵ T. Lindel, M. Hochgürtel, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 2806

Kolejno otrzymane azydki **135** wykorzystałem wraz z alkinami **145** w katalizowanej miedzią cykloaddycji azydkowo-alkinowej (CuAAC). W tym kontekście warto podkreślić, że w 2022 roku laureatami Nagrody Nobla za rozwój chemii click i chemii bioortogonalnej, w tym za badania nad katalizowaną reakcją azydków z alkinami, zostali Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal i K. Barry Sharpless. Optymalizację reakcji przeprowadziłem wraz z dyplomantką Barbarą Olszewską w oparciu o różne układy katalityczne, stechiometrię reagentów, typ rozpuszczalnika, temperaturę i czas. Warto dodać, że opracowany sposób obróbki mieszaniny poreakcyjnej pozwolił na wykluczenie zwykle realizowanego procesu ekstrakcji i umożliwił izolację produktu **136** z wysoką wydajnością. Wykorzystując zoptymalizowane warunki reakcji otrzymałem serię oczekiwanych produktów **136a-g** z bardzo dobrymi wydajnościami (*Schemat 46*). Jedynie w przypadku produktu **136g** (R = CN) posiadającego podstawnik silnie elektronoakceptorowy proces był mniej wydajny. W analogicznej reakcji wykorzystałem 4-azydopirazol **135'a**, otrzymując odpowiedni regioizomer **136'a** z 68% wydajnością.



Schemat 46. Hybrydy pirazolo-triazolowe wykonane z różnych azydków **135** i **135'**.

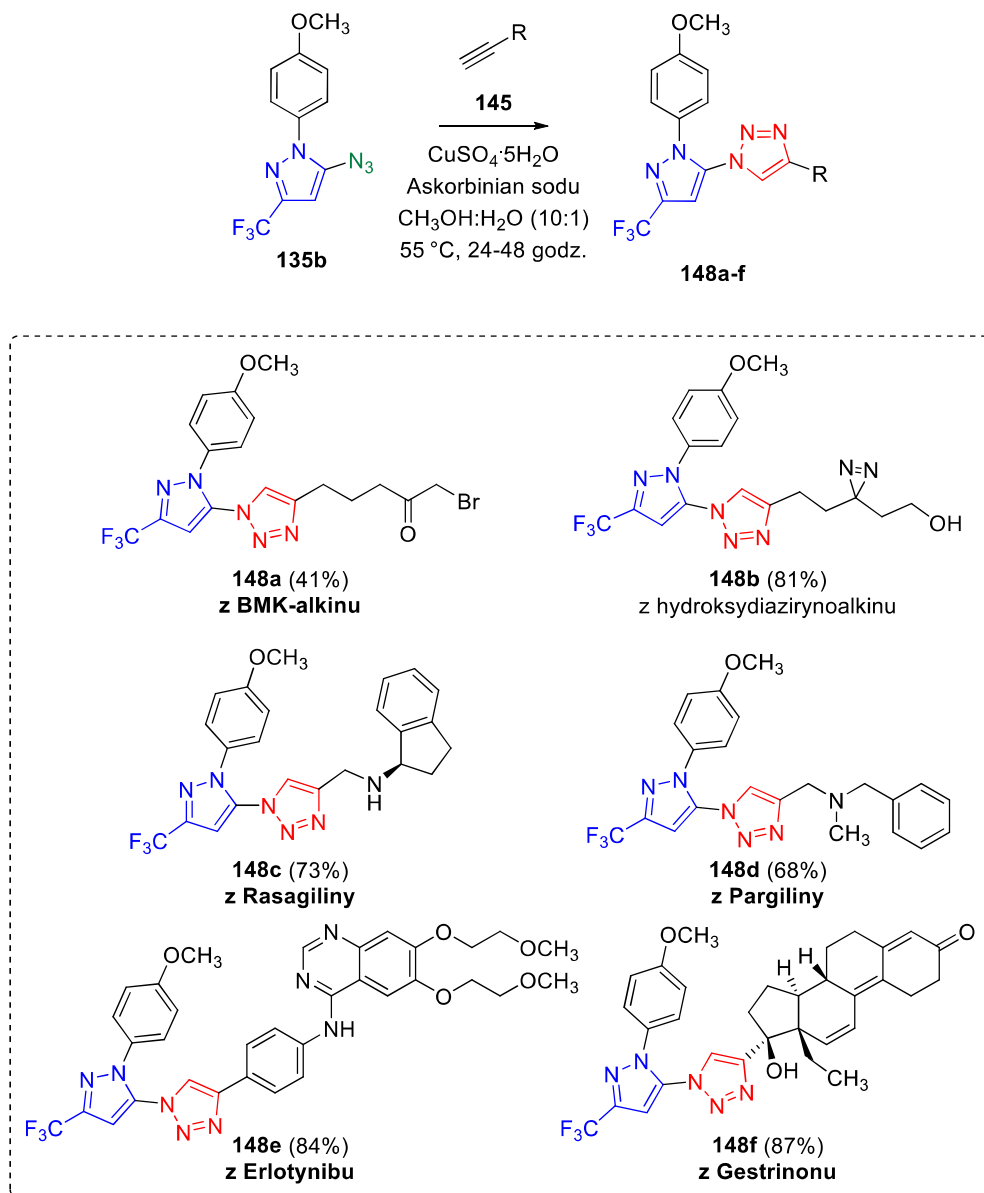
W celu szerszego sprawdzenia zakresu stosowalności metody wykorzystałem modelowy azydek **135b** ($R = \text{OCH}_3$) i różnorodnie sfunkcjonalizowane alkiny **145h-ah**. W pierwszej kolejności przetestowałem szereg *para*-podstawionych fenyloacetylenów uzyskując odpowiednie 1,2,3-triazole m. in. z grupą aminową, alkilową oraz cyjanową (*Schemat 47*). Co więcej, bardziej sterycznie wymagający alkin (2,4,6-trimetylo) jak i o rozbudowanym π -systemie (naftyl) były dobrze tolerowane. Dodatkowo wykorzystałem ubogie w elektrony fluorowane acetyleny, które również prowadziły do pożądaných produktów z wysokimi wydajnościami. Warto podkreślić, że w przypadku zastosowania 1,4-dietynylobenzenu odpowiednia stechiometria reakcji umożliwiła jej kontrolę i selektywne utworzenie odpowiedniego mono- i bicykloadduktu. Co więcej, metoda pozwoliła również na otrzymanie pochodnych sfunkcjonalizowanych podstawnikami heteroarylowymi oraz metalocenowym (ferrocenyl). W swoich badaniach sprawdziłem również alkiny alifatyczne uzyskując odpowiednie produkty, przy czym w przypadku związku **136ac** zawierającego labilną grupę acetalową odnotowałem niższą wydajność. Zastosowanie TMS-acetyleny utworzyło drogę do pożądanego hybrydowego związku pozbawionego podstawnika w pozycji C(4) pierścienia 1,2,3-triazolu. Opracowana metoda umożliwiła również wprowadzenie grup funkcyjnych takich jak hydroksymetylowa, dietoksymetylowa czy metoksykarbonylowa. Tą część badań wykonałem z pomocą dyplomantki Barbary Olszewskiej.



Schemat 47. Komercyjnie dostępne acetyleny **145** w syntezie triazoli **136**.

Kolejny etap badań obejmował wykorzystanie dwóch wielofunkcyjnych bloków budulcowych tj. BMK-alkinu oraz hydroksydiazirynoalkinu, które są często stosowane jako sondy do selektywnej modyfikacji celów biologicznych (Schemat 48). W związku z tym otrzymano nowe pochodne **148a-b**, odpowiednie do potencjalnego ¹⁹F-znakowania biocząsteczek. Aby lepiej ocenić potencjał syntetyczny uzyskanych azydków wykorzystano szereg dobrze znanych produktów farmaceutycznych posiadających terminalną grupę alkinową. W tym celu użyto Pargilinę i Rasagilinę (inhibitory monoaminooksydazy), z których uzyskano produkty z bardzo dobrymi wydajnościami. Co ważne, w przypadku Rasagiliny otrzymano enancjomerycznie czysty produkt. Również Erlotynib stosowany w terapii przeciwnowotworowej oraz Gestrinon używany

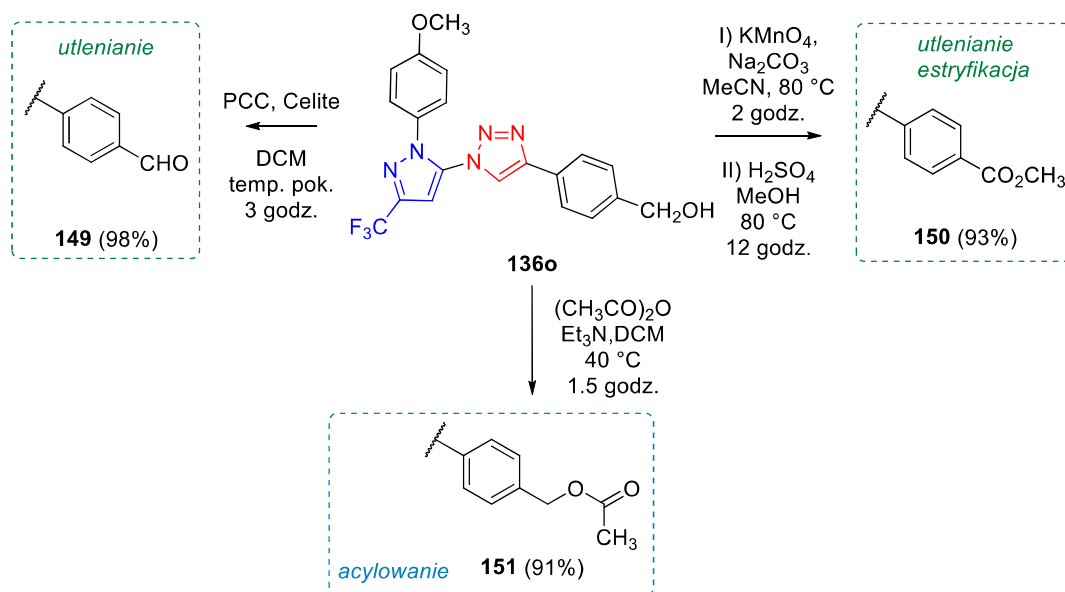
w leczeniu endometriozy zapewniły oczekiwane cykloaddukty z doskonałą wydajnością. Ten fragment badań realizowałem wspólnie z dr Gretą Utecht-Jarzyńską.



Schemat 48. Synteza wielofunkcyjnych związków hybrydowych **152**.

Otrzymane hybrydy pirazolo-triazolowe **136** zawierają grupy funkcyjne, które w prosty sposób można przekształcić w inne, bardziej atrakcyjne dla poszukiwania nowych związków aktywnych biologicznie lub

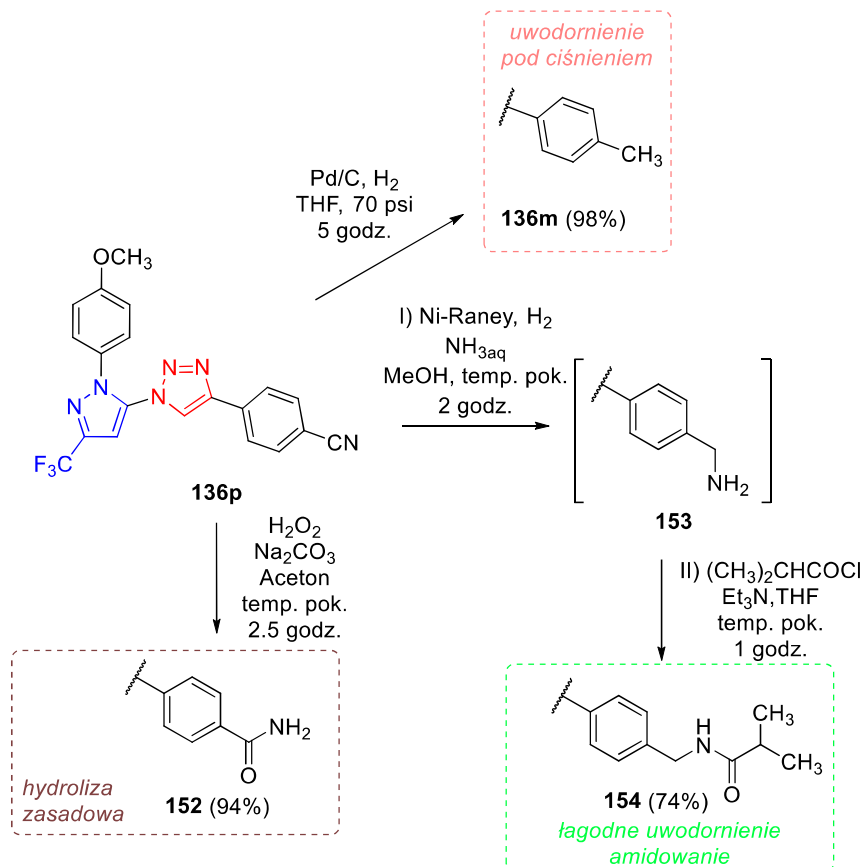
materiałów o specjalnych właściwościach. W celu przeprowadzenia wybranych modyfikacji strukturalnych wytypowałem związki **136o** (R = CH₂OH) i **136p** (R = CN). Proste acylowanie grupy hydroksylowej prowadziło do estru **151**, podczas gdy utlenianie odczynnikami Coreya-Suggsa dało odpowiedni aldehyd **149** niemal z ilościową wydajnością. Z kolei, grupa metoksykarbonylowa została efektywnie otrzymana poprzez utlenianie za pomocą nadmanganianu(VII) potasu, a następnie estryfikację Fischera (*Schemat 49*)



Schemat 49. Transformacje pochodnej **136o**.

Jak pokazano na Schemacie 50, pochodną posiadającą grupę cyjanową poddałem zasadowej hydrolizie indukowanej H₂O₂ prowadzącej do amidu **152**, który wydzieliłem z wydajnością 94%. Kolejno, zaobserwowałem całkowitą redukcję CN przebiegającą poprzez redukcyjne deaminowanie początkowo utworzonej aminy **153** uzyskując związek **136m** niemal ilościowo. Pożądaną aminę otrzymałem w łagodniejszych warunkach katalitycznego uwodornienia z użyciem niklu Raneya, którą poddałem acylowaniu uzyskując odpowiedni amid **154**. Powyżej opisane eksperymenty dowodzą niezwyklej stabilności zaprojektowanego rdzenia pirazolo-

triazolowego zarówno w agresywnych warunkach redukujących jak i utleniających, stanowiąc solidne bloki budulcowe do syntezy bardziej złożonych molekuł.



Schemat 50. Modyfikacje grupy cyjanowej prowadzące do związków **136m**, **152** i **154**.

Podsumowując, opracowałem prostą i efektywną metodę syntezy trifluorometylowanych hybryd pirazolu i triazolu inspirowaną strukturalnymi motywami biologicznie istotnych 3- CF_3 -pirazoli. Uzyskałem szeroki zestaw hybryd posiadających różne grupy funkcyjne, a także przedstawiłem możliwość ich dalszych transformacji. Ocena właściwości biologicznych wybranych produktów jest aktualnie prowadzona.

Podsumowanie

Fluorowane pochodne pirazolu stanowią cenny element strukturalny wykorzystywany w licznych dziedzinach przemysłu chemicznego, zwłaszcza w sektorze farmaceutycznym oraz agrochemicznym. Pomimo wieloletnich i intensywnych badań nad tą klasą związków, nadal istnieje potrzeba rozwijania nowych, operacyjnie prostych oraz wydajnych metod ich otrzymywania. Obecnie stosowane strategie syntezy tych związków obejmują m.in. reakcje kondensacji, cyklizacje, funkcjonalizację pierścienia oraz reakcje cykloaddycji. Moje badania koncentrowały się na wykorzystaniu fluorowanych nitryloimin jako łatwo dostępnych i funkcjonalnych prekursorów o wysokim potencjale aplikacyjnym.

Kluczowym elementem prowadzonych badań w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej było zastosowanie nitryloimin jako 1,3-dipoli w reakcji (3+3)-annulacji z α -merkptoacetaldehydem, pełniącym funkcję bezpiecznego ekwiwalentu acetylenu. Opracowana strategia umożliwiła syntezę 1-arylopirazoli, które następnie poddano dalszym modyfikacjom chemicznym. W rezultacie otrzymałem bibliotekę pochodnych wykazujących potencjalną użyteczność w obszarze chemii medycznej.

Annulacja α -merkptoacetaldehydu z nitryloiminami stanowiła pierwszy etap prowadzonych badań i prowadziła do powstania 5,6-dihydro-5-hydroksy-4*H*-1,3,4-tiadiazyn. Związki te wykazywały tendencję do dehydratacji z następczą kontrakcją pierścienia, co umożliwiało otrzymanie 4,5-niepodstawionych pirazoli. Dodatkowo, oceniłem wpływ efektów elektronowych podstawników na przebieg reakcji. Opracowana strategia *one-pot* okazała się uniwersalna i efektywna również dla nitryloimin pozbawionych podstawników fluoroalkilowych.

Kolejny etap prac obejmował regioselektywną modyfikację pierścienia pirazolu w pozycjach C(4) i C(5). Jodowanie indukowane CAN prowadziło selektywnie do funkcjonalizacji w pozycji C(4), natomiast izomeryczne 5-jodopochodne otrzymałem wykorzystując zwiększoną

kwasowość atomu wodoru w pozycji C(5). Otrzymane jodki wykazywały porównywalną reaktywność w reakcjach sprzęgania Sonogashiry oraz Suzuki–Miyaura. Opracowany protokół zastosowałem z powodzeniem do syntezy wybranych koksylów, takich jak *Mawakoksyl*, *Celekoksyl* oraz *SC-560*.

Ostatni etap badań dotyczył opracowania nowej strategii syntezy 5-azydopirazoli, które wykorzystano jako substraty w katalizowanej miedzią cykloaddycji azydkowo-alkinowej (CuAAC), prowadzącej do nowej klasy hybryd pirazolowo-triazolowych. Zastosowanie szerokiego zakresu acetylenów alkilowych oraz (hetero)arylowych pozwoliło na ocenę potencjału aplikacyjnego metody, a wyjątkowa trwałość rdzenia pirazolo-triazolowego, także na dalszą modyfikację grup funkcyjnych obecnych w uzyskanych produktach.

Pozostała działalność naukowa

Udział w projektach naukowych

- 2023-2025, Kierownik grantu, *Doktorancki Grant Badawczy – Inicjatywa Doskonałości Uczelnia Badawcza* – Uniwersytet Łódzki, nr grantu 8/DGB/2022 „ *α -Merkaptoacetaldehyd jako surogat acetyleny w syntezie biologicznie ważnych pochodnych pirazolu*”
(opiekun grantu dr hab. Marcin Jasiński, prof. UŁ)

Zgłoszenia patentowe

- K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński
Sposób wytwarzania 1-arylo-5-azydo-3 trifluorometylopirazoli
Zgłoszenie nr WIPO ST 10/C PL453819

Pozostałe publikacje nie wchodzące w skład rozprawy doktorskiej

- W. K. Poper, K. Świątek, K. Urbaniak, B. Olszewska, M. Jasiński, *Molecules* **2025**, 30(19), 3851;
- A. Kowalczyk, K. Świątek, M. Celeda, G. Utecht-Jarzyńska, A. Jaskulska, K. Gach-Janczak, M. Jasiński, *Materials* **2023**, 16(2), 856;
- G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński, K. Świątek, G. Mlostoń, H. Heimgartner, *Heterocycles* **2021**, 101(1), 251.

Spis wystąpień konferencyjnych

Wystąpienia ustne:

- K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński
„Wykorzystanie nitryloimin w syntezie polifunkcjonalizowanych pochodnych 3 trifluorometylopirazolu”, XVI Sesja Magistrantów i Doktorantów Łódzkiego Środowiska Chemików, Łódź, 03.06.2025.
Nagroda Dziekana Wydziału Chemicznego Politechniki Łódzkiej za najlepszą prezentację ustną.
- K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński
„Polysubstituted 3-CF₃-pyrazoles via regioselective iodination and cross-coupling reactions”, XII Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii, Łódź, 22-23.04.2025.
- K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński
„Trifluorometylowane 1-arylo-4/5-jodopirazole: Synteza i wybrane transformacje typu cross-coupling”, Zjazd Wiosenny Sekcji Młodych Polskiego Towarzystwa Chemicznego Bąkowo, 26-30.04.2025.
Główna nagroda w kategorii prezentacja ustna studia III stopnia.
- Dwukrotny uczestnik finału konkursu 360-OrgChem Challenge edycja I (2023r.) i III (2025r.). I miejsce w kategorii Doktoranci podczas III. Edycji konkursu 18.12.2025r. „Trifluorometylowane hybrydy pirazolo-triazolowe do inhibicji COX”

Wystąpienia posterowe:

- K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński
„Diaryl-3-CF₃-pyrazole-based COX-2 inhibitors via sequential cyclization, iodination, and cross-coupling reactions”, European Symposium of Organic Chemistry, Kopenhaga, Dania, 29.06-3.07.2025.
- A. Warcholiński, K. Świątek, A. Kowalczyk, G. Utecht-Jarzyńska, E. Obijalska, M. Celeda, S. Jarzyński, K. Urbaniak, H. Jatczak, A. Cieślińska, B. Rudolf, M. Jasiński, „CF₃/CHF₂-Nitrile imines: Useful building blocks for the synthesis of fluorinated systems”, XXV International Symposium Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds, Łódź, 21-22.11.2024.

- K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński
„Access to biologically active CF₃-pyrazoles through ring-contraction approach”, Summer School on Organic Synthesis under Non-Classical Conditions, Warszawa, 02-06.09.2024.
- K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński
„Access to coxib precursors via selective iodination of 1-aryl-3-trifluoromethylpyrazoles”, 29th Congress of the International Society of Heterocyclic Chemistry, Aveiro, Portugal, 21-26.07.2024.
- K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński
„Dostęp do fluorowanych heterocykli azotowych na drodze (3+3)-annulacji nitryloimin”, 65. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Toruń, 18-22.09.2023.
- K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński
„Application of CF₃-nitrile imines in the synthesis of selected cox-inhibitors and their analogues”, 23rd Tetrahedron Symposium, Goteborg, Szwecja, 27-30.06.2023.
- K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński
„1-arylo-3-CF₃-pirazole w syntezie inhibitorów cox”, X Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii, Łódź, 18-19.05.2023.
- K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński
„SYNTEZA I WYBRANE TRANSFORMACJE 1-ARYLOPIRAZOLI”, Zjazd Zimowy Sekcji Młodych Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Opole, 10.12.2022,
Nagroda specjalna od firmy Ryvu Therapeutics za najlepsze wystąpienie posterowe studia doktoranckie.
- K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński
„Synthesis of biologically relevant pyrazoles via ring contraction of 1,3,4-thiadiazine derivatives” XXIII International Symposium Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds, Łódź, 28.10.2022.
- K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński
„Synthesis of biologically relevant pyrazoles via ring contraction of 1,3,4-thiadiazine derivatives” XIVth International Mini-Symposium on Current Problem of Organic Chemistry, Łódź, 27.10.2022.

- K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, E. Drózd, A. Matusiak, M. Jasiński, „*α-Merkaptoacetaldehyd jako surogat acetyleny w syntezie biologicznie ważnych pochodnych 1,5-diarylo-3-trifluorometylopirazolu*”, 64. Zjazd naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Lublin, 11-16.09.2022.
- K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, E. Drózd, A. Matusiak, M. Jasiński, „*Nowe podejście do syntezy związków bioaktywnych pochodnych 1,5-diarylo-3-trifluorometylopirazolu*”, IX Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii, Łódź, 19-20.05.2022.

Pozostała działalność

- Przygotowanie wniosków grantowych do konkursu NCN PRELUDIUM 22 i 23
- Beneficjent finansowania z programu NAWA *PROM 2023 i 2025*
- Miesięczny staż naukowy w zespole prof. Daniela B. Werza, na Uniwersytecie Albrechta i Ludwika we Fryburgu Bryzgowijskim, Niemcy, 27.02-28.03.2025.
- Członek komitetów organizacyjnych konferencji naukowych (IX i XI Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii, Zjazd Zimowy Sekcji Młodych Polskiego Towarzystwa Chemicznego Łódź 2023)
- Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego X Łódzkiego Sympozjum Doktorantów Chemii
- Opieka nad 4 pracami licencjackimi o charakterze eksperymentalnym:
 - (a) Edyta Drózd „*Nowa metoda syntezy leku przeciwnowotworowego SC-560*” 2022
 - (b) Agata Matusiak „*Nowe podejście do syntezy leku przeciwzapalnego Celekoksyb*” 2022
 - (c) Magdalena Mróz „*Zubożone elektronowo nitryloiminy w syntezie 1-arylopirazoli*” 2023
 - (d) Barbara Olszewska „*Synteza fluorowanych pirazolo-triazoli w reakcji ‘click’*” 2024

- Honorowy członek Studenckiego Koła Naukowego Chemików Uniwersytetu Łódzkiego „Orbital”
- Członek Rady Samorządu Szkoły Doktorskiej Nauk Ścisłych i Przyrodniczych UŁ w roku 2022
- Członek Uczelnianej Rady Samorządu Doktorantów UŁ w kadencji 2022-2024
- Odznaczony medalem *UNIVERSITAS LODZIENSIS ALUMNO LAUDE DIGNISSIMO* za wybitną działalność na rzecz Uniwersytetu Łódzkiego na polu organizacyjnym, naukowym i sportowym 1.10.2022r.

Bibliografia

1. P. K. Mykhailiuk, *Chem. Rev.*, **2021**, 121, 3, 1670,
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.0c01015>
2. R. D. Taylor, M. MacCoss, A. D. G. Lawson, *J. Med. Chem.*, **2014**, 57, 5845
<https://doi.org/10.1021/jm4017625>
3. Zhan, G.; Wang, L.; Zhao, Z.; Fang, P.; Bian, Z.; Liu, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 19011
<https://doi.org/10.1002/anie.202008423>
4. C. MacBean, Ed., *The Pesticide Manual*, British Crop Production Council, **2012**
5. H. Siebeneicher, A. Cleve, H. Rehwinkel, R. Neuhaus, I. Heisler, T. Müller, M. Bauser, B. Buchmann, *ChemMedChem.*, **2016**, 11, 20, 2261
<https://doi.org/10.1002/cmdc.201600276>
6. J. T. G. Hamilton, D. B. Harper, *Phytochemistry*, **1997**, 44, 6, 1129
[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(96\)00697-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(96)00697-8)
7. D. O'hagan, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 308
<https://doi.org/10.1039/B711844A>
8. T. Bodi, M. Fuchs, S. Irie, J. H. Moyer, *A. J. Cardio.*, **1959**, 4, 464
DOI:10.1016/0002-9149(59)90167-5
9. R. F. Wallin, B. M. Regan, M. Napoli, I. J. Stern, *Anesth. Analg.*, **1975**, 54, 6, 758
DOI: 10.1213/00000539-197511000-00021
10. J. Mystkowska, G. Prokopczyk, D. Łysik, *Acta Mech. Autom.*, **2024**, 18, 4, 714
<https://doi.org/10.2478/ama-2024-0076>
11. M. M. Goldenberg, *Clin. Ther.*, **1999**, 21, 9, 1497
[https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(00\)80005-3](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(00)80005-3)
12. U.S. Food and Drug Administration, December 31,

1998

245n

13. *ClinCalc. Celecoxib: Drug Usage Statistics, United States, 2014-2023*,
<https://clinical.com/DrugStats/Drugs/Celecoxib>, (10.02.2026r)
14. J. O. Link, M. S. Rhee, W. C. Tse, J. Zheng, J. R. Samoza, W. Rowe, R. Begley, A. Chiu, A. Mulato, D. Hansen, *Nature*, **2020**, *584*, 614
<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2443-1>
15. D. J. Pinto, J. M. Smallheer, D. L. Cheney, R. M. Knabb, R. R. Wexel. *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 6243
<https://doi.org/10.1021/jm100146h>
16. D. J. P. Pinto, M. J. Orwat, S. Koch, K. A. Rossi. R. S. Alexander, A. Smallwood, P. C. Wong, A. R. Rendina, J. M. Luettgen, R. M. Knabb, K. He, B. Xin, R. R. Wexler, P. Y. S. Lamet. al, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 5339
<https://doi.org/10.1021/jm070>
17. C. Lamberth, J. Dinges, *Heterocyclic Compounds Classes: Agrochemicals*, John Wiley & Sons, **2012**
18. H. V. R. Dias, C. J. Lovely, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3223
<https://doi.org/10.1021/cr078362d>
19. H. V. R. Dias, H.-L. Lu, H.-J. Kim, S. A. Polach, T. K. H. H. Goh, R. G. Browning, C. J. Lovely, *Organometallics*, **2002**, *21*, 7, 1466
<https://doi.org/10.1021/om010886v>
20. M. A. Omary, M. A. Rawashdeh-Omary, H. V. K. Diyabalanage, H. V. R. Dias, *Inorg. Chem.*, **2003**, *42*, 26, 8612
<https://doi.org/10.1021/ic0347586>
21. A. R. Naziruddin, A. Galstyan, A. Iordache, C. G. Daniliuc, C. A. Strasser, L. De Cola, *Dalton Trans.*, **2015**, *44*, 8467
<https://doi.org/10.1039/C4DT0>

22. J.-L. Liao, Y. Chi, Z.-T. Sie, C.-H. Ku, C.-H. Chang, M. A. Fox, P. J. Low, M.-R. Tseng, G.-H. Lee, *Inorg. Chem.*, **2015**, *54*, 22, 10811
<https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.5b01835>
23. J. Elguero, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Eds. Pergamon Press: New York, **1996**
24. S. Fustero, R. Román, J. F. Sanz-Cervera, A. Simón-Fuentes, A. C. Cuñat, S. Villanova, M. Murguía, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 3523
<https://doi.org/10.1021/jo800251g>
25. M. L. Quan, P. Y. S. Lam, Q. Han, D. J. P. Pinto, M. Y. He, R. Li, Ch. D. Ellis, Ch. G. Clark, Ch. A. Teleha, J.-H. Sun, R. S. Alexander, S. Bai, J. M. Luetgen, R. M. Knabb, P. C. Wong, R. R. Wexler, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 6, 1729
<https://doi.org/10.1021/jm049>
26. J. W. Lyga, R. M. Patera, *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, *27*, 919
<https://doi.org/10.1002/jhet.5570270418>
27. M. A. Tairov, V. Levchenko, I. A. Stadniy, Y. V. Dmytriv, S. O. Dehtiarov, M. O. Kibalnyi, A. V. Melnyk S. Y. Veselovych, Y. V. Borodulin, S. V. Kolotilov, S. V. Ryabukhin, D. M. Volochnyuk, , *Org. Process Res. Dev.*, **2020**, *24*, 2619
<https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00300>
28. Z. Wang, *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, Inc., **2010**
29. E. Schmitt, A. Panossian, J.-P. Vors, Ch. Funke, N. Lui, S. Pazenok, F. R. Leroux, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 11239
<https://doi.org/10.1002/chem.201601621>
30. a)L. Song, Q. Chu, S. Zhu, *J. Fluor. Chem.*, **2001**, *107*, 107,

- [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(00\)00348-1](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(00)00348-1)
 b) N. S. Boltacheva, L. N. Dianova, P. A. Slepukhin, V. I. Filyakova, V. A. Bakulev, V. N. Charushin, *Russ. J. Org. Chem.*, **2014**, *50*, 767,
<https://link.springer.com/article/10.1134/S1070428014060013>
 c) L. Yan, J. Wu, H. Chen, S. Zhang, Z. Wang, H. Wang, F. Wu, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 73660
<https://doi.org/10.1039/C5RA11782H>
31. a) K. E. Pianoski, J. Poletto, M. J. V. da Silva, J. Nascimento, A. Camargo, A. P. Jacomin, D. S. Gonçalves, D. F. Back, S. Moura, F. A. Rosa, *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 2524,
<https://doi.org/10.1039/D0OB00319K>
 b) D. L. Obydenov, V. Y. Sosnovskikh, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2015**, *51*, 503,
<https://link.springer.com/article/10.1007/s10593-015-1729-y>
32. a) D. Bazhin, Y. S. Kudyakova, G.-V. Rösenthaller, Y. V. Burgart, P. A. Slepukhin, M. L. Isenov, V. I. Saloutin, V. N. Charushin, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, *2015*, 5236,
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201500737>
 b) A. F. M. Flores, J. L. Malavolta, L. M. Frigo, M. Doneda, D. C. Flores, *Synth. Commun.*, **2015**, *45*, 1198,
<https://doi.org/10.1080/00397911.2014.1003352>
 c) M. Y. Bugera, K. V. Tarasenko, I. S. Kondratov, I. I. Gerus, B. V. Vashchenko, V. E. Ivasyshyn, O. O. Grygorenko, *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, *2020*, 1069
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201901833>
33. a) M. T. Hsieh, S. C. Kuo, H. C. Lin, *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, *357*, 683,
<https://doi.org/10.1002/adsc.201400853>
 b) V. M. Muzalevskiy A. Y. Rulev, A. R. Romanov, E. V. Kondrshov, I. A. Ushakov, V. A. Chertkov, V. G. Nenajdenko, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 7200,
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00774>
 c) Bohdan A. Chalyk, A. Khutorianskyi, A. Lysenko, Y. Fil,

- Y. O. Kuchkovska, K. S. Gavrilenko, I. Bakanovych, Y. S. Moroz, A. O. Gorlova, O. O. Grygorenko, *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 15212
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02258>
34. T. N. Ngo, S. A. Ejaz, T. Q. Hung, T. T. Dang, J. Iqbal, J. Lecka, J. Sévigny, P. Langer, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 8277
<https://doi.org/10.1039/C5OB01151E>
35. G. Ji, X. Wang, S. Zhang, Y. Xu, Y. Ye, M. Li, Y. Zhang, J. Wang, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 4361
<https://doi.org/10.1039/C4CC01280A>
36. V. M. Muzalevskiy, V. G. Nenajdenko, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 7935
<https://doi.org/10.1039/C8OB02247J>
37. N. Wang, Y. Qiao, Y. Du, H. Mei, J. Han, *Org. Biomol. Chem.*, **2022**, *20*, 7467
<https://doi.org/10.1039/D2OB01391F>
38. T. Kino, Y. Nagase, Y. Ohtsuka, K. Yamamoto, D. Uruguchi, K. Tokuhisa, T. Yamakawa, *J. Fluor. Chem.*, **2010**, *131*, 98
<https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.09.007>
39. R. S. Bastos, *Synlett*, **2008**, *9*, 1425
DOI: 10.1055/s-2008-1067022
40. Z. Gonda, S. Kovács, C. Wéber, T. Gáti, A. Mészáros, A. Kotschy, Z. Novák, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4268
<https://doi.org/10.1021/ol501967c>
41. X. Zhang, J. Wang, Z. Wan, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 2086
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00619>
42. Y. Zhang, Z. Chen, J. Nie, F.-G. Zhang, J.-A. Ma, *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 7148
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00819>
43. Campbell, J. B. Gordon, E. R. Raguram, M. I. Gonzalez, K. G.

- Reynolds, M. Nava, D. G. Nocera, *Science*, **2024**, 383, 279
DOI: 10.1126/science.adk4919
44. J. H. Atherton, R. Fields, *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 1507
<https://doi.org/10.1039/J39680001507>
 45. P. K. Mykhailiuk, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2015**, 11, 16
<https://doi.org/10.3762/bjoc.11.3>
 46. F. Li, J. Nie, L. Sun, Y. Zheng, J.-A. Ma, *Angew. Chem.*, **2013**, 125, 6375
<https://doi.org/10.1002/anie.201301870>
 47. X. Peng, X. Zhang, S. Li, Y. Lu, L. Lan, C. Yang, *Org. Chem. Front.*, **2019**, 6, 1775
<https://doi.org/10.1039/C9QO00324J>
 48. Z. Chen, Y. Zheng, J.-A. Ma, *Angew. Chem.*, **2017**, 129, 16, 4640
<https://doi.org/10.1039/J39680001507>
 49. H. Wang, Y. Ning, Y. Sun, P. Sivaguru, X. Bi, *Org. Lett.*, **2020**, 22, 2012
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00395>
 50. Y. Ma, B. R. P. Reddy, X. Bi, *Org. Lett.*, **2019**, 21, 9860
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03740>
 51. C. Zhu, H. Zeng, C. Liu, Y. Cai, X. Fang, H. Jiang, *Org. Lett.*, **2020**, 22, 809
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b04228>
 52. D. Gladow, S. Doniz-Kettenmann, H.-U. Reissig, *Helv. Chim. Acta*, **2014**, 97, 808
<https://doi.org/10.1002/hlca.201400032>
 53. S. Iwata, J. Namekata, K. Tanaka, K. Mitsunashi, *J. Heterocyclic Chem.*, **1991**, 28, 1971
<https://doi.org/10.1002/jhet.5570280830>
 54. a) K. Tanaka, S. Maeno, K. Mitsunashi, *Chem. Lett.*, **1982**, 11, 543,

- <https://doi.org/10.1246/cl.1982.543>
- b) K. Tanaka, S. Maeno, K. Mitsuhashi, *J. Heterocyclic Chem.*, **1985**, 22, 565, <https://doi.org/10.1002/jhet.5570220271>
- c) K. Tanaka, S. Maeno, K. Mitsuhashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, 59, 2631, <https://doi.org/10.1246/bcsj.59.2631>
- d) K. Tanaka, T. Suzuki, S. Maeno, K. Mitsuhashi, *J. Heterocyclic Chem.*, **1986**, 23, 1535, <https://doi.org/10.1002/jhet.5570230556>
- e) K. Tanaka, S. Maeno, K. Mitsuhashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, 59, 3901, <https://doi.org/10.1246/bcsj.59.3901>
55. R. Wang, P. Jin, G. Yang, Y. Fan, Z. Bai, D. Huang, K. H. Wang, J. Wang, Y. Hu, *Org. Biomol. Chem.*, **2025**, 23, 638 <https://doi.org/10.1039/D4OB01160K>
56. T. Han, K. H. Wang, M. Yang, P. Zhao, F. Wang, J. Wang, D. Huang, Y. Hu, *J. Org. Chem.*, **2022**, 87, 498 <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c02521>
57. W.-J. Luo, X. Liang, M. Chen, K.-H. Wang, D. Huang, J. Wang, D.-P. Chen, Y. Hu, *J. Org. Chem.*, **2024**, 89, 10066 <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c00910>
58. B. Cheng, B. Bao, W. Xu, Y. Li, H. Li, X. Zhang, Y. Li, T. Wang, H. Zhai, *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, 18, 2949 <https://doi.org/10.1039/D0OB00224K>
59. G. Mlostoń, K. Urbaniak, M. Palusiak, Z.J. Witczak, E.U. Würthwein, *Molecules*, **2023**, 28, 7348 <https://doi.org/10.3390/molecules28217348>
60. G. Utecht, G. Mlostoń, M. Jasiński, *Synlett*, **2018**, 29, 1753 DOI: 10.1055/s-0037-1610454
61. G. Utecht, A. Fruziński, M. Jasiński, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16, 1252

- <https://doi.org/10.1039/C7OB03126B>
62. G. Utecht-Jarzyńska, K. Nagła, G. Mlostoń, H. Heimgartner, M. Palusiak, M. Jasiński, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2021**, *17*, 1509, <https://doi.org/10.3762/bjoc.17.108>
63. G. Utecht-Jarzyńska, S. Jarzyński, M. Jasiński, *RSC Mechanochem.*, **2025**, *2*, 79 DOI:10.1039/D4MR00075G
64. Y. Feng, B. Chang, Y. Ren, F. Zhao, K.-H. Wang, J. Wang, D. Huang, X. Lv, Y. Hu, *Tetrahedron*, **2023**, *136*, 133353 <https://doi.org/10.1016/j.tet.2023.133353>
65. M.A. Alam, K. Shimada, A. Jahan, D. Nasrin, M. K. E. Zahan, M. Shahabuddin, *Am. J. Heterocycl. Chem.*, **2017**, *3*, 47 doi:10.11648/j.ajhc.20170305.11
66. A. Kowalczyk, G. Utecht-Jarzyńska, G. Mlostoń, M. Jasiński, *J. Fluor. Chem.*, **2021**, *241*, 109691 <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2020.109691>
67. N. Zhang, H. Ma, C. W. Cheung, F.-G. Zhang, M. Jasiński, J.-A. Ma, J. Nie, *Org. Biomol. Chem.*, **2023**, *21*, 5040 <https://doi.org/10.1039/D3OB00644A>
68. A. Kowalczyk, G. Utecht-Jarzyńska, G. Mlostoń, M. Jasiński, *Org. Lett.*, **2022**, *24*, 2499 <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c00521>
69. G. Utecht-Jarzyńska, A. Kowalczyk, M. Jasiński, *Molecules*, **2022**, *27*, 8446 <https://doi.org/10.3390/molecules27238446>
70. A. Kowalczyk, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński, *J. Fluor. Chem.*, **2023**, *272*, 110206 <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2023.110206>
71. C. Jamieson, K. Livingstone **2020**, *The Nitrile Imine 1,3-Dipole. Properties, Reactivity,*

72. A. Wojciechowska, M. Jasiński, P. Kaszyński, *Tetrahedron*, **2015**, 71, 2349, <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.03.015>
73. F. R. Japp, F. Klingemann, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.*, **1887**, 20, 2942 <https://doi.org/10.1002/cber.188702002165>
74. K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Palusiak, J.-A. Ma, M. Jasiński, *Org. Lett.*, **2023**, 25, 4462 <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c01437>
75. G. Utecht-Jarzyńska, A. Michalak, J. Banaś, G. Mloston, M. Jasiński, *J. Fluor. Chem.*, **2019**, 222, 8 <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2019.04.012>
76. M. Roth, P. Dubs, E. Götschi, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta.*, **1971**, 54, 710 <https://doi.org/10.1002/hlca.19710540229>
77. <https://www.organic-chemistry.org/abstracts/lit9/060.shtm>
78. K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński, *RSC Adv.*, **2025**, 15, 9225 DOI: 10.1039/D5RA01103E
79. H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, Heteroatom-Facilitated Lithiations, *Organic Reaction*, **1979**
80. M. I. Rodriguez-Franco, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 863, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)02136-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)02136-5)
81. C. Wiethan, W. C. Rosa, H. G. Bonacorso, M. Stradiotto, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 2352, DOI: 10.1039/C5OB02390D
82. a) K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, B. Olszewska, K. Gach-Janczak, M. Jasiński, *J. Org. Chem.* **2026**, 91, 3321 <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5c03120>

- b) K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński, Sposób wytwarzania 1-arylo-5-azydo-3-trifluorometylopirazoli, Zgłoszenie nr WIPO ST 10/C PL453819
83. a) A. Scilimati, M. G. Perrone, P. Vitale, **2014**, *WO 2014/115020 A1*; b) Biocryst Pharmaceuticals inc., **2015**, *US 10 689 346 B2*; c) G. D. Searle & Co., **2002**, *US 6 413 960 B1*; d) G. D. Searle & Co., **1999**, *EP 0 923 933 A1*; e) Pfizer Inc., **2005**, *US 2005/0176796 A1*; f) Pfizer Inc., **2006**, *JP2006/517949 A*; g) Bristol-Myers Squibb Co., **2007**, *US2007/60589 A1*; h) Addex Therapeutics SA, **2009**, *WO2009/10871 A2*; i) Vertex Pharmaceuticals, **2010**, *US2010/144798 A1*
84. a) A. Bhardwaj, J. Kaur, M. Wuest, F. Wuest, *Nat Commun*, **2017**, 8, 1, <https://www.nature.com/article/s41467-016-0009-6>
- b) S. Gräßle, L. Holzhauer, N. Wippert, O. Fuhr, M. Nieger, N. Jung, S. Bräse, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2024**, 20, 1396, <https://doi.org/10.3762/bjoc.20.121>
- c) A. Marialuce, D. F. Debora, A. Brizzi, M. Paolino, F. Corelli, C. Mugnaini, *Arkivoc*, **2023**, VII, 202311966, <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p011.966>
- d) M. Litchfield, M. Wuest, D. Glubrecht, F. Wuest, *Mol. Pharmaceutics*, **2020**, 17, 251 <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00986>
- e) V. Rajashakar, G. Babu, K. Naveen Kumar, M. Chinna Eswaraiah, *WJPPS*, **2018**, 7, 3, 641
85. T. Lindel, M. Hochgürtel, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 9, 2806 <https://doi.org/10.1021/jo991395b>

Publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej

K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Palusiak, J.-A. Ma, M. Jasiński
*One-Pot Synthesis of 1-Aryl-3-trifluoromethylpyrazoles Using Nitrile
Imines and Mercaptoacetaldehyde As a Surrogate of Acetylene*
Org. Lett. **2023**, 25, 4462.

One-Pot Synthesis of 1-Aryl-3-trifluoromethylpyrazoles Using Nitrile Imines and Mercaptoacetaldehyde As a Surrogate of Acetylene

Kamil Świątek, Greta Utecht-Jarzyńska, Marcin Palusiak, Jun-An Ma,* and Marcin Jasiński*



Cite This: *Org. Lett.* 2023, 25, 4462–4467



Read Online

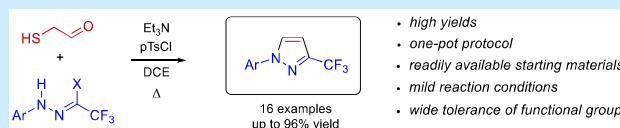
ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information

ABSTRACT: A synthetically useful approach for one-pot preparation of 1-aryl-3-trifluoromethylpyrazoles using in situ generated nitrile imines and mercaptoacetaldehyde applied as 1 equiv of acetylene is presented. This protocol comprises (3 + 3)-annulation of the mentioned reagents to form 5,6-dihydro-5-hydroxy-4*H*-1,3,4-thiadiazine, followed by cascade dehydration/ring contraction reactions with *p*-TsCl. In addition, representative nonfluorinated analogues functionalized with Ph, Ac, and CO₂Et groups at the C(3)-position of the pyrazole ring were also prepared by the devised method.



1-Aryl-3-trifluoromethylpyrazole has been identified as a privileged structural motif for a number of bioactive compounds applied as either pharmaceuticals or crop protection materials.¹ For example, celecoxib is a well-known nonsteroidal anti-inflammatory agent (COX-2 inhibitor),² whereas SC-560 exhibits anticancer activity (Figure 1).³ More recently

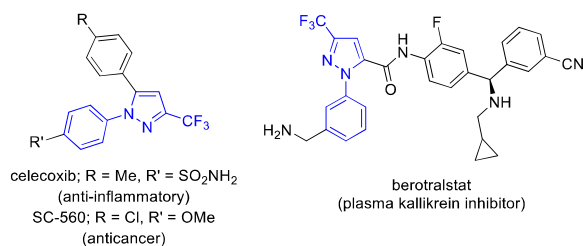


Figure 1. Structures of selected therapeutics based on a 1-aryl-3-trifluoromethylpyrazole core.

introduced to the market, berotralstat acts as an effective plasma kallikrein inhibitor, and it is used in long-term prophylaxis to prevent hereditary angioedema (HAE) attacks.⁴ Furthermore, many 1-aryl-3-trifluoromethylpyrazoles also exhibit promising antibacterial⁵ and anticancer⁶ activity or serve as a key building block for the preparation of more advanced systems of interest in plant biology⁷ and material sciences.⁸ For these reasons, there is increasing interest in the development of new synthetic protocols to access 3-trifluoromethylpyrazoles of various substitution patterns, starting with readily available, cheap, and easy to handle building blocks.

Among the methods available to date, classical condensation of trifluoromethylated 1,3-dicarbonyls or their equivalents with hydrazines is the most often applied strategy to access 3-trifluoromethylpyrazoles.^{1,9} Also, (3 + 2)-cycloadditions of fluorinated 1,3-dipoles such as 2,2,2-trifluorodiazooethane

(CF₃CHN₂) with appropriate dipolarophiles have been shown to be a powerful approach.¹⁰ Importantly, rapid progress in the chemistry of trifluoroacetonitrile imines **1** (Scheme 1), recognized as readily available building blocks for the preparation of 3-CF₃-pyrazoles, has been observed in recent years.^{11,12} Notably, application of this 1,3-dipole, readily accessible in situ via base-mediated dehydrohalogenation of the respective hydrazoneyl halides **2**, leads to N-functionalized heterocycles and typically offers excellent control on regio- and chemoselectivity of the cycloaddition step. For example, either electron-rich (vinyl ethers, enamines, and benzyne)¹¹ or electron-deficient dipolarophiles (e.g., cyanoalkenes, nitroolefins, and enones)¹² have been demonstrated as suitable reaction partners to access polyfunctionalized products.

The traditional methods toward simple 1-aryl-3-trifluoromethylpyrazoles **3** are limited to (a) cyclocondensations of appropriate trifluoromethylated carbonyl compounds¹³ with hydrazines and (b) Cu-catalyzed N-arylations of 3-trifluoromethyl-1*H*-pyrazole (Scheme 1).¹⁴ In addition, trifluoromethylation of 3-iodo-1-phenyl-1*H*-pyrazole under flow conditions is possible as reported by Buchwald (c).¹⁵ Nevertheless, the mentioned methods either suffer from regioselectivity issues or require harsh conditions and special equipment. Thus, nitrile imines **1** are revealed as ideal candidates for the preparation of such heterocyclic systems, e.g., through (3 + 2)-cycloaddition with acetylene¹⁶ or its surrogates.¹⁷

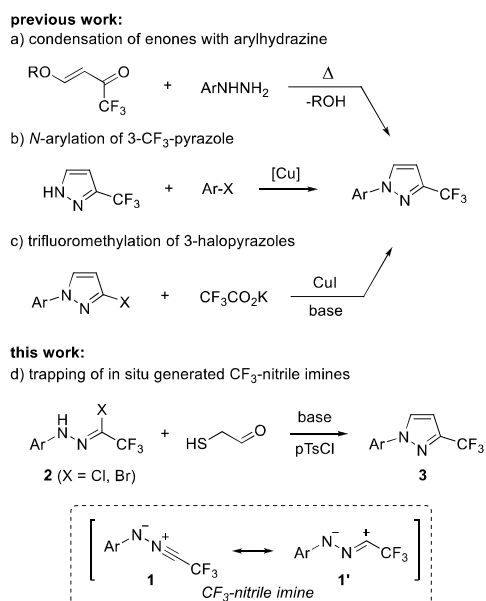
Here we report the one-pot synthesis of 1-aryl-3-trifluoromethylpyrazoles by using 2,5-dihydroxy-1,4-dithiane-

Received: May 1, 2023

Published: June 13, 2023

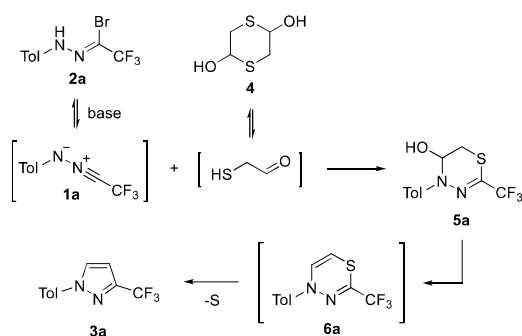


Scheme 1. General Strategies for the Synthesis of 1-Aryl-3-trifluoromethylpyrazoles and the Method Reported Herein



2,5-diol as a convenient and safe material for the surrogate of acetylene. The method comprises (3 + 3)-condensation of in situ generated nitrile imine with mercaptoacetaldehyde, followed by *p*-TsCl-mediated dehydration and spontaneous or thermally induced Eschenmoser sulfide contraction¹⁸ of the first formed 4*H*-1,3,4-thiadiazine derivative (Scheme 2). In

Scheme 2. Synthesis of 1-Tolyl-3-trifluoromethylpyrazole (3a)



addition, a short series of nonfluorinated nitrile imines bearing an aryl (Ph), acyl (Ac), or ester (CO₂Et) group at the C termini were checked to give the expected functionalized pyrazoles. Furthermore, some trifluoromethylated products of type 3 were applied for the preparation of three known drugs of selective COX-1 (SC-560) and COX-2 (Celecoxib and Mavacoxib) inhibitory activity.

For the first experiments, commercially available 2,5-dihydroxy-1,4-dithiane-2,5-diol (4) as a precursor of mercaptoacetaldehyde¹⁹ and *N*-tolyl bromide 2a as a precursor of nitrile imine 1a were selected. Based on our previous experience in reactions of nitrile imines 1 with S-containing reaction partners,²⁰ the reaction of 2a and 4 (1:1) was carried out in dry dichloromethane, at room temperature, using Et₃N as a base for in situ generation of nitrile imine, and the

expected 5,6-dihydro-4*H*-1,3,4-thiadiazine-5-ol 5a was formed solely under the applied conditions (Scheme 2).^{20c} In order to get more insight into the planned subsequent dehydration step, the first formed (3 + 3)-annulation product 5a was isolated (95%) and briefly examined in a series of experiments (Table 1). Attempted activation of a hemiaminal group in 5a with

Table 1. Synthesis of Pyrazole 3a: Optimization Study

entry	substrate(s)	additives	solvent	3a (%)
1	5a ^a	AcOH	CH ₂ Cl ₂	-
2	5a ^a	HCl _(aq)	CH ₂ Cl ₂	- ^b
3	5a ^a	HCl _(dry)	MeOH	- ^b
4	5a ^{a,c}	PPh ₃	THF	-
5	5a ^a	(COCl) ₂	CH ₂ Cl ₂	26
6	5a ^a	<i>p</i> -TsCl	CH ₂ Cl ₂	98
7	2a + 4 ^d	<i>p</i> -TsCl	CH ₂ Cl ₂	67
8	2a + 4 ^d	<i>p</i> -TsCl ^e	CH ₂ Cl ₂	94 (91) ^f
9	2a + 4 ^d	<i>p</i> -TsCl ^e	DCE	95
10	2a + 4 ^d	<i>p</i> -TsCl ^e	THF	88
11	2a + 4 ^d	<i>p</i> -TsCl ^e	toluene	81
12	2a + 4 ^{d,g}	<i>p</i> -TsCl ^e	CH ₂ Cl ₂	95 (93) ^f

^aReaction conditions: a solution of 5a (0.20 mmol) and additive (1.5, 3.0, or 10.0 equiv., see the text) in corresponding solvent (3 mL) were reacted overnight at room temperature; yields are estimated based on ¹H NMR spectra of crude mixtures. ^bAn ca. 4:1 mixture of starting 5a and its 5-chloro analogue was formed. ^cReflux. ^dTo a solution of 2a (1.0 mmol) and 4 (0.55 mmol) in solvent (12 mL) was added Et₃N (10.0 mmol). After 2 h, a solution of *p*-TsCl (1.5 mmol) in the same solvent (4 mL) was added dropwise, and the resulting mixture was stirred overnight; yields are estimated based on ¹H NMR spectra of crude mixtures. ^e2.5 equiv of *p*-TsCl was used. ^fIsolated yield. ^g7.1 mmol scale (starting with 2.0 g of bromide 2a).

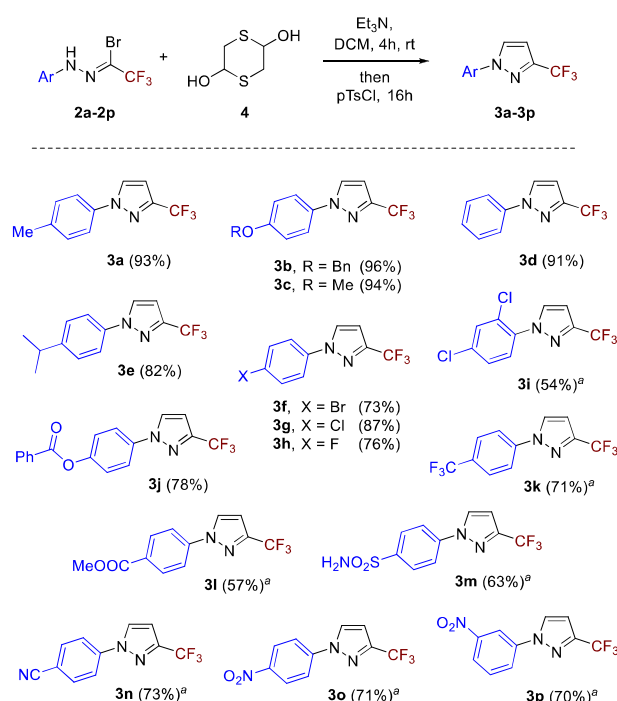
excess acetic acid (10 equiv) was in vain, and after standard aqueous workup the unchanged starting material was recovered (entry 1). In contrast, treatment of 5a with aq. HCl (10 equiv, 18% aq) led to a mixture of starting material contaminated with small amounts of its 5-chloro analogue (in a ca. 4:1 ratio, respectively; entry 2). Similar results were noticed for the reaction carried out in a methanolic solution saturated with dry gaseous HCl (entry 3). Thus, substitution at C(5) was favored over the desired elimination pathway under the applied conditions. Also, treatment of 5a with PPh₃ (3.0 equiv) showed no changes in the mixture, even after 16 h of refluxing in THF (entry 4). Finally, activation of the OH group in 5a with oxalyl chloride (1.5 equiv), in the presence of excess Et₃N (3.0 equiv), led to a complex mixture of unidentified products, but the desired pyrazole 3a was found as a minor component in 26% yield (entry 5). Gratifyingly, replacement of (COCl)₂ with *p*-TsCl suppressed the formation of side products and provided the expected pyrazole 3a (98%), which formed as the exclusive material (entry 6). Noteworthy, in the ¹H NMR spectrum of the crude reaction mixture, no signals attributed to 1,3,4-thiadiazine intermediate 6a could be detected, indicating that the anticipated ring contraction in 6a proceeds smoothly at room temperature.

Next, the reaction was carried out in a one-pot manner starting with precursor 2a and a slight excess of dimer 4. After the bromide was fully consumed, excess *p*-TsCl (1.5 equiv) was added to the reaction mixture, and after 2 h the expected 1-tolyl-3-trifluoromethylpyrazole (3a, 67%) was detected in a crude mixture, along with unconsumed 5a (entry 7). Further increase of the amount of *p*-TsCl (2.5 equiv) assured almost

complete conversion, leading to **3a**, which was isolated in excellent 91% yield (entry 8), whereas the change of the reaction medium to nonhalogenated solvents such as THF or toluene slightly decreased conversion (entries 9–11). Finally, the reaction was repeated on a larger scale; starting with 2.0 g of bromide **2a** the target pyrazole **3a** (93%) was obtained in comparable yield (entry 12).

With the optimized conditions in hand, a series of trifluoromethylated hydrazonoyl bromides **2a–2p** were involved in the study. In all the cases the formation of the expected 4,5-unsubstituted pyrazoles was observed in high yields. Thus, alkyl (Me, *i*-Pr), alkoxy (OMe, OBn), and fluoroalkyl (CF₃) substituents; halogens (F, Cl, Br); as well as functional groups such as cyano, nitro, sulfonamide, and ester could efficiently be introduced on the phenyl ring (Scheme 3).

Scheme 3. One-Pot Synthesis of 3-Trifluoromethylated 1-Arylpyrazoles 3a–3p: Scope of Nitrile Imines



^aDCE was used instead of DCM, and the resulting mixture was additionally refluxed for 2 h.

Notably, in the case of **2o** bearing the NO₂ group, the respective 1,3,4-thiadiazine **6o** was found in a crude reaction mixture under the applied conditions. A small sample of this intermediate was isolated by preparative TLC and fully characterized by spectroscopic methods (Figure 2); however, its gradual desulfurization both during the NMR measurements (in CDCl₃) and upon standing at room temperature was observed. Thus, the reactions of mercaptoacetaldehyde with strongly electron-deficient nitrile imines **1i** and **1k–1p** were carried out in DCE solutions, and the resulting mixtures were additionally heated under reflux to accelerate the final ring-contracting step.

To briefly check the generality of the devised protocol, a series of selected nonfluorinated nitrile imines bearing Ph, CO₂Et, or Ac groups at the C-termini of the 1,3-dipole were also examined in reaction with mercaptoacetaldehyde to

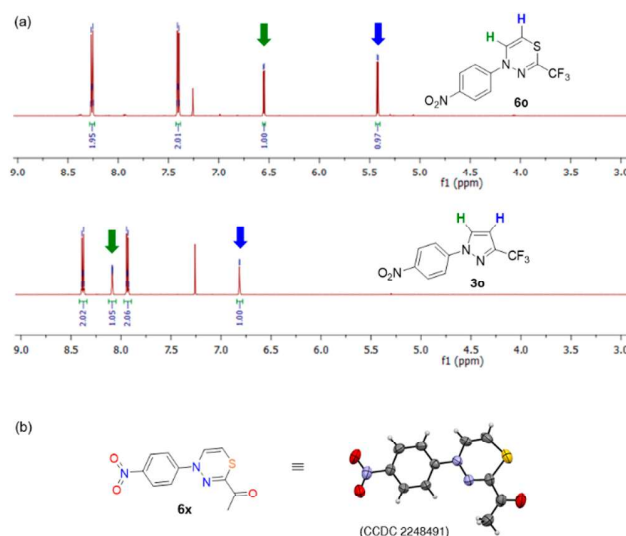
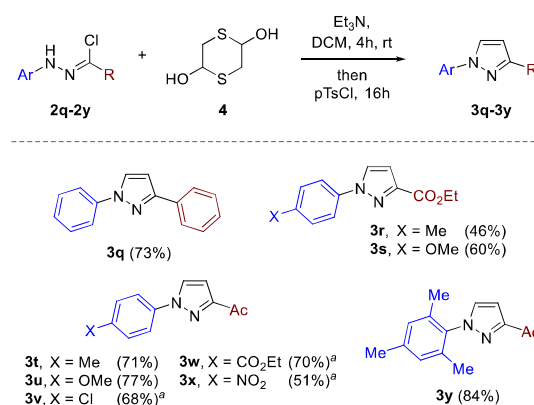


Figure 2. (a) Diagnostic chemical shifts in ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) of the vinylene unit in **6o** and **3o** and (b) X-ray structure of **6x**.

provide the expected 1-arylpyrazoles **3q–3y** (Scheme 4). Introduction of both an electron-withdrawing acetyl group and

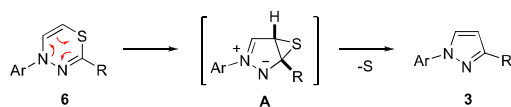
Scheme 4. Synthesis of Nonfluorinated 1-Arylpyrazoles 3q–3y



^aCrude mixture was heated at 100 °C, in DMSO.

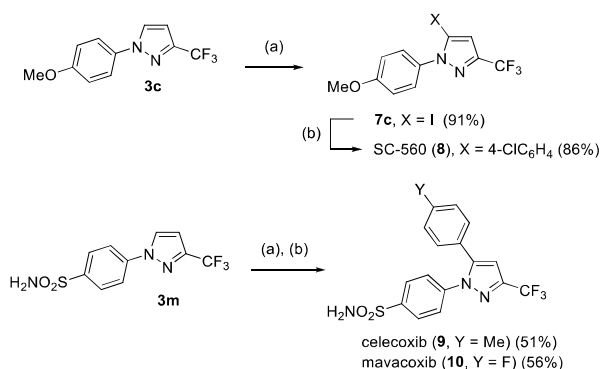
the electron-deficient Ar substituent in chloride **2** (X = Cl, CO₂Et, NO₂) provided remarkably stable intermediate 1,3,4-thiadiazine **6**, which in comparison to CF₃ analogues required harsher conditions (e.g., heating the crude mixture at 100 °C, either in DMSO or neat) to accomplish the final desulfurization. The structure of representative derivative **6x**, adopting well-defined boat-like conformation at the 4*H*-1,3,4-thiadiazine ring in the solid state (for details, see Supporting Information), was unambiguously confirmed by X-ray analysis (Figure 2). The possible mechanism of the studied ring contraction also deserves a comment. Based on the observed trends in stability of **6** and taking into account the noncatalyzed nature of the desulfuration step (proceeds upon standing), we assume that 1,3,4-thiadiazine **6** could undergo spontaneous 6*π*-electrocyclization, leading to bicyclic thiirane intermediate **A** (Scheme 5). Subsequent extrusion of the sulfur atom afforded aromatized pyrazole **3** as the final product.

Scheme 5. Proposed Mechanism



Finally, to utilize the devised method for the preparation of more complex pyrazole derivatives, compound **3c** was applied in the synthesis of SC-560. Selective deprotonation at C(5) of **3c** with *n*-BuLi, followed by trapping of the first formed anion with elemental iodine, afforded the respective iodide **7c** (91%). Subsequent Pd-catalyzed cross-coupling of the latter with 4-chlorophenylboronic acid provided SC-560 (**8**) in a high overall yield of 78% (Scheme 6). Similarly, sulfonamide-

Scheme 6. Synthesis of Celecoxib, Mavacoxib, and SC-560:
 (a) *n*-BuLi, TMEDA, and THF at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and Then I_2 at rt for 30 min and (b) Arylboronic Acid, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , and THF/ H_2O , at $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, for 2 Days



functionalized 3-trifluoromethylpyrazole **3m** was converted into the corresponding 5-iodo derivative **7m**; next, by using appropriate arylboronic acids, two further biologically active pyrazoles, namely, celecoxib (**9**) and mavacoxib (**10**), were obtained through Suzuki–Miyaura cross-coupling in 51% and 56% yield (for two steps), respectively.

In summary, a straightforward one-pot protocol for the preparation of 3-trifluoromethyl-1-arylpyrazoles using in situ generated nitrile imines and mercaptoacetaldehyde was developed. The presented method features readily available, safe, and easy to handle starting materials, mild reaction conditions, scalability, and wide tolerance of functional groups. It can also be applied for the synthesis of nonfluorinated analogues including derivatives bearing, at C(3) of the pyrazole ring, useful functional groups such as Ac and CO_2Et . Hence, the current protocol can be recommended for the preparation of fluorinated and nonfluorinated 4,5-unsubstituted 1-arylpyrazoles, which not only are important structural scaffolds for numerous materials of practical significance but also can be considered as useful building blocks for postcyclization functionalizations toward more complex pyrazole derivatives.

■ ASSOCIATED CONTENT

Data Availability Statement

The data underlying this study are available in the published article and its Supporting Information.

SI Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.3c01437>.

Experimental procedures, characterization data, and NMR spectra of all compounds (PDF)

FAIR data, including the primary NMR FID files, for compounds **2m**, **2v–2y**, **3a–3y**, **6o**, **6x**, **7c**, **7m**, and **8–11** (ZIP)

Accession Codes

CCDC 2248491 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, or by emailing data_request@ccdc.cam.ac.uk, or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

Jun-An Ma — Department of Chemistry, Tianjin Key Laboratory of Molecular Optoelectronic Sciences, Frontiers Science Center for Synthetic Biology (Ministry of Education), Tianjin University, Tianjin 300072, P. R. of China; orcid.org/0000-0002-3902-6799; Phone: 0086-22-27407286; Email: majun_an68@tju.edu.cn; Fax: 0086-22-27403475

Marcin Jasiński — Department of Organic and Applied Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Lodz, 91403 Łódź, Poland; orcid.org/0000-0002-8789-9690; Phone: +48-42-6355766; Email: mjasinski@uni.lodz.pl

Authors

Kamil Świątek — Department of Organic and Applied Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Lodz, 91403 Łódź, Poland

Greta Utecht-Jarzyńska — Department of Organic and Applied Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Lodz, 91403 Łódź, Poland

Marcin Palusiak — Department of Physical Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Lodz, 90236 Łódź, Poland; orcid.org/0000-0002-0032-0878

Complete contact information is available at:

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.3c01437>

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported by the University of Lodz (K.Ś.: No. 8/DGB/2022) and National Natural Science Foundation of China (J.-A.M.: No. 92156025). The authors also thank Ms. Sylwia Kudra, Ms. Magdalena Mróz, and Ms. Agata Matusiak for their technical assistance.

■ REFERENCES

- (1) (a) Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry, Synthesis, Reactivity, Applications*, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2013.
- (b) Fustero, S.; Simón-Fuentes, A.; Delgado, O.; Román, R. Fluorinated Pyrazoles and Indazoles. In *Fluorine in Heterocyclic Chemistry*; Nenajdenko, V., Eds.; Springer, Cham, 2014; Vol. 1.
- (c) Giornal, F.; Pazenok, S.; Rodefeld, L.; Lui, N.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R. Synthesis of diversely fluorinated pyrazoles as novel active

- agrochemical ingredients. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *152*, 2. (d) Kaur, K.; Kumar, V.; Gupta, G. K. Trifluoromethylpyrazoles as anti-inflammatory and antibacterial agents: A review. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *178*, 306. (e) Mykhailiuk, P. K. Fluorinated pyrazoles: From synthesis to applications. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 1670.
- (2) Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: Identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzene-sulfonamide (SC-58635, Celecoxib). *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347.
- (3) Lee, E.; Choi, M.-K.; Youk, H.-J.; Kim, C. H.; Han, I.-O.; Yoo, B.-C.; Lee, M.-K.; Lim, S.-J. 5-(4-Chlorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-trifluoromethylpyrazole acts in a reactive oxygen species-dependent manner to suppress human lung cancer growth. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2006**, *132*, 223.
- (4) Kotian, P. L.; Wu, M.; Vadlakonda, S.; Chintareddy, V.; Lu, P.; Juarez, L.; Kellogg-Yelder, D.; Chen, X.; Muppa, S.; Chambers-Wilson, R.; Davis Parker, C.; Williams, J.; Polach, K. J.; Zhang, W.; Raman, K.; Babu, Y. S. Berostralstat (BCX7353): Structure-guided design of a potent, selective, and oral plasma kallikrein inhibitor to prevent attacks of hereditary angioedema (HAE). *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 12453.
- (5) (a) Manchester, J. I.; Dussault, D. D.; Rose, J. A.; Boriack-Sjodin, P. A.; Uria-Nickelsen, M.; Ioannidis, G.; Bist, S.; Fleming, P.; Hull, K. G. Discovery of a novel azaindole class of antibacterial agents targeting the ATPase domains of DNA gyrase and Topoisomerase IV. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5150. (b) Hu, Y.; Shi, H.; Zhou, M.; Ren, Q.; Zhu, W.; Zhang, W.; Zhang, Z.; Zhou, C.; Liu, Y.; Ding, X.; Shen, H. C.; Yan, S. F.; Dey, F.; Wu, W.; Zhai, G.; Zhou, Z.; Xu, Z.; Ji, Y.; Lv, H.; Jiang, T.; Wang, W.; Xu, Y.; Vercruysse, M.; Yao, X.; Mao, Y.; Yu, X.; Bradley, K.; Tan, X. Discovery of pyrido[2,3-*b*]indole derivatives with gram-negative activity targeting both DNA gyrase and topoisomerase IV. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 9623.
- (6) Kisan Rasal, N.; Bhaskar Sonawane, R.; Vijay Jagtap, S. Synthesis, Characterization, and biological study of 3-trifluoromethylpyrazole tethered chalcone-pyrrole and pyrazoline-pyrrole derivatives. *Chem. Biodiversity* **2021**, *18*, No. e2100504.
- (7) Ziadi, A.; Uchida, N.; Kato, H.; Hisamatsu, R.; Sato, A.; Hagihara, S.; Itami, K.; Torii, K. U. Discovery of synthetic small molecules that enhance the number of stomata: C-H functionalization chemistry for plant biology. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9632.
- (8) Chen, X.-L.; Yu, R.; Zhang, Q.-K.; Zhou, L.-J.; Wu, X.-Y.; Zhang, Q.; Lu, C.-Z. Rational design of strongly blue-emitting cuprous complexes with thermally activated delayed fluorescence and application in solution-processed OLEDs. *Chem. Mater.* **2013**, *25*, 3910.
- (9) (a) Pianoski, K. E.; Poletto, J.; Vieira da Silva, M. J.; Ascencio Camargo, J. N.; Jacomini, A. P.; Goncalves, D. S.; Back, D. F.; Moura, S.; Rosa, F. A. 1,2-Addition to trifluoromethylated β -enamino diketones: Regioselective synthesis of trifluoromethyl-containing azomethine pyrazoles and isoxazoles. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 2524. (b) Wan, C.; Pang, J.-Y.; Jiang, W.; Zhang, X.-W.; Hu, X.-G. Copper-catalyzed reductive ring cleavage of isoxazoles: Synthesis of fluoroalkylated enaminones and application for the preparation of celecoxib, deracoxib, and mavacoxib. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 4557. (c) Muzalevskiy, V. M.; Sizova, Z. A.; Panyushkin, V. V.; Chertkov, V. A.; Khrustalev, V. N.; Nenajdenko, V. G. α,β -Disubstituted CF₃-enones as a trifluoromethyl building block: Regioselective preparation of totally substituted 3-CF₃-pyrazoles. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 2385.
- (10) For selected reviews, see: (a) Mykhailiuk, P. K. 2,2,2-Trifluorodiazooethane (CF₃CHN₂): A long journey since 1943. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 12718. (b) Kumar, A.; Khan, W. A.; Ahamed, S.; Mohanan, K. Trifluorodiazooethane: A versatile building block to access trifluoromethylated heterocycles. *J. Heterocyclic Chem.* **2022**, *59*, 607. (c) Mertens, L.; Hock, K. J.; Koenigs, R. M. Fluoroalkyl-substituted diazomethanes and their application in a general synthesis of pyrazoles and pyrazolines. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 9542. (d) Chen, Z.; Zheng, Y.; Ma, J.-A. Use of a traceless activating and directing group for the construction of trifluoromethylpyrazoles: One-pot transformation of nitroolefins and trifluorodiazooethane. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4569. (e) Gao, C.-F.; Zhou, Y.; Ma, H.; Zhang, Y.; Nie, J.; Zhang, F.-G.; Ma, J.-A. Dual incorporation of trifluoromethyl and cyano groups into pyrazole pharmacophores via silver-catalyzed cycloaddition reaction of trifluorodiazooethane. *CCS Chem.* **2022**, *12*, 3693.
- (11) (a) Oh, L. M. Synthesis of celecoxib via 1,3-dipolar cycloaddition. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7943. (b) Utecht, G.; Fruziński, A.; Jasiński, M. Polysubstituted 3-trifluoromethylpyrazoles: Regioselective (3 + 2)-cycloaddition of trifluoroacetonitrile imines with enol ethers and functional group transformations. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1252. (c) Kowalczyk, A.; Utecht-Jarzyńska, G.; Młostoń, G.; Jasiński, M. A straightforward access to 3-trifluoromethyl-1H-indazoles via (3 + 2)-cycloaddition of arynes with nitrile imines derived from trifluoroacetonitrile. *J. Fluorine Chem.* **2021**, *241*, 109691.
- (12) (a) Tian, Y.-C.; Li, J.-K.; Zhang, F.-G.; Ma, J.-A. Regioselective decarboxylative cycloaddition route to fully substituted 3-CF₃-pyrazoles from nitrilimines and isoxazolidinediones. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 2093. (b) Utecht-Jarzyńska, G.; Nagla, K.; Młostoń, G.; Heimgartner, H.; Palusiak, M.; Jasiński, M. A straightforward conversion of 1,4-quinones into polycyclic pyrazoles via [3 + 2]-cycloaddition with fluorinated nitrile imines. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 1509. (c) Zhou, Y.; Gao, C.-F.; Ma, H.; Nie, J.; Ma, J.-A.; Zhang, F.-G. Quadruple functionalized pyrazole pharmacophores by one-pot regioselective [3 + 2] cycloaddition of fluorinated nitrile imines and dicyanoalkenes. *Chem. Asian J.* **2022**. (d) Kowalczyk, A.; Utecht-Jarzyńska, G.; Młostoń, G.; Jasiński, M. Trifluoromethylated pyrazoles via sequential (3 + 2)-cycloaddition of fluorinated nitrile imines with chalcones and solvent-dependent deacylative oxidation reactions. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2499. (e) Wang, K.-H.; Liu, H.; Liu, X.; Bian, C.; Wang, J.; Su, Y.; Huang, D.; Hu, Y. Regioselective synthesis of 3-trifluoromethyl 4-substituted pyrazoles by [3 + 2] cycloaddition of trifluoroacetonitrile imines and nitroalkenes. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, No. e202200103. (f) Utecht-Jarzyńska, G.; Kowalczyk, A.; Jasiński, M. Fluorinated and non-fluorinated 1,4-diarylpyrazoles via MnO₂-mediated mechanochemical deacylative oxidation of 5-acylpyrazolines. *Molecules* **2022**, *27*, 8446.
- (13) (a) Balsamo, A.; Coletta, I.; Guglielmotti, A.; Landolfi, C.; Mancini, F.; Martinelli, A.; Milanese, C.; Minutolo, F.; Nencetti, S.; Orlandini, E.; Pinza, M.; Rapposelli, S.; Rossello, A. Synthesis of heteroaromatic analogues of (2-aryl-1-cyclopentenyl-1-alkylidene)-(arylmethoxy)amine COX-2 inhibitors: effects on the inhibitory activity of the replacement of the cyclopentene central core with pyrazole, thiophene or isoxazole ring. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 157. (b) Zanatta, N.; Amaral, S. S.; dos Santos, J. M.; da Silva, A. M. P. W.; Schneider, J. M. F. M.; Fernandes, L. da S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. New strategy for the regioselective synthesis of 1-phenyl-3-trifluoromethyl-1H-pyrazoles. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4076. (c) Hsieh, M.-T.; Kuo, S.-C.; Lin, H.-C. Solvent- and transition metal catalyst-dependent regioselectivity in the [3 + 2] cyclocondensation of trifluoromethyl- α,β -ynones with hydrazines: Switchable access to 3- and 5-trifluoromethylpyrazoles. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 683.
- (14) (a) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Li, R.; Bonne, D.; Clark, C. G.; Lam, P. Y. S. Copper promoted C–N and C–O bond cross-coupling with phenyl and pyridylboronates. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3863. (b) Cristau, H.-J.; Cellier, P. P.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. Mild conditions for copper-catalysed N-arylation of pyrazoles. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 695, 695. (c) Gaulier, S. M.; McKay, R.; Swain, N. A. A novel three-step synthesis of celecoxib via palladium-catalyzed direct arylation. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6000. (d) Toummini, D.; Tlili, A.; Bergès, J.; Ouazzani, F.; Taillefer, M. Copper-catalyzed arylation of nitrogen heterocycles from anilines under ligand-free

conditions. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14619. (e) Zhang, J.; Jia, R.-P.; Wang, D.-H. Copper-catalyzed C–N cross-coupling of arylboronic acids with *N*-acylpyrazoles. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3604. For transition-metal-free *N*-arylations, see: (f) Zhang, W. Fluorous synthesis of disubstituted pyrimidines. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1011.

(15) Chen, M.; Buchwald, S. L. Rapid and efficient trifluoromethylation of aromatic and heteroaromatic compounds using potassium trifluoroacetate enabled by a flow system. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11628.

(16) Voronin, V. V.; Ledovskaya, M. S.; Gordeev, E. G.; Rodygin, K. S.; Ananikov, V. P. [3 + 2]-Cycloaddition of in situ generated nitrile imines and acetylene for assembling of 1,3-disubstituted pyrazoles with quantitative deuterium labeling. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3819.

(17) Amatore, M.; Parrain, J.-L.; Commeiras, L. Alkyne surrogates in cycloaddition reactions for the preparation of molecules of interest. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 2287.

(18) (a) Hussaini, S. R.; Chamala, R. R.; Wang, Z. The Eschenmoser sulfide contraction method and its application in the synthesis of natural products. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6017. (b) Karade, N. N. 1,3,4-Oxadiazines and 1,3,4-thiadiazines. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*; Rutjes, F. P. J. T., Ed.; Elsevier, 2022; Chapter 9.08, pp402–455.

(19) (a) Zamberlan, F.; Fantinati, A.; Trapella, C. 1,4-Dithiane-2,5-diol: An attractive platform for the synthesis of sulfur-containing functionalized heterocycles. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *25*, 3248.

(b) Luna, I. S.; da Cruz, Rayssa, M. D.; da Cruz, Ryldene, M. D.; de Araújo, R. S. A.; Mendonça-Junior, F. J. B. 1,4-Dithiane-2,5-diol: A versatile synthon for the synthesis of sulfur-containing heterocycles. *Curr. Org. Synth.* **2018**, *15*, 1026.

(20) (a) Młostoń, G.; Urbaniak, K.; Utecht, G.; Lentz, D.; Jasiński, M. Trifluoromethylated 2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazoles via the regio-selective [3 + 2]-cycloadditions of fluorinated nitrile imines with aryl, hetaryl, and ferrocenyl thioketones. *J. Fluorine Chem.* **2016**, *192*, 147.

(b) Grzelak, P.; Utecht, G.; Jasiński, M.; Młostoń, G. First (3 + 2)-cycloadditions of thiochalcones as C = S dipolarophiles: Efficient synthesis of 1,3,4-thiadiazoles via reactions with fluorinated nitrile imines. *Synthesis* **2017**, *49*, 2129. (c) Utecht-Jarzyńska, G.; Michalak, A.; Banaś, J.; Młostoń, G.; Jasiński, M. Trapping of trifluoroacetonitrile imines with mercaptoacetaldehyde and mercaptocarboxylic acids: An access to fluorinated 1,3,4-thiadiazine derivatives via (3 + 3)-annulation. *J. Fluorine Chem.* **2019**, *222–223*, 8.

Supporting Information

for

One-pot synthesis of 1-aryl-3-trifluoromethylpyrazoles using nitrile imines and mercaptoacetaldehyde as a surrogate of acetylene

Kamil Świątek,^{a,b} Greta Utecht-Jarzyńska,^a Marcin Palusiak,^c Jun-An Ma,^{d,*} Marcin Jasiński^{a,*}

^a Department of Organic and Applied Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Lodz, Tamka 12, 91403 Łódź, Poland

^b The University of Lodz Doctoral School of Exact and Natural Sciences, Banacha 12/16, 90237 Łódź, Poland

^c Department of Physical Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Lodz, Pomorska 163/165, 90236 Łódź, Poland

^d Department of Chemistry, Tianjin Key Laboratory of Molecular Optoelectronic Sciences, Frontiers Science Center for Synthetic Biology (Ministry of Education), Tianjin University, Tianjin 300072, P. R. of China.

* Corresponding authors:

Jun-An Ma – Department of Chemistry, Tianjin University, Tianjin 300072, P. R. of China; <https://orcid.org/0000-0002-3902-6799>; Tel: 0086-22-27407286; Fax: 0086-22-27403475; E-mail: majun_an68@tju.edu.cn

Marcin Jasiński – Faculty of Chemistry, University of Lodz, 91403 Łódź, Poland; <https://orcid.org/0000-0002-8789-9690>; Tel: 48-42-6355766; Email: marcin.jasinski@chemia.uni.lodz.pl

Content

1. General information	S2
2. Synthetic procedures and characterization data	S3
3. Copies of NMR spectra	S16
4. Crystallographic analysis	S56
5. References	S60

1. General information

Experimental procedures: All commercially available starting materials were used as received. If not stated otherwise, reactions were carried out under inert atmosphere (argon), in flame-dried flasks; subsequent manipulations were conducted in air. DCM was dried over CaH_2 and freshly distilled before use; THF was dried over sodium/benzophenone and freshly distilled before use; other anhydrous solvents (DCE, toluene) were purchased and used as received. Products were purified by filtration through short silica gel plug (flash CC) or by standard column chromatography (CC) on silica gel (230–400 mesh) by using freshly distilled solvents as eluents or by recrystallization from appropriate solvents. NMR spectra were taken on a Bruker AVIII instrument (^1H at 600 MHz, ^{13}C at 151 MHz, and ^{19}F at 565 MHz); chemical shifts are reported relative to solvent residual peaks [for CDCl_3 : ^1H NMR: $\delta = 7.26$, ^{13}C NMR: $\delta = 77.16$; for $\text{DMSO-}d_6$: ^1H NMR: $\delta = 2.50$, ^{13}C NMR: $\delta = 39.52$]¹ or to CFCl_3 (^{19}F NMR: $\delta = 0.00$) used as external standard. Structural assignments were made with additional information from gCOSY, gHSQC, and gHMBC experiments. The IR spectra were taken with an Agilent Cary 630 FTIR spectrometer, in neat. ESI-MS were performed with a Varian 500-MS LC Ion Trap; high resolution MS (ESI-TOF) measurements were performed with a Synapt G2-Si mass spectrometer (Waters). Combustion analyses were obtained with a Vario EL III (Elementar Analysensysteme GmbH) instrument. Melting points were determined in capillaries with a MEL-TEMP apparatus (Laboratory Devices), and are uncorrected.

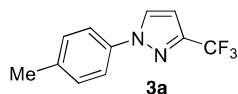
Starting materials: The starting trifluoromethylated nitrile imine precursors, i.e. hydrazonoyl bromides **2a-2p**, were prepared according to general literature protocol, through NBS-mediated bromination of the corresponding fluoral arylhydrazones, in dry DMF at room temperature.² The required hydrazones were obtained by heating methanolic solution of aqueous fluoral hydrate (~75%, in H_2O) with hydrazines, in a closed ampoule at 75 °C, in the presence of molecular sieves 4Å, as reported.³ Non-fluorinated hydrazonoyl chlorides **2q**⁴ and **2r-2y**⁵ were prepared in analogy to the general literature protocols, by chlorination of benzoyl phenylhydrazine with $\text{Ph}_3\text{P-CCl}_4$ or by coupling of α -chloromethinyl compounds with arene-diazonium salts under basic conditions, respectively.

2. Synthetic procedures and characterization data

General one-pot procedure for synthesis of pyrazoles 3a-3y: To a solution of the respective hydrazonoyl halide **2** (1.0 mmol) and 2,5-dihydroxy-1,4-dithiane-2,5-diol (**4**, 0.55 mmol, 84 mg) in dry solvent (10 mL; DCM for **2a-2h, 2q-2u**, and **2v-2y**; DCE for **2i-2p**) was added dropwise excess triethylamine (10 mmol, 1.4 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature until the nitrile imine precursor **2** was fully consumed (TLC monitoring, typically 2-4 h). Then, a solution of *p*-toluenesulfonic chloride (2.5 mmol, 477 mg) in appropriate solvent (5 mL; DCM or DCE, respectively) was added dropwise and stirring was continued for 16 h. Water (15 mL) was added, the mixture was extracted with DCM (3 × 10 mL), the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product **3** was purified by column chromatography (CC) using silica gel as the stationary phase and hexanes/DCM or hexanes/EtOAc mixtures as an eluent.

In the case of **2i-2p**, the resulting mixture was additionally refluxed (oil bath) for 2 h prior aqueous workup. In the case of **2v-2x**, the solvent was removed in vacuo, the resulting was dissolved in DMSO and heated at 100 °C (oil bath) for 2 h, followed by standard aqueous workup.

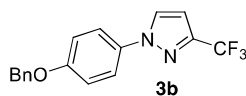
1-(4-Tolyl)-3-trifluoromethyl-1*H*-pyrazole (**3a**):



CC (SiO₂, hexanes/DCM 1:1); colorless solid, 210 mg (93%); mp 52-53 °C.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (m, 1H, 5-H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.70 (d_{br}, *J* ≈ 2.5 Hz, 1H, 4-H), 2.40 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 143.8 (q, ²*J*_{C-F} = 38.5 Hz, C-3), 137.9, 137.3, 130.2, 128.4 (C-5), 121.4 (q, ¹*J*_{C-F} = 268.6 Hz, CF₃), 120.0, 105.9 (q, ³*J*_{C-F} = 2.2 Hz, C-4), 21.1. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.01 (s, CF₃). IR (neat) ν 1510, 1387, 1275, 1126, 1059, 969 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 227.2 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₁H₉F₃N₂ (226.2): C 58.41, H 4.01, N 12.38; found: C 58.32, H 4.11, N 12.64.

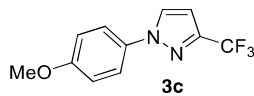
1-(4-Benzyloxyphenyl)-3-trifluoromethyl-1*H*-pyrazole (**3b**):



CC (SiO₂, hexanes/DCM 2:3); colorless solid, 305 mg (96%); mp 98-99 °C.

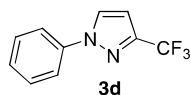
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (m, 1H, 5-H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.46-7.33 (m, 5H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.69 (d_{br}, *J* ≈ 2.4 Hz, 1H, 4-H), 5.11 (s, 2H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 158.4, 143.7 (q, ²*J*_{C-F} = 38.3 Hz, C-3), 136.6, 133.4, 128.8, 128.5 (C-5), 128.3, 127.6, 121.8, 121.4 (q, ¹*J*_{C-F} = 268.6 Hz, CF₃), 115.8, 105.8 (q, ³*J*_{C-F} = 2.0 Hz, C-4), 70.5. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -61.96 (s, CF₃). IR (neat) ν 1510, 1379, 1241, 1170, 1054, 1010 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 319.2 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₇H₁₃F₃N₂O (318.1): C 64.15, H 4.12, N 8.80; found: C 64.17, H 4.19, N 8.91.

1-(4-Methoxyphenyl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole (**3c**):



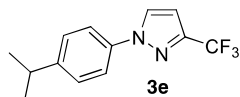
CC (SiO₂, hexanes/EtOAc 9:1); light orange oil, 227 mg (94%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (m_c, 1H, 5-H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 2H), 6.69 (d_{br}, *J* ≈ 2.4 Hz, 1H, 4-H), 3.85 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 159.3, 143.7 (q, ²*J*_{C-F} = 38.4 Hz, C-3), 133.2, 128.5 (C-5), 121.8, 121.4 (q, ¹*J*_{C-F} = 268.6 Hz, CF₃), 114.8, 105.8 (q, ³*J*_{C-F} = 2.3 Hz, C-4), 55.7. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -61.96 (s, CF₃). IR (neat) ν 1510, 1387, 1249, 1170, 1126, 1055 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 243.2 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₁H₉F₃N₂O (242.1): C 54.55, H 3.75, N 11.57; found: C 54.56, H 3.90, N 11.37.

1-Phenyl-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole⁶ (**3d**):



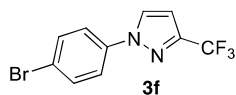
CC (SiO₂, hexanes/DCM 3:2); thick yellow oil, 193 mg (91%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (m_c, 1H, 5-H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 6.72 (d_{br}, *J* ≈ 2.4 Hz, 1H, 4-H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 144.1 (q, ²*J*_{C-F} = 38.4 Hz, C-3), 139.5, 129.7, 128.5 (C-5), 127.9, 121.4 (q, ¹*J*_{C-F} = 268.8 Hz, CF₃), 120.1, 106.1 (q, ³*J*_{C-F} = 1.9 Hz, C-4). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.07 (s, CF₃). IR (neat) ν 1513, 1358, 1250, 1126, 1094, 1021 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 213.1 (100, [M+H]⁺).

1-(4-Isopropylphenyl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole (**3e**):



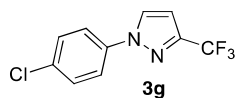
CC (SiO₂, hexanes/EtOAc 9:1); light orange solid, 208 mg (82%); mp 49-51 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (m_c, 1H, 5-H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 2H), 6.70 (d_{br}, *J* ≈ 2.3 Hz, 1H, 4-H), 2.96 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 148.9, 143.9 (q, ²*J*_{C-F} = 38.4 Hz, C-3), 137.6, 128.4 (C-5), 127.7, 121.4 (q, ¹*J*_{C-F} = 268.7 Hz, CF₃), 120.2, 105.9 (q, ³*J*_{C-F} = 2.4 Hz, C-4), 33.9, 24.1. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.03 (s, CF₃). IR (neat) ν 1513, 1387, 1271, 1126, 1059 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 255.2 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₃H₁₃F₃N₂ (254.1): C 61.41, H 5.15, N 11.02; found: C 61.43, H 5.30, N 10.77.

1-(4-Bromophenyl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole (**3f**):



CC (SiO₂, hexanes/DCM 9:1); thick yellow oil, 212 mg (73%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (m_c, 1H, 5-H), 7.60 (s_{br}, 4H), 6.73 (d_{br}, *J* ≈ 2.5 Hz, 1H, 4-H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 144.5 (q, ²*J*_{C-F} = 38.6 Hz, C-3), 138.5, 132.8, 128.4 (C-5), 121.41, 121.38, 121.2 (q, ¹*J*_{C-F} = 268.9 Hz, CF₃), 106.5 (q, ³*J*_{C-F} = 1.8 Hz, C-4). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.21 (s, CF₃). IR (neat) ν 1495, 1390, 1275, 1170, 1129, 1051 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 293.1 (99, [M{⁸¹Br}+H]⁺), 291.1 (100, [M{⁷⁹Br}+H]⁺). Anal. calcd for C₁₀H₆BrF₃N₂ (291.1): C 41.26, H 2.08, N 9.62; found: C 41.19, H 2.24, N 9.68.

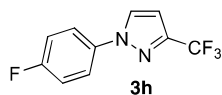
1-(4-Chlorophenyl)-3-trifluoromethyl-1*H*-pyrazole (**3g**):



CC (SiO₂, hexanes/DCM 3:2); colorless solid, 214 mg (87%); mp 52-53 °C.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (m_c, 1H, 5-H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 2H), 6.73 (d_{br}, *J* ≈ 2.5 Hz, 1H, 4-H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 144.4 (q, ²*J*_{C-F} = 38.6 Hz, C-3), 130.1, 133.6, 129.9, 128.4 (C-5), 121.2 (q, ¹*J*_{C-F} = 268.9 Hz, CF₃), 121.1, 106.5 (q, ³*J*_{C-F} = 2.2 Hz, C-4). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.19 (s, CF₃). IR (neat) ν 1495, 1387, 1275, 1178, 1122, 1096, 1055 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 249.3 (41, [M{³⁷Cl}+H]⁺), 247.3 (100, [M{³⁵Cl}+H]⁺). Anal. calcd for C₁₀H₆ClF₃N₂ (246.6): C 48.70, H 2.45, N 11.36; found: C 48.53, H 2.61, N 11.41.

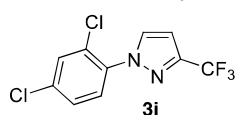
1-(4-Fluorophenyl)-3-trifluoromethyl-1*H*-pyrazole (**3h**):



CC (SiO₂, hexanes/DCM 4:1); light orange solid, 175 mg (76%); mp 60-61 °C.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (m_c, 1H, 5-H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 2H), 6.72 (d_{br}, *J* ≈ 2.5 Hz, 1H, 4-H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 162.0 (d, ¹*J*_{C-F} = 247.9 Hz), 144.3 (q, ²*J*_{C-F} = 38.5 Hz, C-3), 135.9 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.1 Hz), 128.6 (C-5), 122.0 (d, ³*J*_{C-F} = 8.6 Hz), 121.3 (q, ¹*J*_{C-F} = 268.8 Hz, CF₃), 116.6 (d, ²*J*_{C-F} = 23.3 Hz), 106.2 (q, ³*J*_{C-F} = 2.2 Hz, C-4). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.13 (s, CF₃), -113.82 (m_c, Ar-F). IR (neat) ν 1510, 1390, 1275, 120, 1170, 1118, 1062 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 231.2 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₀H₆F₄N₂ (230.2): C 52.18, H 2.63, N 12.17; found: C 52.37, H 2.79, N 11.99.

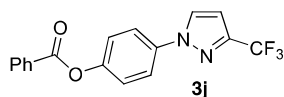
1-(2,4-Dichlorophenyl)-3-trifluoromethyl-1*H*-pyrazole (**3i**):



CC (SiO₂, hexanes/DCM 1:1); brown oil, 151 mg (54%).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (m_c, 1H, 5-H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.39 (dd, *J* = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 6.73 (d_{br}, *J* ≈ 2.5 Hz, 1H, 4-H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 144.4 (q, ²*J*_{C-F} = 38.6 Hz, C-3), 136.1, 135.6, 133.1 (C-5), 130.6, 129.5, 128.9, 128.3, 121.2 (q, ¹*J*_{C-F} = 268.9 Hz, CF₃), 105.5 (q, ³*J*_{C-F} = 2.2 Hz, C-4). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.13 (s, CF₃). IR (neat) ν 1487, 1387, 1275, 1170, 1129, 1040, 950 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 281.2 (100, [M+H]⁺), 283.2 (61). Anal. calcd for C₁₀H₅Cl₂F₃N₂ (281.1): C 42.73, H 1.79, N 9.97; found: C 42.78, H 2.07, N 9.98.

4-(3'-Trifluoromethyl-1'-*H*-pyrazol-1'-yl)phenyl benzoate (**3j**):

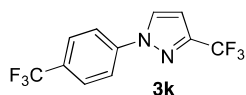


CC (SiO₂, hexanes/DCM 2:3); light yellow solid, 259 mg (78%); mp

141-143 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.23-8.21 (m, 2H), 7.95 (m_c, 1H, 5'-H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 6.74 (d_{br}, *J* ≈ 2.3 Hz, 1H, 4'-H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 165.1, 150.3, 144.3 (q, ²*J*_{C-F} = 38.5 Hz, C-3'), 137.2, 134.0, 130.4, 129.2, 128.8, 128.6, 123.1, 121.3

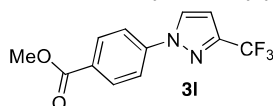
(q, $^1J_{\text{C-F}} = 268.8$ Hz, CF₃), 121.2, 106.3 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.2$ Hz, C-4'). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.11 (s, CF₃). IR (neat) ν 1722, 1513, 1387, 1267, 1204, 1118, 1059 cm⁻¹. ESI-MS (m/z): 371.3 (49, [M+K]⁺), 355.3 (100, [M+Na]⁺). Anal. calcd for C₁₇H₁₁F₃N₂O₂ (332.3): C 61.45, H 3.34, N 8.43; found: C 61.58, H 3.36, N 8.37.

3-Trifluoromethyl-1-(4-trifluoromethylphenyl)-1H-pyrazole (**3k**):



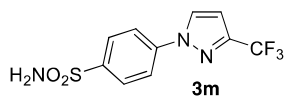
CC (SiO₂, hexanes/DCM 9:1); yellow oil, 199 mg (71%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (m, 1H, 5-H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 2H), 6.77 (d_{br}, $J \approx 2.5$ Hz, 1H, 4-H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 145.0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38.7$ Hz, C-3), 141.9, 129.8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33.1$ Hz, *i*-C), 128.5 (C-5), 127.1 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz, 2CH), 123.8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.1$ Hz, CF₃), 121.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268.9$ Hz, 3-CF₃), 119.8, 106.9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.4$ Hz, C-4). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.47, -62.35 (2s, 2CF₃). IR (neat) ν 1394, 1323, 1275, 1122, 1051 cm⁻¹. ESI-MS (m/z): 281.3 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₁H₆F₆N₂ (280.2): C 47.16, H 2.16, N 10.00; found: C 47.21, H 2.36, N 9.87.

1-(4-Methoxycarbonylphenyl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole (**3l**):



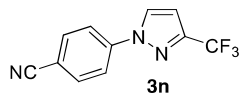
CC (SiO₂, hexanes/EtOAc 4:1); orange solid, 154 mg (57%); mp 83-84 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.18-8.16 (m, 2H), 8.04 (m, 1H, 5-H), 7.83-7.80 (m, 2H), 6.77 (d_{br}, $J \approx 2.5$ Hz, 1H, 4-H), 3.95 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 166.2, 144.9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38.7$ Hz, C-3), 142.6, 131.4, 129.4, 128.5 (C-5), 121.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268.8$ Hz, CF₃), 119.3, 106.8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 1.6$ Hz, C-4), 52.5. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.32 (s, CF₃). IR (neat) ν 1711, 1607, 1394, 1275, 1152, 1107, 1051 cm⁻¹. ESI-MS (m/z): 271.3 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₂H₉F₃N₂O₂ (270.2): C 53.34, H 3.36, N 10.37; found: C 53.53, H 3.48, N 10.16.

4-(3'-Trifluoromethyl-1'-H-pyrazol-1'-yl)benzenesulfonamide (**3m**):



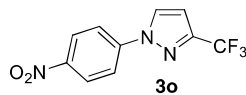
CC (SiO₂, hexanes/EtOAc 1:1); brown solid, 183 mg (63%); mp 163-165 °C. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.86 (m, 1H, 5'-H), 8.12-8.09 (m, 2H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.50 (s_{br}, 2H), 7.13 (d_{br}, $J \approx 2.5$ Hz, 1H, 4'-H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 143.1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 37.8$ Hz, C-3'), 143.0, 140.8, 131.2, 127.4, 121.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268.6$ Hz, CF₃), 119.5, 106.9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.2$ Hz, C-4'). ¹⁹F NMR (565 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60.81 (s, CF₃). IR (neat) ν 3265, 1599, 1502, 1394, 1327, 1282, 1155, 1115, 1059 cm⁻¹. ESI-MS (m/z): 314.2 (94, [M+Na]⁺), 292.2 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₀H₈F₃N₃O₂S (291.2): C 41.24, H 2.77, N 14.43, S 11.01; found: C 41.00, H 2.80, N 14.54, S 11.13.

4-(3'-Trifluoromethyl-1'-H-pyrazol-1'-yl)benzonitrile (**3n**):



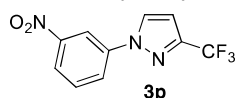
CC (SiO₂, hexanes/DCM 3:2); colorless solid, 173 mg (73%); mp 112-113 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (dq, *J* = 0.9, 2.7 Hz, 1H, 5'-H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.81-7.79 (m, 2H), 6.79 (d_{br}, *J* ≈ 2.6 Hz, 1H, 4'-H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 145.4 (q, ²*J*_{C-F} = 38.9 Hz, C-3'), 142.3, 134.0, 128.5 (C-5'), 121.0 (q, ¹*J*_{C-F} = 269.0 Hz, CF₃), 119.9, 118.1, 111.4, 107.3 (q, ³*J*_{C-F} = 1.7 Hz, C-4'). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.48 (s, CF₃). IR (neat) ν 2229, 1606, 1506, 1390, 1279, 1174, 1122, 1051 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 238.3 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₁H₆F₃N₃ (237.2): C 55.70, H 2.55, N 17.72; found: C 55.70, H 2.72, N 17.75.

1-(4-Nitrophenyl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole (**3o**):



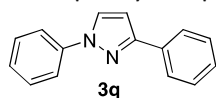
CC (SiO₂, hexanes/DCM 1:1); colorless solid, 183 mg (71%); mp 116-117 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.40-8.37 (m, 2H), 8.09 (dq, *J* = 0.9, 2.6 Hz, 1H, 5-H), 7.96-7.92 (m, 2H), 6.82 (d_{br}, *J* ≈ 2.6 Hz, 1H, 4-H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 146.6, 145.7 (q, ²*J*_{C-F} = 39.0 Hz, C-3), 143.6, 128.8 (C-5), 125.6, 120.9 (q, ¹*J*_{C-F} = 269.2 Hz, CF₃), 119.7, 107.5 (q, ³*J*_{C-F} = 2.1 Hz, C-4). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.51 (s, CF₃). IR (neat) ν 1599, 1521, 1342, 1275, 1170, 1133, 1048 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 258.2 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₀H₆F₃N₃O₂ (257.2): C 46.70, H 2.35, N 16.34; found: C 46.76, H 2.62, N 16.32.

1-(3-Nitrophenyl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole (**3p**):



CC (SiO₂, hexanes/DCM 3:2); light yellow solid, 179 mg (70%); mp 87-89 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.24 (ddd, *J* = 0.9, 2.2, 8.3 Hz, 1H), 8.14 (ddd, *J* = 0.9, 2.3, 8.1 Hz, 1H), 8.08 (m_c, 1H, 5-H), 7.71 (t_{br}, *J* ≈ 8.2 Hz, 1H), 6.81 (d_{br}, *J* ≈ 2.6 Hz, 1H, 4-H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 149.1, 145.2 (q, ²*J*_{C-F} = 38.9 Hz, C-3), 140.2, 130.9, 128.6 (C-5), 125.3, 122.3, 121.0 (q, ¹*J*_{C-F} = 269.1 Hz, CF₃), 114.6, 107.2 (q, ³*J*_{C-F} = 2.2 Hz, C-4). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.41 (s, CF₃). IR (neat) ν 1536, 1476, 1349, 1305, 1271, 1193, 1133, 1055 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 258.2 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₀H₆F₃N₃O₂ (257.2): C 46.70, H 2.35, N 16.34; found: C 46.69, H 2.46, N 16.31.

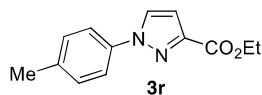
1,3-Diphenyl-1H-pyrazole⁷ (**3q**):



CC (SiO₂, hexanes/DCM 3:2); pale yellow solid, 161 mg (73%); mp 81-82 °C (mp 80-82 °C)^{7a}. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 5-H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.80-7.77

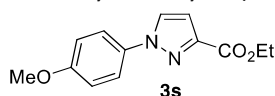
(m, 2H), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.36-7.28 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 4-H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 153.1, 140.4, 133.3, 129.5, 128.8, 128.2, 128.1, 126.5, 126.0, 119.2. ESI-MS (m/z): 221.2 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

3-Ethoxycarbonyl-1-(4-tolyl)-1H-pyrazole (**3r**):



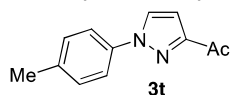
CC (SiO_2 , hexanes/EtOAc 4:1); thick orange oil, 106 mg (46%). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 4-H), 4.43 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 162.5, 145.1, 137.7, 137.5, 130.1, 128.4, 120.1, 110.3, 61.2, 21.1, 14.5. IR (neat) ν 1718, 1510, 1379, 1260, 1174, 1059 cm^{-1} . ESI-MS (m/z): 269.3 (35, $[\text{M}+\text{K}]^+$), 253.3 (88, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 231.3 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (230.3): C 67.81, H 6.13, N 12.17; found: C 67.83, H 6.14, N 11.96.

3-Ethoxycarbonyl-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole⁸ (**3s**):



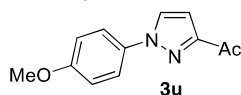
CC (SiO_2 , DCM); thick orange oil, 148 mg (60%). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 5-H), 7.65-7.63 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 3H), 4.44 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 162.5, 159.2, 145.0, 133.5, 128.6, 121.9, 114.6, 110.3, 61.2, 55.7, 14.5. ESI-MS (m/z): 247.2 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

3-Acetyl-1-(4-tolyl)-1H-pyrazole (**3t**):



CC (SiO_2 , hexanes/DCM 3:2); orange solid, 142 mg (71%); mp 47-48 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 4-H), 2.67 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 194.3, 152.5, 137.7, 137.6, 130.3, 128.7, 119.8, 108.0, 26.7, 21.1. IR (neat) ν 1681, 1521, 1469, 1372, 1260, 1141, 1051 cm^{-1} . ESI-MS (m/z): 201.2 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (200.2): C 71.98, H 6.04, N 13.99; found: C 71.79, H 6.07, N 13.86.

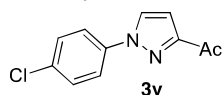
3-Acetyl-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole (**3u**):



CC (SiO_2 , hexanes/DCM 1:4); orange solid, 166 mg (77%); mp 66-68 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 5-H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 4-H), 3.86 (s, 3H), 2.66 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 194.3, 159.2, 152.4, 133.6, 128.8, 121.6, 114.8, 107.9, 55.8, 26.7. IR (neat) ν 1674, 1521, 1469, 1435, 1372, 1245, 1178, 1137, 1074, 1033 cm^{-1} .

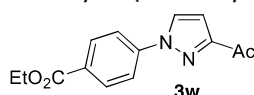
cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 239.2 (14, [M+Na]⁺), 217.2 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₂H₁₂N₂O₂ (216.2): C 66.65, H 5.59, N 12.96; found: C 66.58, H 5.66, N 12.97.

3-Acetyl-1-(4-chlorophenyl)-1*H*-pyrazole (**3v**):



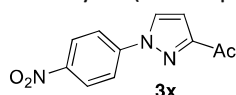
CC (SiO₂, hexanes/DCM 2:3); brown solid, 150 mg (68%); mp 97-99 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 5-H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 4-H), 2.66 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 194.0, 152.9, 138.4, 133.4, 129.9, 128.7, 121.0, 108.5, 26.7. IR (neat) ν 1677, 1495, 1375, 1349, 1260, 1234, 1141, 1096, 1062 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 223.1 (32, [M{³⁷Cl}+H]⁺), 221.1 (100, [M{³⁵Cl}+H]⁺). Anal. calcd for C₁₁H₉ClN₂O (220.7): C 59.88, H 4.11, N 12.70; found: C 60.06, H 4.00, N 12.73.

3-Acetyl-1-(4-ethoxycarbonylphenyl)-1*H*-pyrazole (**3w**):



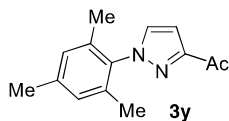
CC (SiO₂, hexanes/EtOAc 4:1); orange solid, 181 mg (70%); mp 123-124 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.19-8.17 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, 5-H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, 4-H), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 194.0, 165.8, 153.3, 142.9, 131.4, 129.5, 128.8, 119.1, 108.7, 61.4, 26.7, 14.5. IR (neat) ν 1703, 1681, 1607, 1469, 1379, 1349, 1260, 1178, 1126, 1111, 1059, 1018 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 281.2 (42, [M+Na]⁺), 259.2 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₄H₁₄N₂O₃ (258.3): C 65.11, H 5.46, N 10.85; found: C 65.25, H 5.35, N 10.91.

3-Acetyl-1-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazole (**3x**):



CC (SiO₂, hexanes/DCM 1:4); orange solid, 118 mg (51%); mp >220 °C (decomp.). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.40-8.37 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, 5-H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, 4-H), 2.69 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 193.7, 153.8, 146.5, 144.1, 129.0, 125.6, 119.6, 109.4, 26.7. IR (neat) ν 1689, 1595, 1510, 1461, 1382, 1334, 1300, 1260, 1141, 1111, 1055 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 254.1 (100, [M+Na]⁺), 232.2 (19, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₁H₉N₃O₃ (231.2): C 57.14, H 3.92, N 18.17; found: C 57.18, H 3.89, N 18.04.

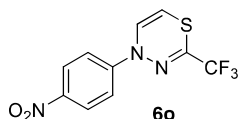
3-Acetyl-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1*H*-pyrazole (**3y**):



CC (SiO₂, hexanes/EtOAc 4:1); orange solid, 191 mg (84%); mp 64-65 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 5-H), 6.97 (s_{br}, 2H), 6.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 4-H), 2.61 (s, 3H), 2.34 (2, 3H), 1.99 (s, 6H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 194.4, 152.4, 139.6, 136.6, 135.6, 133.1, 129.2, 106.7, 26.7, 21.2, 17.3. IR (neat) ν 1685, 1469, 1353, 1245, 1126, 1044 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 229.3 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₄H₁₆N₂O (228.3): C 73.66, H 7.06, N 12.27; found: C 73.49, H 7.05, N 12.00.

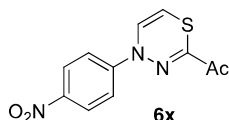
Preparation of 1,3,4-thiadiazines 6o and 6x: Following the general protocol for synthesis of pyrazoles **3**, to a solution of hydrazonoyl halide **2o** or **2x** (1.0 mmol) and 2,5-dihydroxy-1,4-dithiane-2,5-diol (**4**, 0.55 mmol, 84 mg) in dry DCM (10 mL) was added dropwise triethylamine (10 mmol, 1.4 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h. After a solution of *p*-toluenesulfonic chloride (2.5 mmol, 477 mg) in DCM (5 mL) was added dropwise, the mixture was stirred overnight at room temperature. Water (15 mL) was added, the mixture was extracted with DCM (3 × 10 mL), the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product **6** was purified by preparative thin layer chromatography (PTLC) using silica gel as stationary phase.

4-(4-Nitrophenyl)-2-trifluoromethyl-4*H*-1,3,4-thiadiazine (**6o**):



PTLC (SiO₂, hexanes/DCM 1:1); pale yellow solid, 95 mg (34%); mp 88-92 °C (decomp.). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.29-8.25 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 6.55 and 5.42 (2d_{br}, *J* ≈ 5.7 Hz, 1H each, 5-H and 6-H, respectively). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 148.7, 143.7, 135.2 (q, ²*J*_{C-F} = 38.9 Hz, C-2), 129.1 (C-5), 125.7, 119.2 (q, ¹*J*_{C-F} = 275.1 Hz, CF₃), 114.7, 99.8 (C-6). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -66.89 (s_{br}, CF₃). IR (neat) ν 1587, 1517, 1338, 1264, 1178, 1137, 1111, 977 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₇F₃N₃O₂S 290.0209, found 290.0211.

2-Acetyl-4-(4-nitrophenyl)-4*H*-1,3,4-thiadiazine (**6x**):



PTLC (SiO₂, hexanes/DCM 1:1); brown solid, 145 mg (55%); mp 148-153 °C (decomp.). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.28-8.26 (m, 2H), 7.40-7.26 (m, 2H), 6.43 and 5.43 (2d, *J* = 6.4 Hz, 1H each, 5-H and 6-H, respectively), 2.60 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 192.2, 148.4, 143.5,

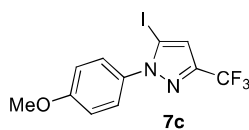
143.4, 126.2, 125.7, 114.3, 103.4, 26.1. IR (neat) ν 1689, 1588, 1558, 1498, 1320, 1245, 1208, 1182, 1096, 1032, 995 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 264.0445, found 264.0443.

Crystals of **6x** suitable for X-ray measurements were obtained from hexane solution by slow evaporation of the solvent.

Synthesis of 5-iodo-3-trifluoromethylpyrazoles **7c** and **7m**

5-Iodo-1-(4-methoxyphenyl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole (**7c**):

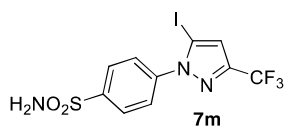
Lithiated pyrazole was generated under inert atmosphere (dry argon) by treatment a solution of pyrazole **3c** (500 mg, 2.07 mmol) in dry THF (20 mL) with *n*-BuLi (2.5M in hexane, 0.83 mL, 2.07 mmol) at -78°C , under vigorous stirring. After 30 min, a solution of iodine (578 mg, 2.28 mmol) in THF (4 mL) was added and the mixture was allowed to reach room temperature. Then, sat. aq. NH_4Cl (5 mL) was added and the resulting mixture was extracted with Et_2O (3×20 mL). Combined organic layers were washed with sat. aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL), then with H_2O (2×15 mL), dried over anhyd. Na_2SO_4 , filtered, and the solvents were removed in vacuo. Crude product was purified by flash column chromatography (SiO_2 , hexane/ EtOAc 9:1) to give iodopyrazole **7c** (693 mg, 91%) as a colorless solid.



Mp $83-85^\circ\text{C}$. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.40 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.71 (s_{br} , 1H, 4-H), 3.88 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 160.5, 145.4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38.9$ Hz, C-3), 132.6, 128.0, 120.8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269.3$ Hz, CF_3), 115.0 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.0$ Hz, C-4), 114.3, 83.7 (C-5), 55.8. ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -62.52 (s, CF_3). IR (neat) ν 1509, 1372, 1230, 1174, 1122, 1098, 1021, 980 cm^{-1} . ESI-MS (m/z): 369.1 (100, $[M+H]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}$ (368.1): C 35.89, H 2.19, N 7.61; found: C 36.03, H 2.38, N 7.56.

4-(5'-Iodo-3'-trifluoromethyl-1'-H-pyrazol-1'-yl)benzenesulfonamide (**7m**):

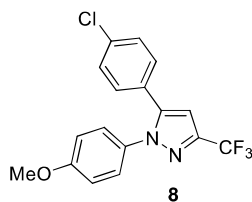
Following a modified literature protocol,⁹ to a solution of pyrazole **3m** (291 mg, 1.0 mmol) in dry THF (20 mL), TMEDA (349 mg, 0.45 mL, 3.0 mmol) followed by *n*-BuLi (2.5M in hexane, 1.2 mL, 3.0 mmol) were added dropwise at -78°C under vigorous stirring. After 60 min, a solution of excess iodine (762 mg, 3.0 mmol) in dry THF (5 mL) was added and the resulting mixture was allowed to reach room temperature. After 2 h, saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL) was added, the resulting mixture was extracted with Et_2O (3×15 mL), combined organic layers were washed with 10% aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL), then with H_2O (10 mL), and dried over anhydrous Na_2SO_4 and filtered. After solvents were removed under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ EtOAc 3:2) to give iodopyrazole **7m** (250 mg, 60%) as a colorless solid.



Mp 168-170 °C. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.03-8.01 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.59 (s_{br} , 2H), 7.35 (s_{br} , 1H, 4'-H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 144.9, 144.3 (q, $^2J_{C-F}$ = 38.0 Hz, C-3'), 141.4, 127.2, 126.8, 120.8 (q, $^1J_{C-F}$ = 269.2 Hz, CF_3), 115.6 (q, $^3J_{C-F}$ = 1.3 Hz, C-4'), 89.0 (C-5'). ^{19}F NMR (565 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -61.06 (s, CF_3). IR (neat) ν 3325, 3194, 1338, 1230, 1137, 1092 cm^{-1} . ESI-MS (m/z): 440.2 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 418.3 (54, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2\text{S}$ (417.1): C 28.79, H 1.69, N 10.07, S 7.69; found: C 28.74, H 1.96, N 10.01, S 7.74.

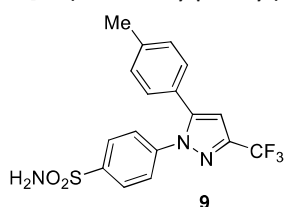
Synthesis of 1,5-diaryl-3-trifluoromethylpyrazoles 8-10: A solution of 5-iodopyrazole **7** (0.25 mmol), K_2CO_3 (1.09 mmol) and arylboronic acid (0.32 mmol) in THF/ H_2O (4:1 mixture, 10 mL) was degassed by a repeated procedure of freeze-pump-thaw, and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (95 mg, 30 mol% with respect to iodopyrazole) was added. The mixture was refluxed for 2 days (oil bath), cooled to room temperature, H_2O was added and the resulting was extracted with DCM (3×5 mL). Combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the solvents were removed in vacuo. Crude product was purified by standard column chromatography (CC).

5-(4-Chlorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole¹⁰ (**8**, SC-560):



CC (SiO_2 , hexanes/EtOAc 4:1); yellow oil, 76 mg (86%); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.29 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.89-6.87 (m, 2H), 6.73 (s_{br} , 1H, 4-H), 3.83 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 159.8, 143.5, 143.1 (q, $^2J_{C-F}$ = 38.4 Hz), 135.2, 132.2, 130.1, 129.1, 127.8, 127.0, 121.4 (q, $^1J_{C-F}$ = 268.9 Hz, CF_3), 114.5, 105.4 (q, $^3J_{C-F}$ = 2.1 Hz), 55.7. ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -62.18 (s, CF_3). ESI-MS (m/z): 355.2 (33, $[\text{M}\{^{37}\text{Cl}\}+\text{H}]^+$), 353.3 (100, $[\text{M}\{^{35}\text{Cl}\}+\text{H}]^+$).

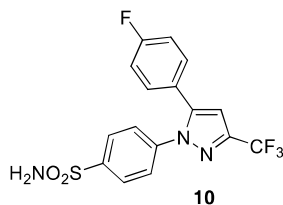
4-[5'-(4''-Methylphenyl)-3'-trifluoromethyl-1'H-pyrazol-1'-yl]benzenesulfonamide¹¹ (**9**):



CC (SiO_2 , hexanes/EtOAc 1:1); colorless solid, 81 mg (85%); mp 159-161 °C. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87 (d_{br} , $J \approx 8.5$ Hz, 2H), 7.55-7.52 (m, 4H), 7.23-7.19 (m, 5H), 2.31 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 145.3, 144.0, 142.2 (q, $^2J_{C-F}$ = 37.5 Hz, C-3'), 141.1, 139.1, 129.5,

128.8, 126.8, 126.0, 125.4, 121.3 (q, $^1J_{C-F}$ = 268.7 Hz, CF₃), 106.2 (br), 20.8. ^{19}F NMR (565 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60.85 (s, CF₃). ESI-MS (*m/z*): 382.3 (100, [M+H]⁺).

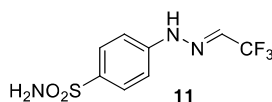
4-[5'-(4''-Fluorophenyl)-3'-trifluoromethyl-1'*H*-pyrazol-1'-yl]benzenesulfonamide¹¹ (**10**):



CC (SiO₂, hexanes/EtOAc 3:2); colorless solid, 89 mg (93%); mp 161-163 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.91 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.76 (s_{br}, 1H), 4.91 (s_{br}, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 163.4 (d, $^1J_{C-F}$ = 251.3 Hz), 144.4 (q, $^2J_{C-F}$ = 38.6 Hz, C-3'), 144.2, 142.4, 141.7, 131.0 (d, $^3J_{C-F}$ = 8.4 Hz), 127.8, 125.7, 124.9 (d, $^4J_{C-F}$ = 3.6 Hz), 121.1 (q, $^1J_{C-F}$ = 269.1 Hz, CF₃), 116.5 (d, $^2J_{C-F}$ = 22.0 Hz), 106.8 (q, $^3J_{C-F}$ = 1.7 Hz, C-4'). ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.49 (s, CF₃), -110.13 (m_c, Ar-F). ESI-MS (*m/z*): 408.2 (61, [M+Na]⁺), 386.3 (100, [M+H]⁺).

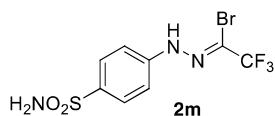
Synthesis of hydrazoneyl bromide **2m**:

A mixture of 4-hydrazinylbenzenesulfonamide hydrochloride (1.12 g, 5.0 mmol), fluoral hydrate (ca. 12.0 mmol), freshly dried and crushed molecular sieves 4Å (2.0 g) in methanol (25 mL) was heated at 80 °C (oil bath) in a closed ampoule for 16 h. The mixture was cooled to room temperature, filtered through Celite®, and the plug of Celite was washed with EtOAc (3 × 50 mL). The filtrate was washed with water (100 mL), then with 5% aq. NaHCO₃ (30 mL), the organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvents were removed in vacuo. The obtained crude product was flash chromatographed (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 2:3) to give the respective hydrazone **11** (1.27 g, 95%) as pale yellow solid.



Mp 145-147 °C. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.42 (s_{br}, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.42 (q, J_{H-F} = 4.3 Hz, 1H), 7.18 (s_{br}, 2H), 7.15-7.12 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 146.1, 136.1, 127.6, 124.2 (q, $^2J_{C-F}$ = 37.3 Hz, =C-CF₃), 121.5 (q, $^1J_{C-F}$ = 269.0 Hz, CF₃), 112.3. ^{19}F NMR (565 MHz, DMSO-*d*₆) δ -64.05 (d, J_{H-F} = 4.3 Hz, CF₃). IR (neat) ν 1595, 1327, 1260, 1141, 1096 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 290.2 (100, [M+Na]⁺), 268.1 (8, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₈H₈F₃N₃O₂S (267.2): C 35.96, H 3.02, N 15.72, S 12.00; found: C 35.97, H 2.94, N 15.78, S 12.25.

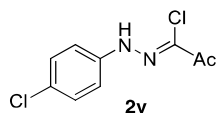
A solution of hydrazone **11** obtained in the previous step (534 mg, 2.0 mmol) in dry DMF (15 mL) was cooled to 0 °C, solid NBS (428 mg, 2.4 mmol) was added portion-wise, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Then H₂O (20 mL) was added, the mixture was extracted with EtOAc (3 × 30 mL), the organic layer was washed with brine (3 × 10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. Crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 2:3) to give bromide **2m** (484 mg, 70%) as a colorless solid.



Mp 148-149 °C. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.82 (s_{br} , 1H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.24 (s_{br} , 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 145.2, 137.5, 127.4, 118.7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270.8$ Hz, CF_3), 114.1, 102.5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 41.8$ Hz, $=\text{C}-\text{CF}_3$). ^{19}F NMR (565 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -65.24 (s, CF_3). IR (neat) ν 3273, 1595, 1513, 1323, 1245, 1133, 1089 cm^{-1} . (–)-ESI-MS (m/z): 345.8 (100, $[\text{M}\{^{81}\text{Br}\}-\text{H}]^-$), 343.9 (89, $[\text{M}\{^{79}\text{Br}\}-\text{H}]^-$). Anal. calcd for $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (346.1): C 27.76, H 2.04, N 12.14, S 9.26; found: C 27.81, H 2.14, N 11.96, S 9.19.

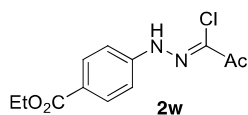
Synthesis of hydrazoneoyl chlorides 2v-2y: A solution of 3-chloropentane-2,4-dione (1.34 g, 10 mmol) in EtOH (40 mL) was placed in an ice bath, and solid NaOH (0.4 g, 10 mmol) was added upon vigorous stirring, followed by portion-wise addition of the freshly prepared arene-diazonium salt [obtained by treatment of aniline derivative (12 mmol) with aq. HCl (6M, 7.0 mL) at 0 °C, followed by dropwise addition of a solution of NaNO_2 (0.83 g, 12 mmol) in H_2O (12 mL) at 0 °C for 20 min]. The stirring was continued for 3 h at 0 °C, the crude product was filtered off, washed with H_2O (3 $\times$ 30 mL), air dried and either recrystallized from hexanes (**2w** and **2y**) or used in the next step as received (**2v** and **2x**).

1-Chloro-1-[(4-chlorophenyl)hydrazono]-2-propanone (**2v**):



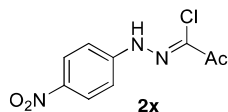
Yellow solid, 1.69 g (73%); mp 171-173 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s_{br} , 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 2H), 2.56 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 188.3, 140.2, 129.8, 128.7, 126.0, 115.8, 25.4. IR (neat) ν 3232, 1674, 1536, 1484, 1219, 1167, 1084, 1018 cm^{-1} . ESI-MS (m/z): 255.2 (63, $[\text{M}\{^{37}\text{Cl}\}+\text{Na}]^+$), 253.1 (100, $[\text{M}\{^{35}\text{Cl}\}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (232.1): C 46.78, H 3.49, N 12.12; found: C 46.79, H 3.47, N 12.07.

1-Chloro-1-[(4-ethoxycarbonylphenyl)hydrazono]-2-propanone (**2w**):



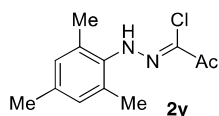
Yellow solid, 2.18 g (81%); mp 167-169 °C (hexanes). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s_{br} , 1H), 8.08-8.05 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 4.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 188.3, 166.2, 145.0, 131.7, 127.2, 125.6, 114.0, 61.1, 25.5, 14.5. IR (neat) ν 3243, 1670, 1607, 1547, 1525, 1279, 1226, 1159, 1096, 1018 cm^{-1} . ESI-MS (m/z): 271.1 (28, $[\text{M}\{^{37}\text{Cl}\}+\text{H}]^+$), 269.1 (100, $[\text{M}\{^{35}\text{Cl}\}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (268.7): C 53.64, H 4.88, N 10.43; found: C 53.75, H 4.78, N 10.52.

1-Chloro-1-[(4-nitrophenyl)hydrazono]-2-propanone (**2x**):



Orange solid, 1.26 g (52%); mp 219-223 °C (decomp). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (s_{br} , 1H), 8.29-8.27 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 2.61 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 188.0, 146.5, 143.4, 128.9, 126.2, 114.3, 25.6. IR (neat) ν 3254, 1681, 1603, 1536, 1506, 1334, 1226, 1163, 1111, 1021 cm^{-1} . ESI-MS (m/z): 245.1 (28, $[\text{M}\{^{37}\text{Cl}\}+\text{H}]^+$), 243.1 (100, $[\text{M}\{^{35}\text{Cl}\}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_3$ (241.6): C 44.74, H 3.34, N 17.39; found: C 44.78, H 3.24, N 17.28.

1-Chloro-1-[(2,4,6-trimethylphenyl)hydrazono]-2-propanone (**2y**):



Colorless solid, 1.46 g (61%); mp 80-82 °C (hexanes). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (s_{br} , 1H), 6.91 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.29 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 188.4, 135.6, 135.4, 130.1, 130.0, 124.1, 25.3, 20.9, 18.8. IR (neat) ν 3288, 1685, 1528, 1443, 1219, 1098, 1018 cm^{-1} . ESI-MS (m/z): 241.2 (28, $[\text{M}\{^{37}\text{Cl}\}+\text{H}]^+$), 239.2 (100, $[\text{M}\{^{35}\text{Cl}\}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$ (238.7): C 60.38, H 6.33, N 11.74; found: C 60.19, H 6.28, N 11.48.

3. Copies of NMR spectra

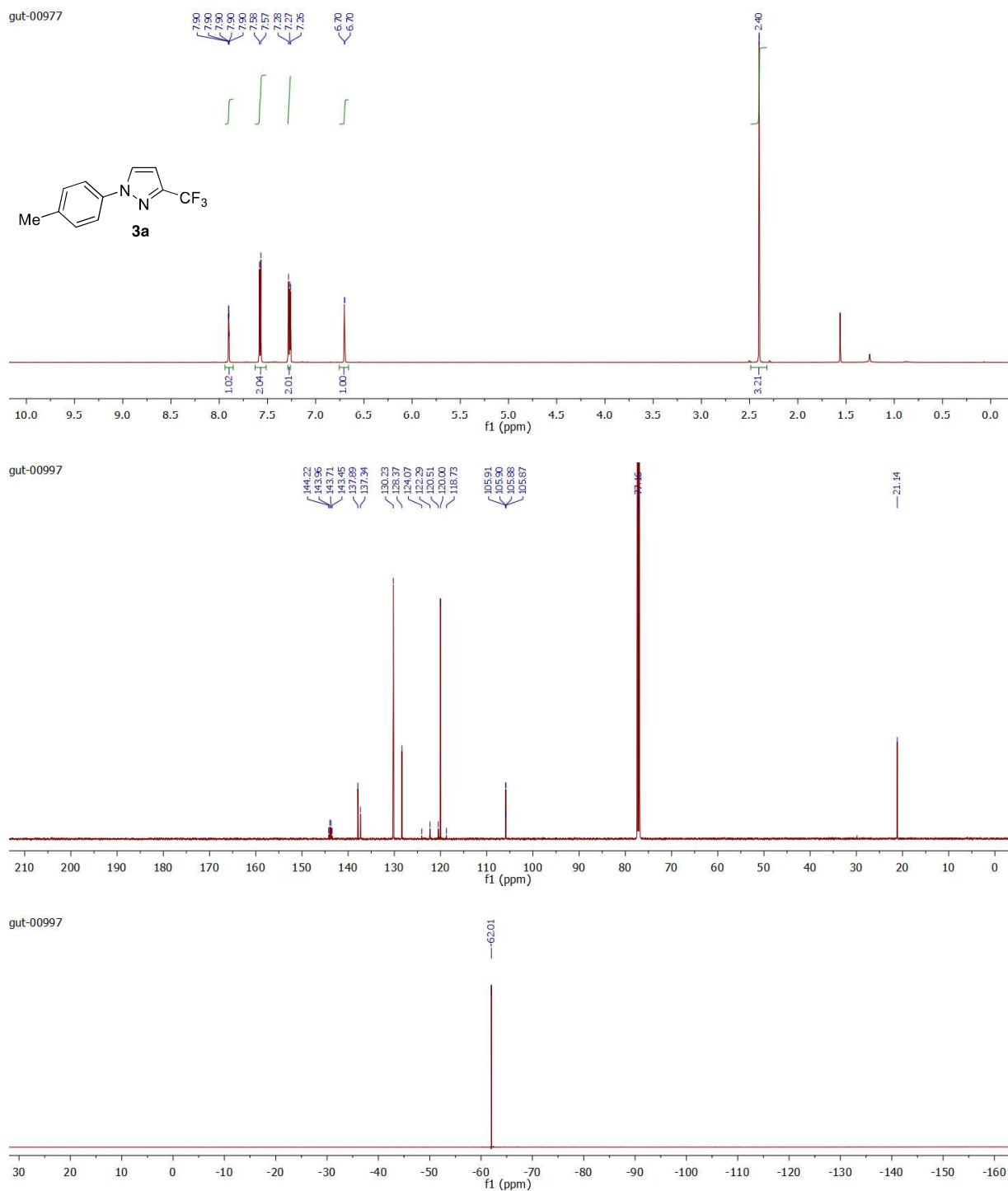


Fig S1. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **3a**.

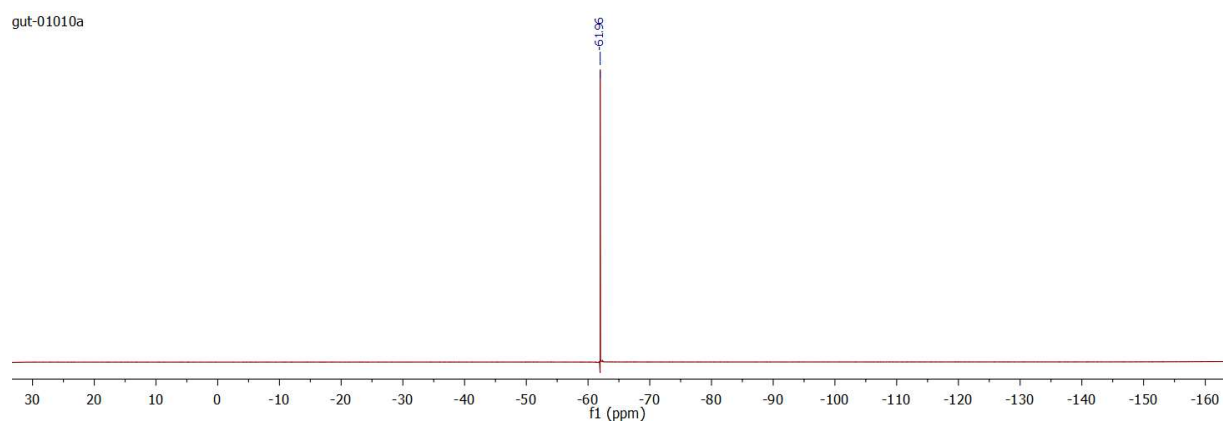
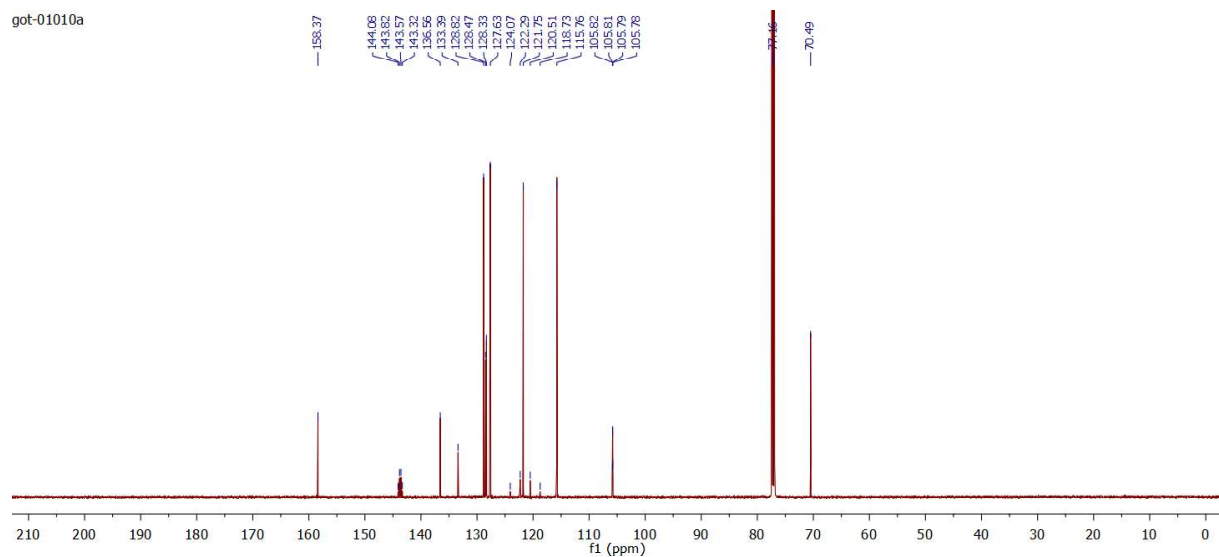
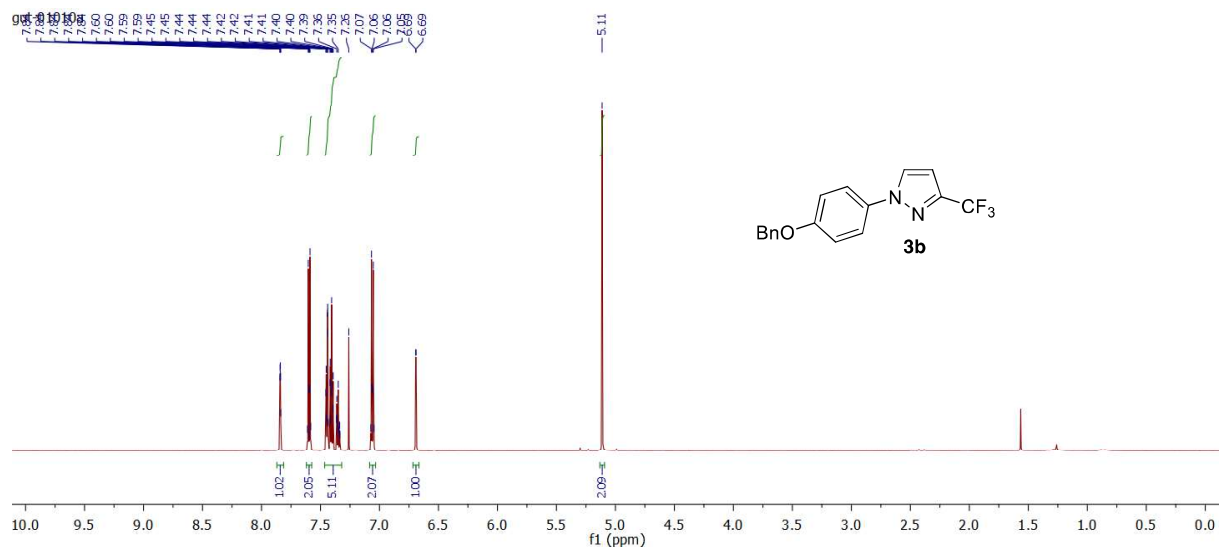


Fig S2. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **3b**.

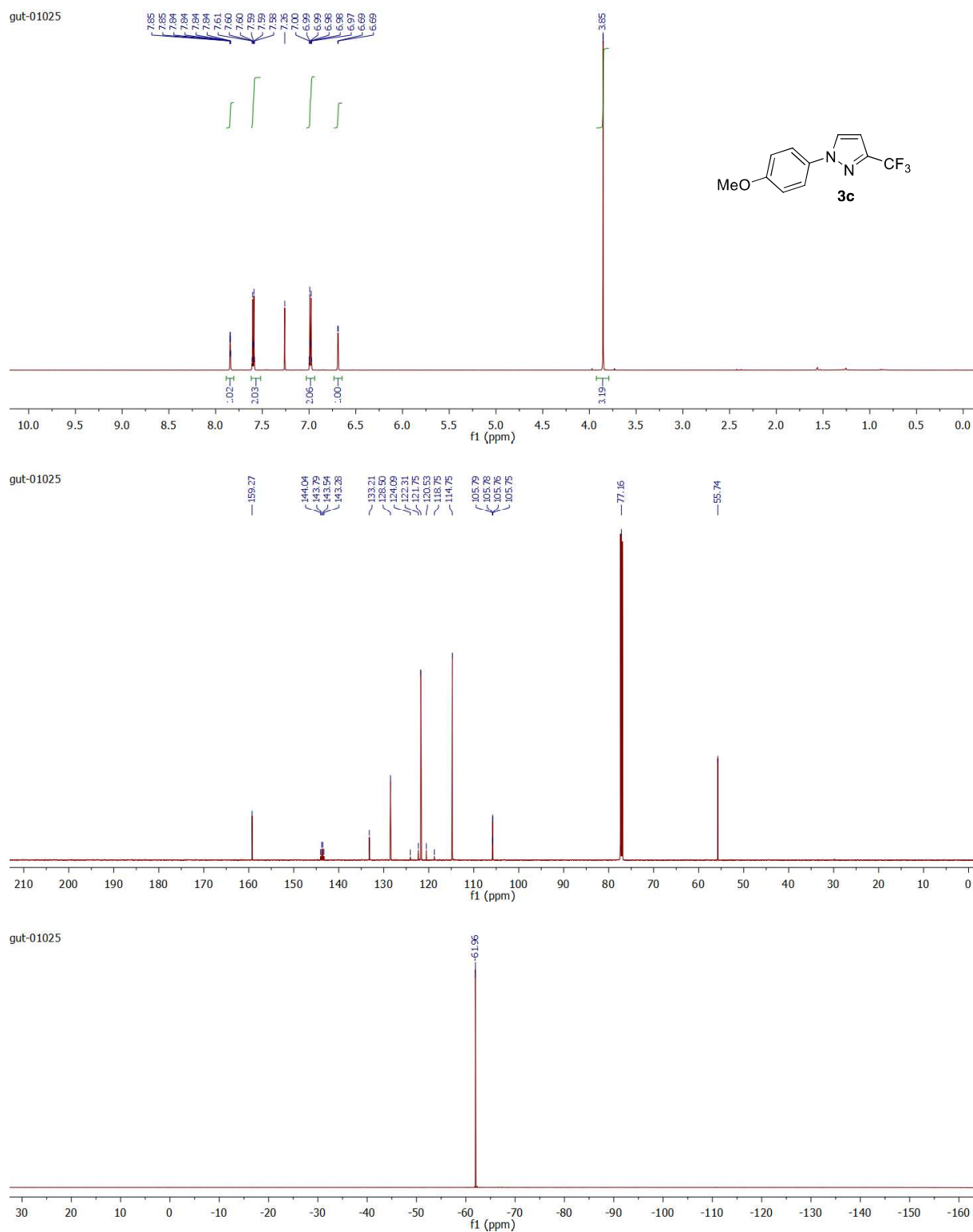


Fig S3. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **3c**.

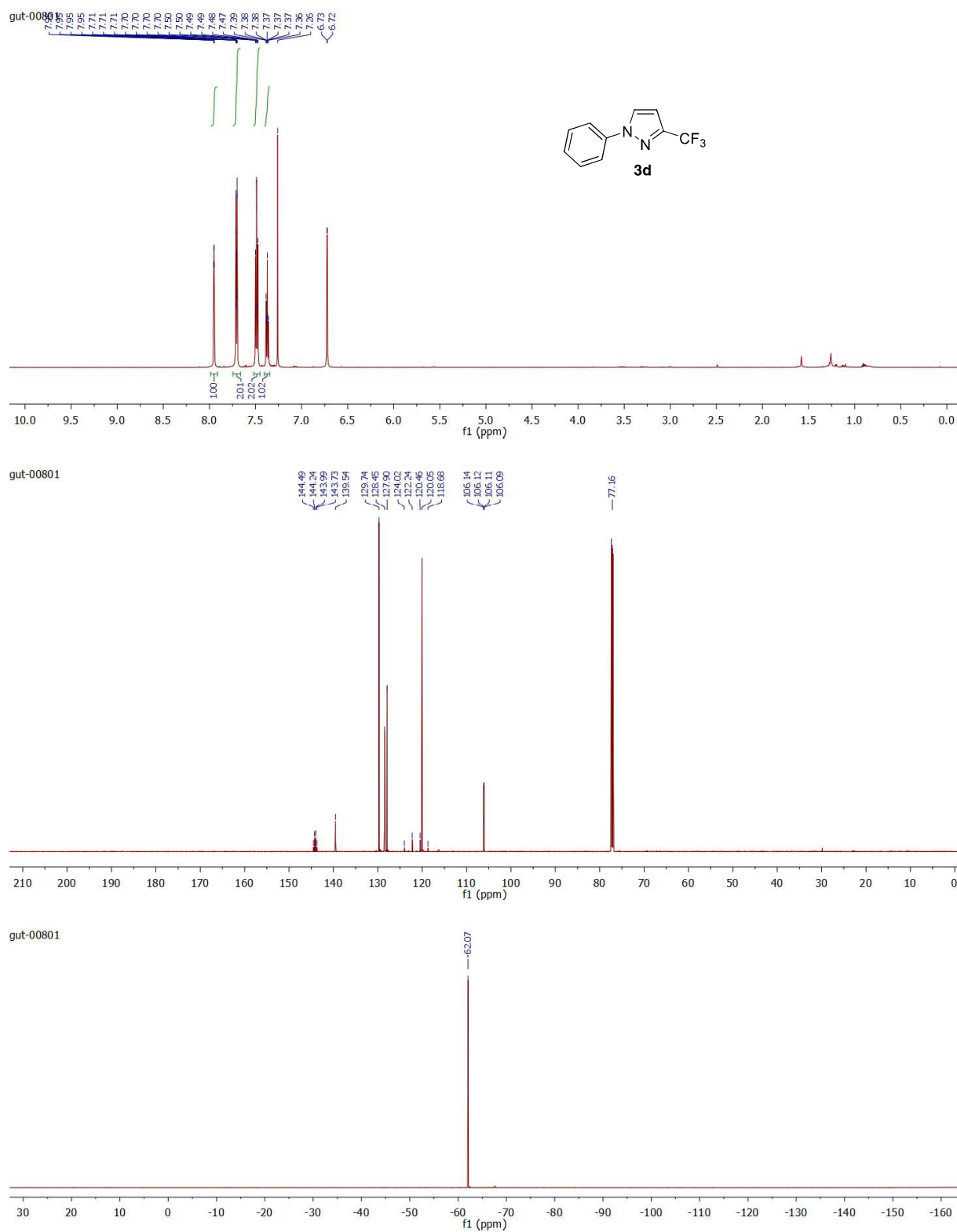


Fig S4. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **3d**.

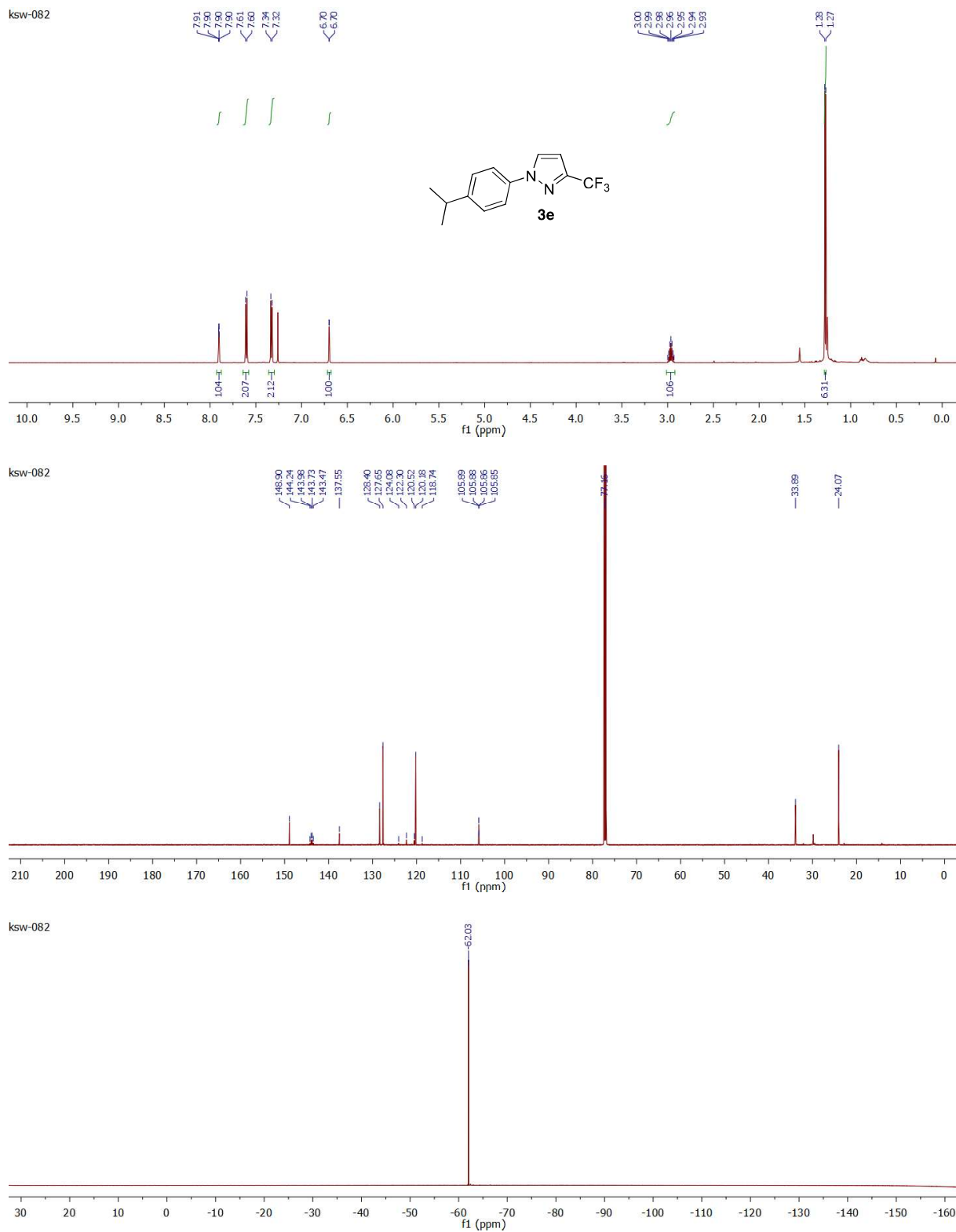


Fig S5. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **3e**.

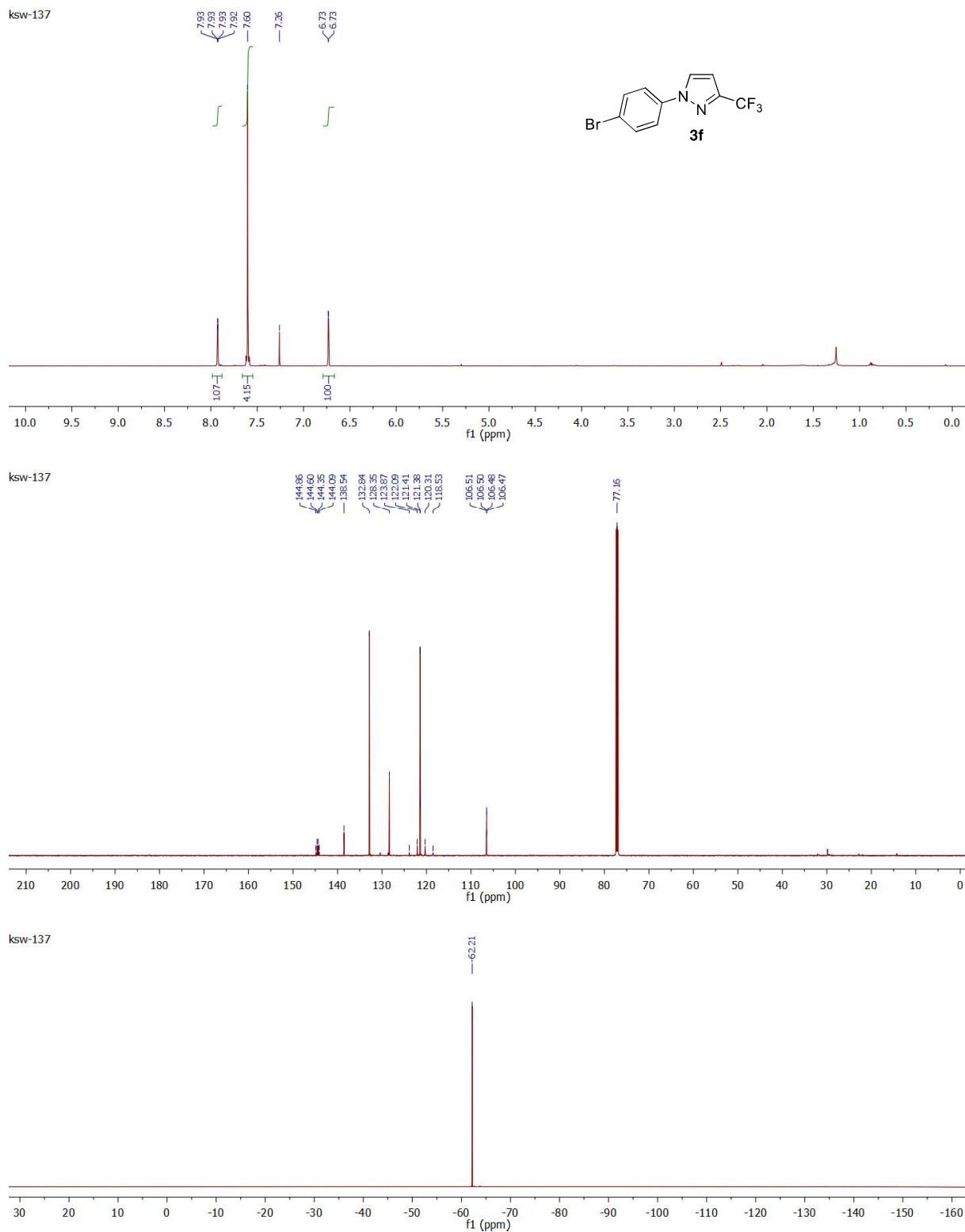


Fig S6. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **3f**.

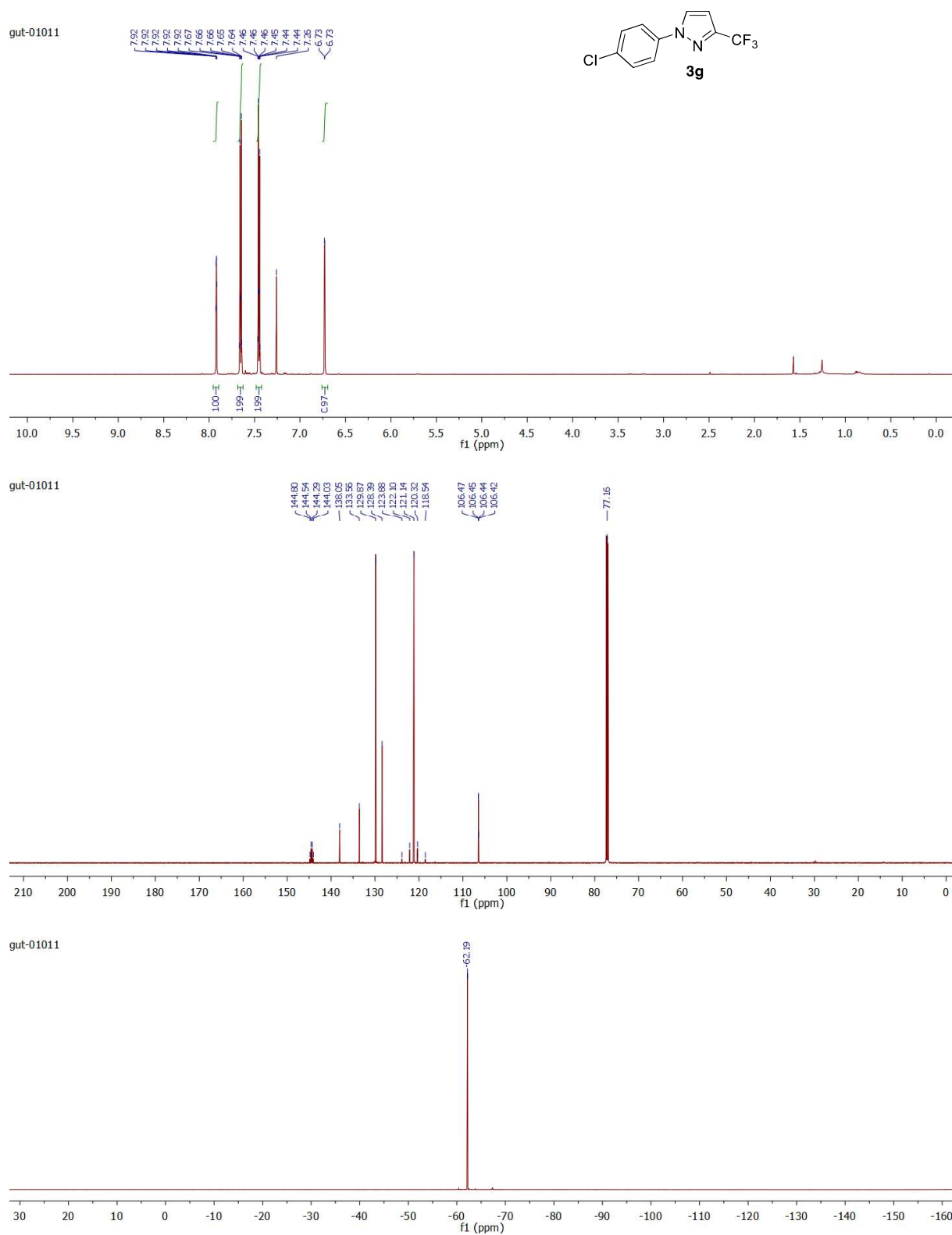


Fig S7. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **3g**.

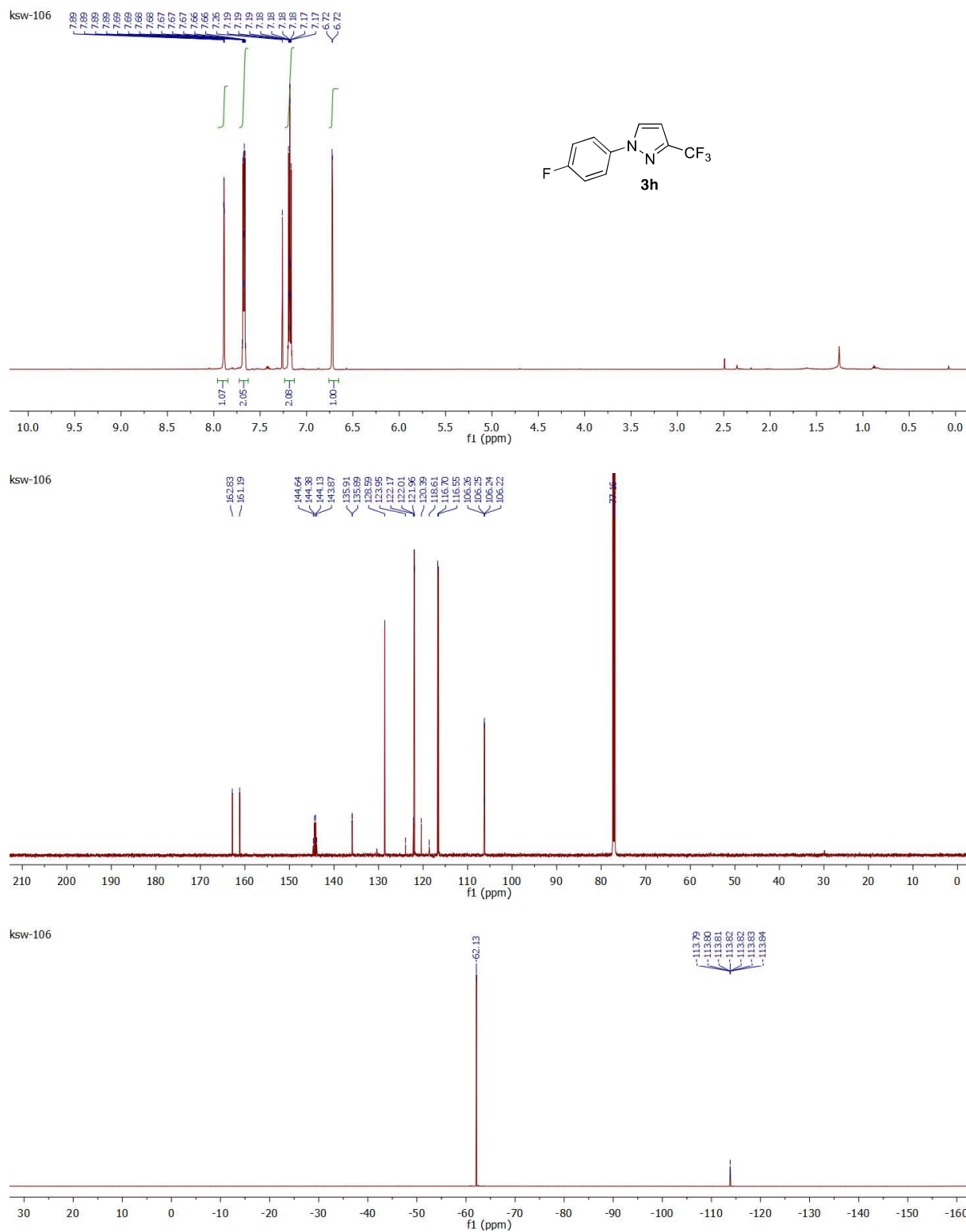


Fig S8. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **3h**.

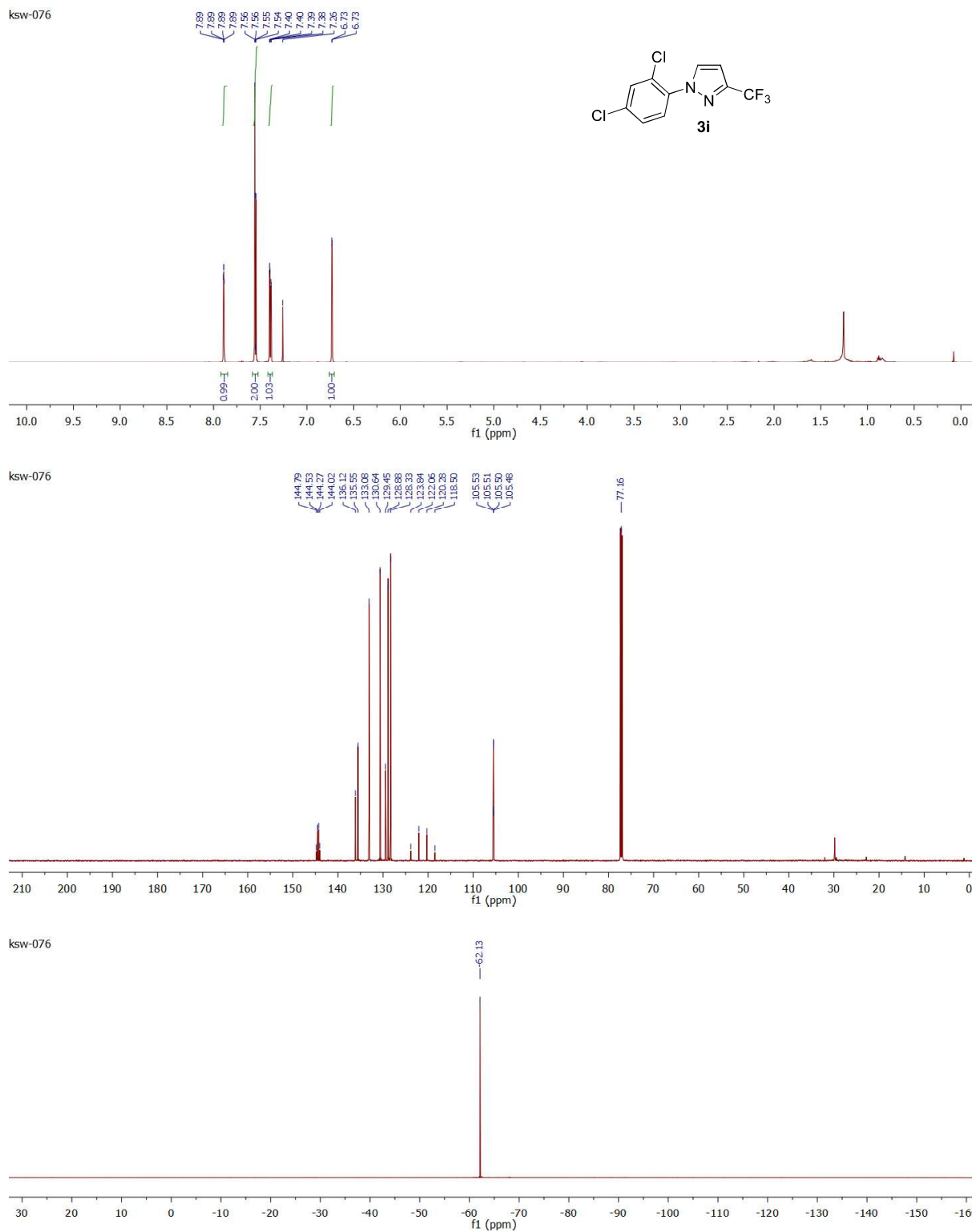


Fig S9. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **3i**.

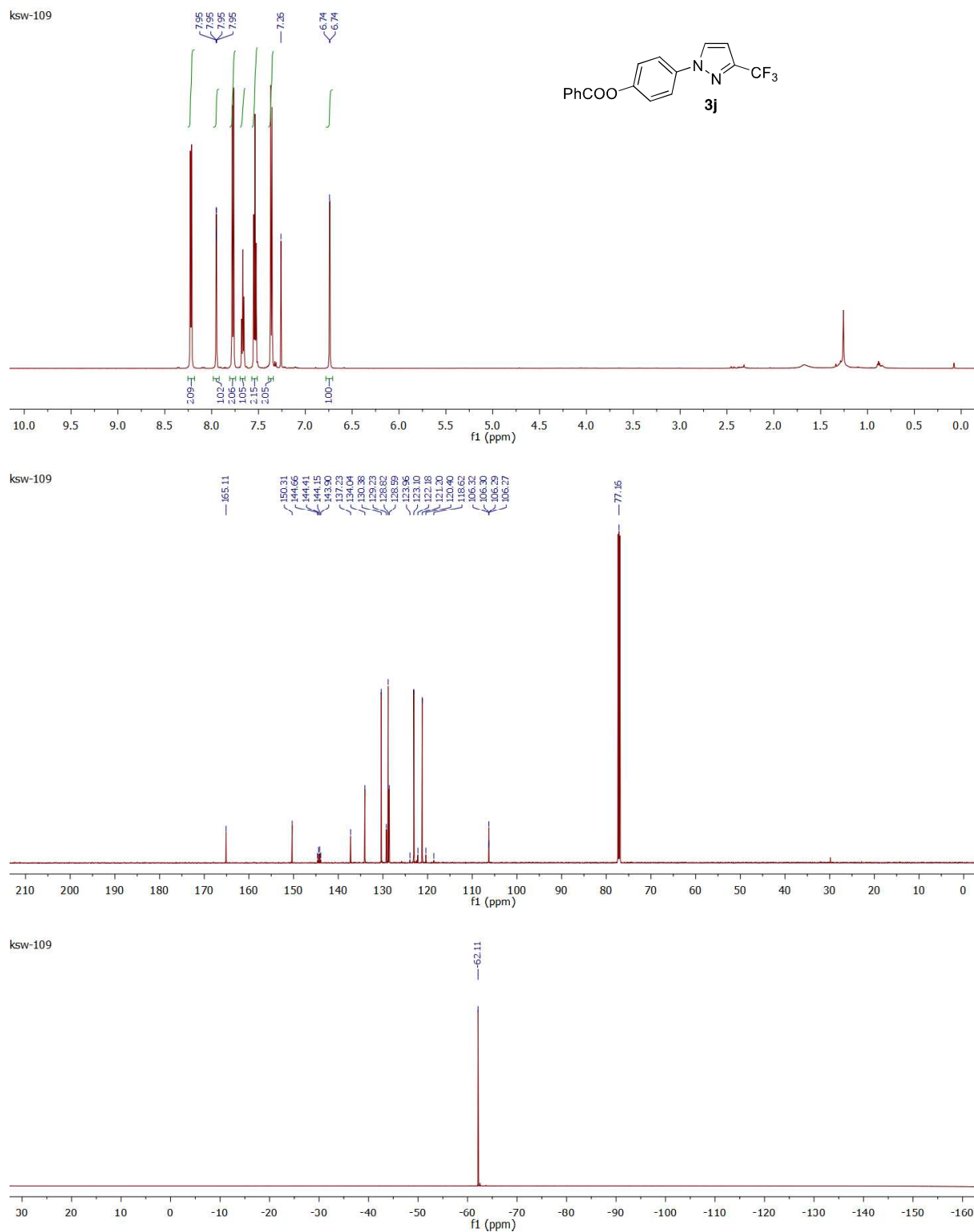


Fig S10. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **3j**.

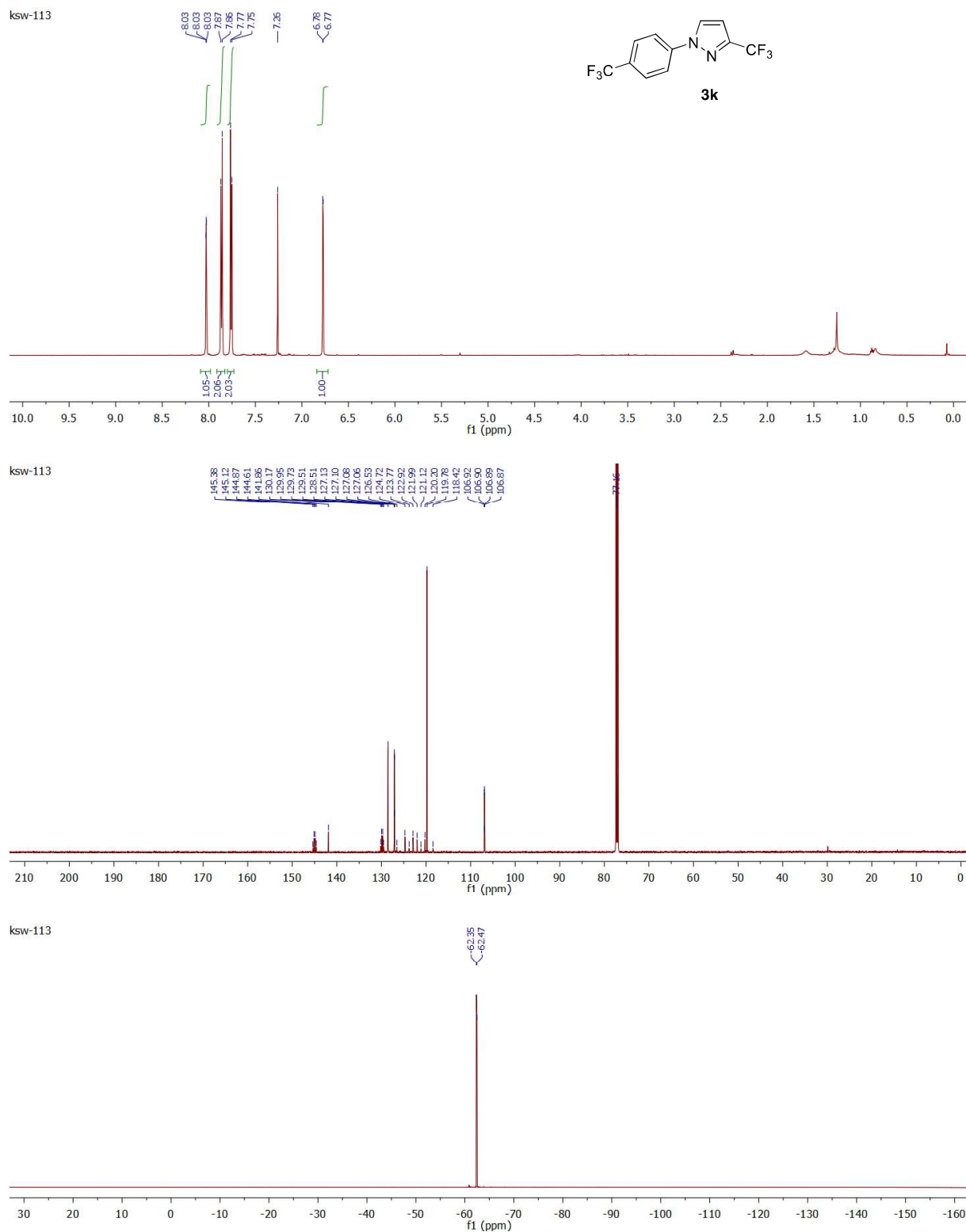


Fig S11. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **3k**.

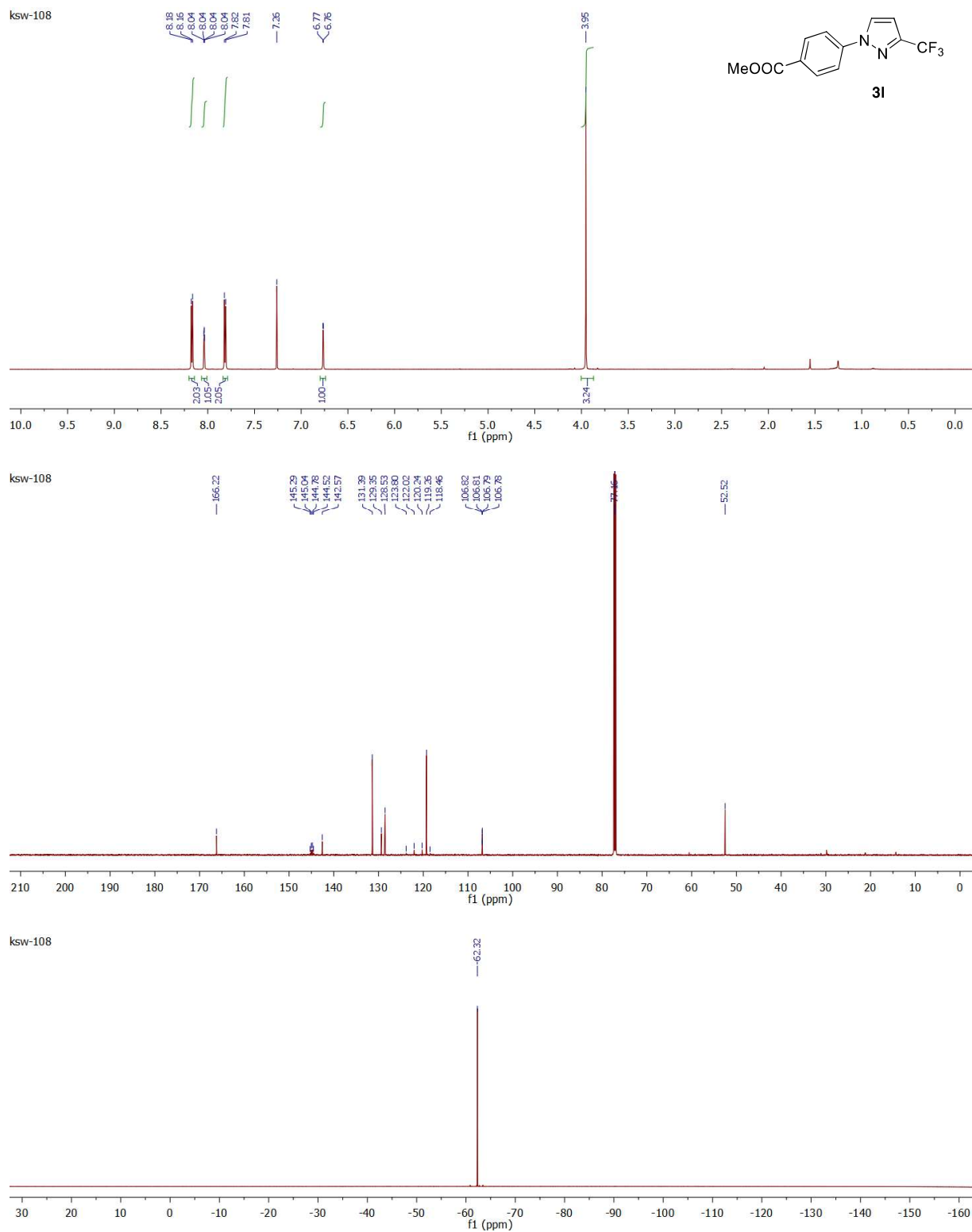


Fig S12. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **31**.

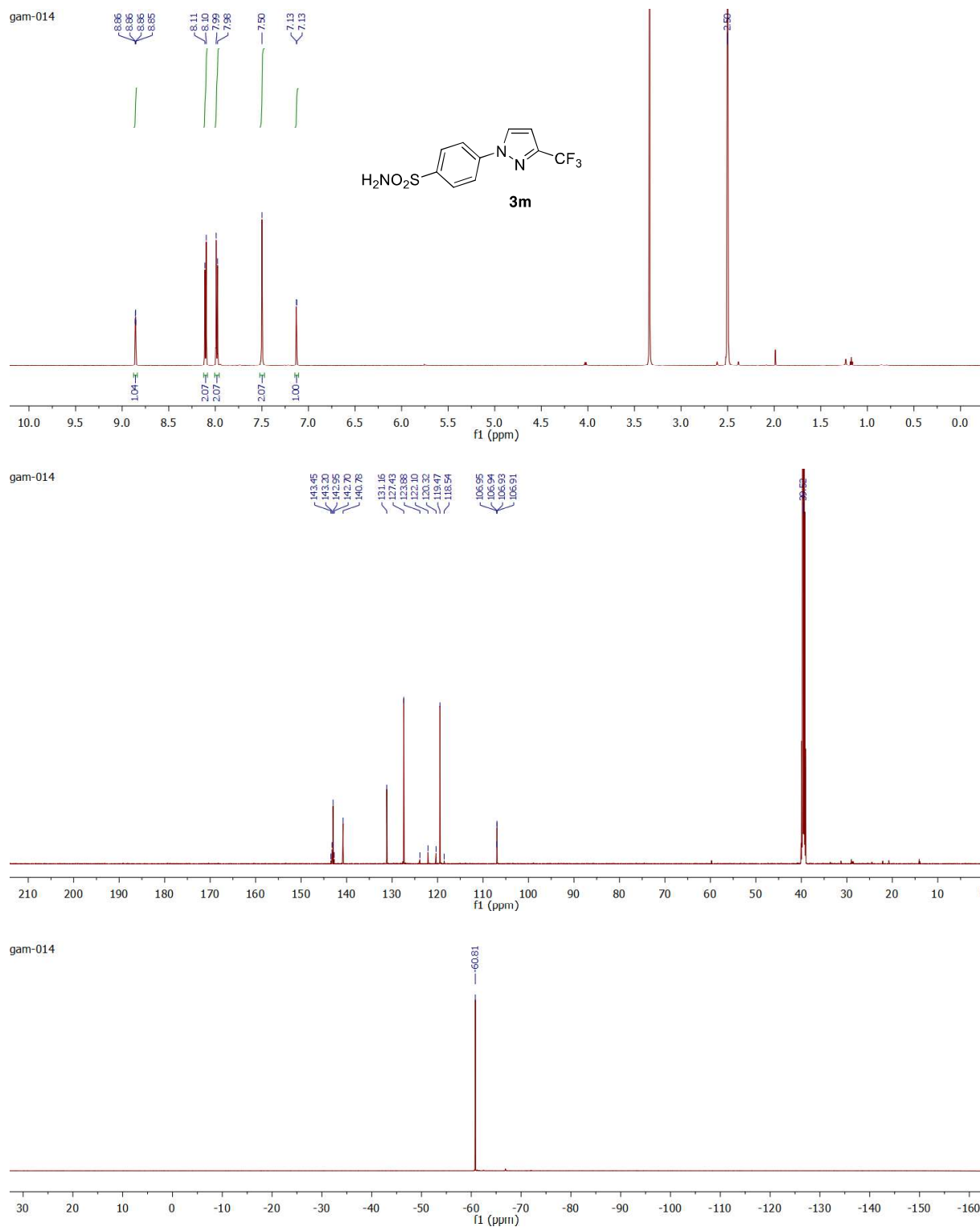


Fig S13. ¹H NMR (600 MHz), ¹³C NMR (151 MHz) and ¹⁹F NMR (565 MHz) spectra for compound **3m** (all taken in DMSO-*d*₆).

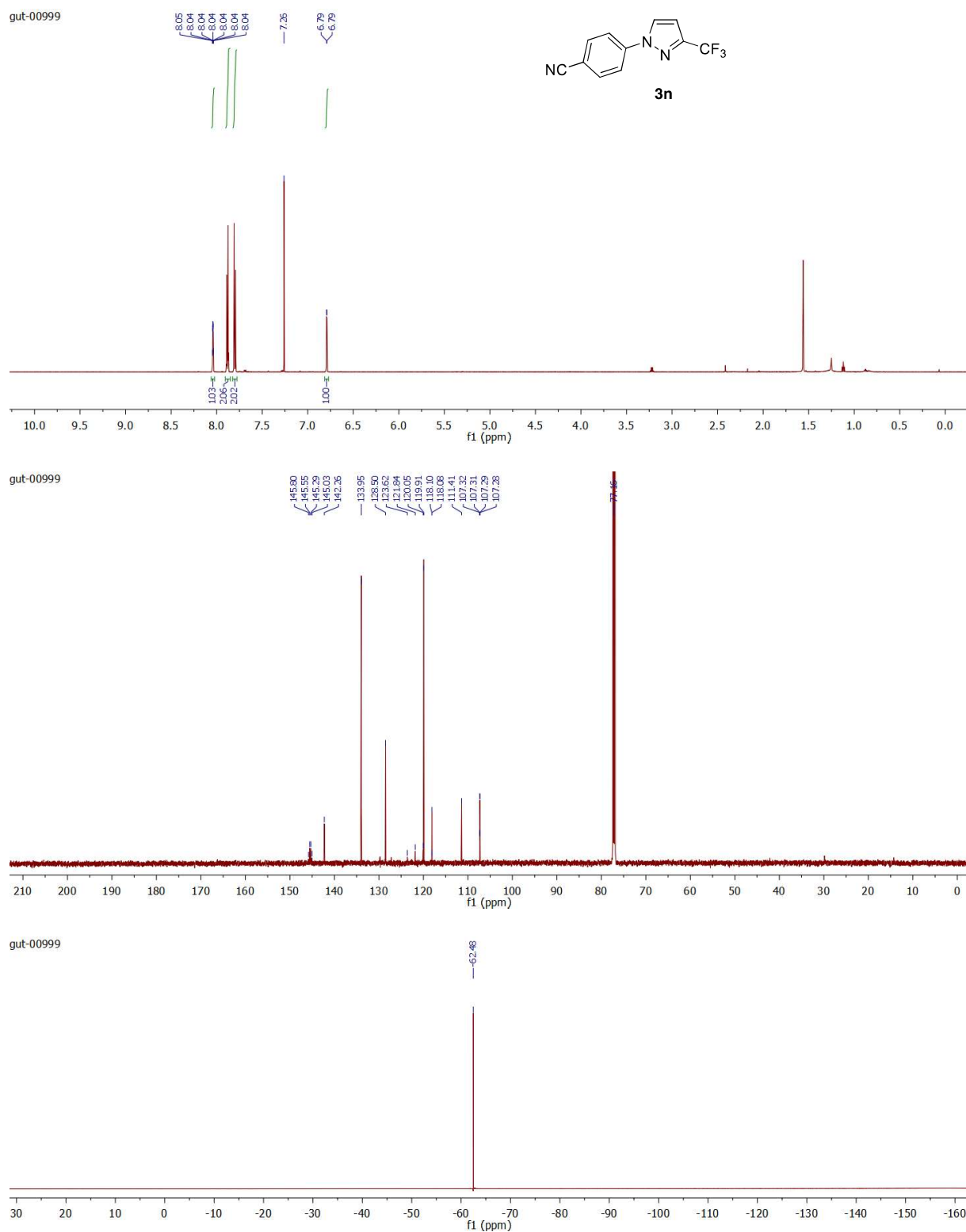


Fig S14. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **3n**.

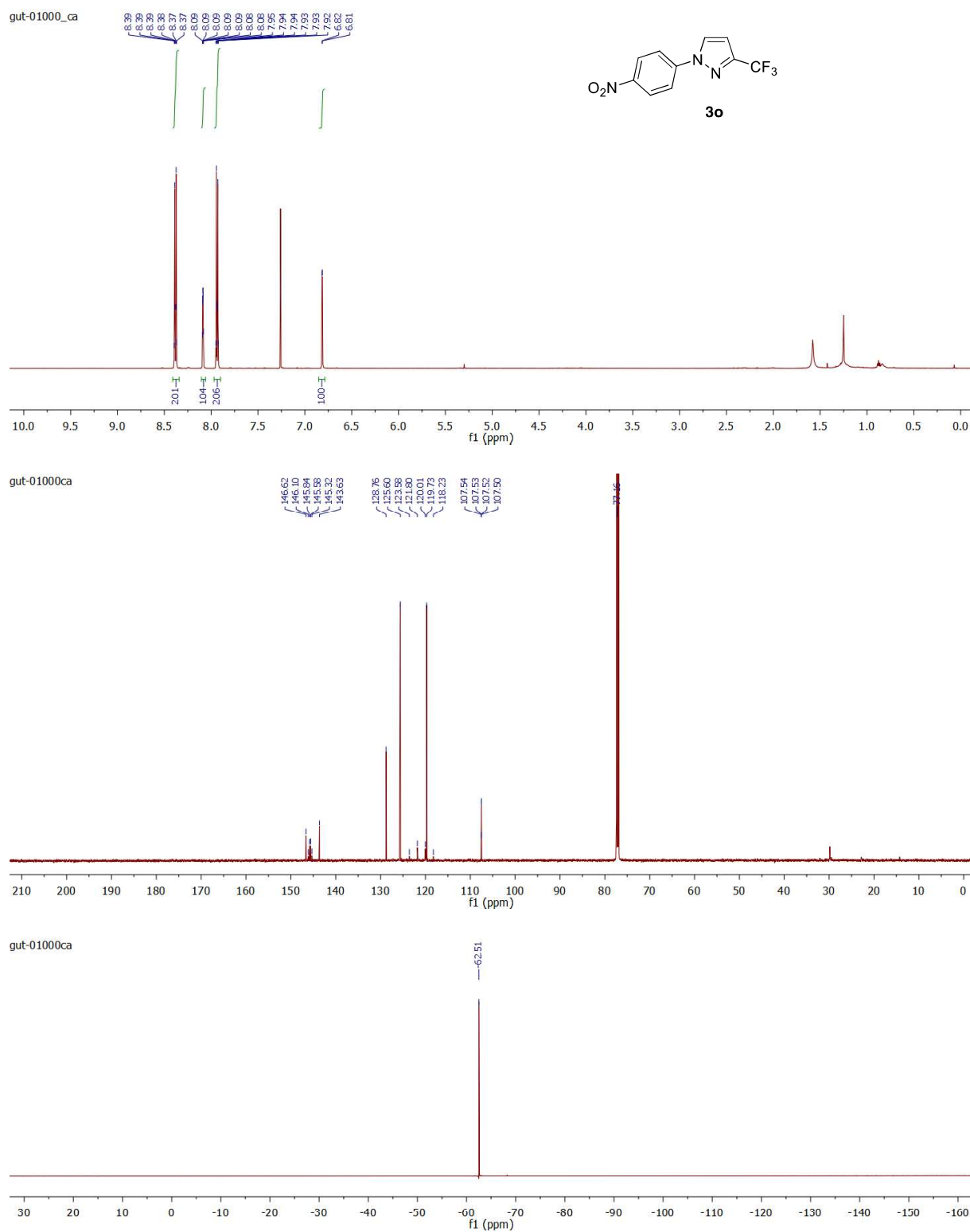


Fig S15. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **3o**.

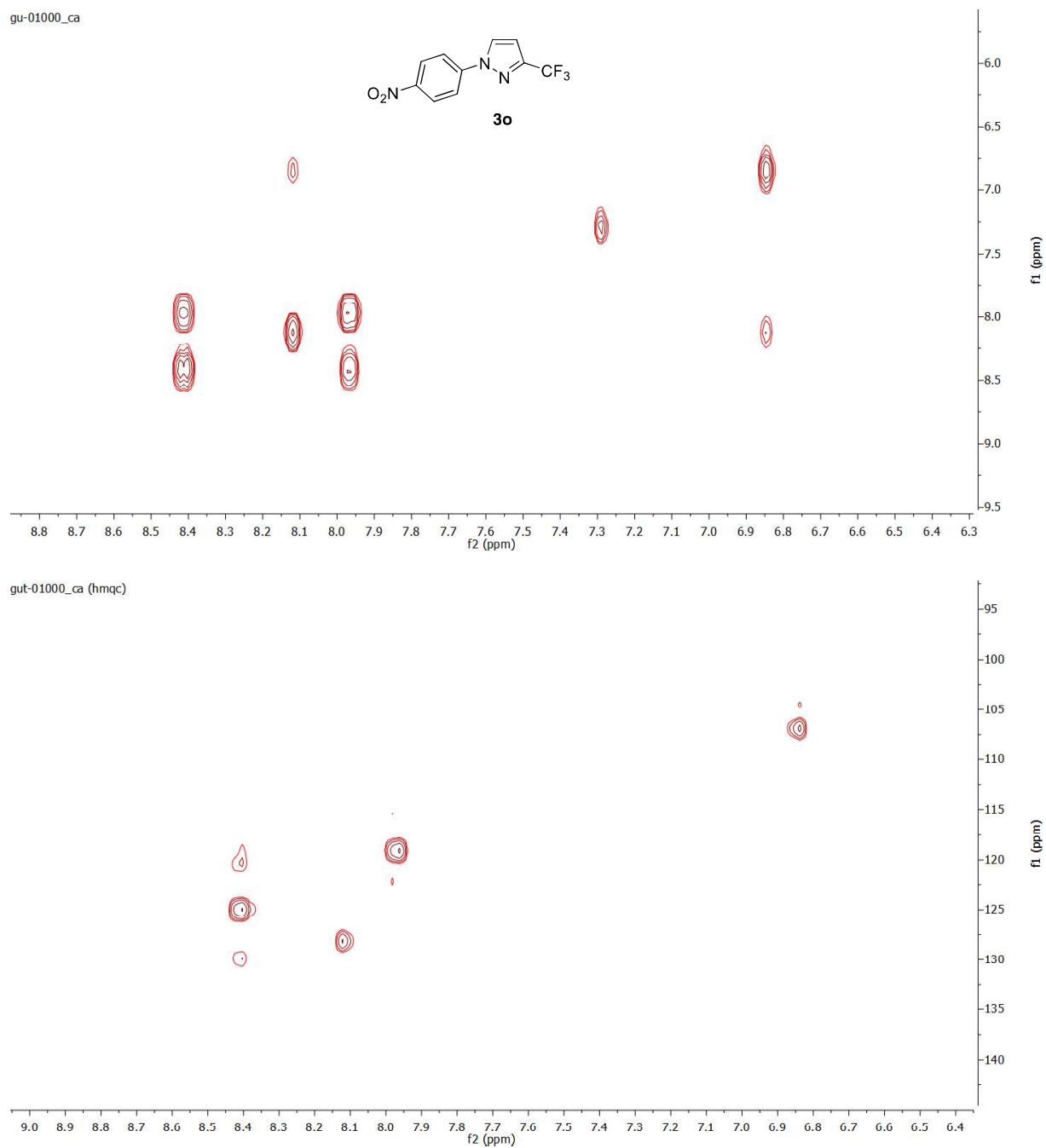


Fig S16. Diagnostic parts of 2D spectra (cosy, hmqc) for compound **3o**.

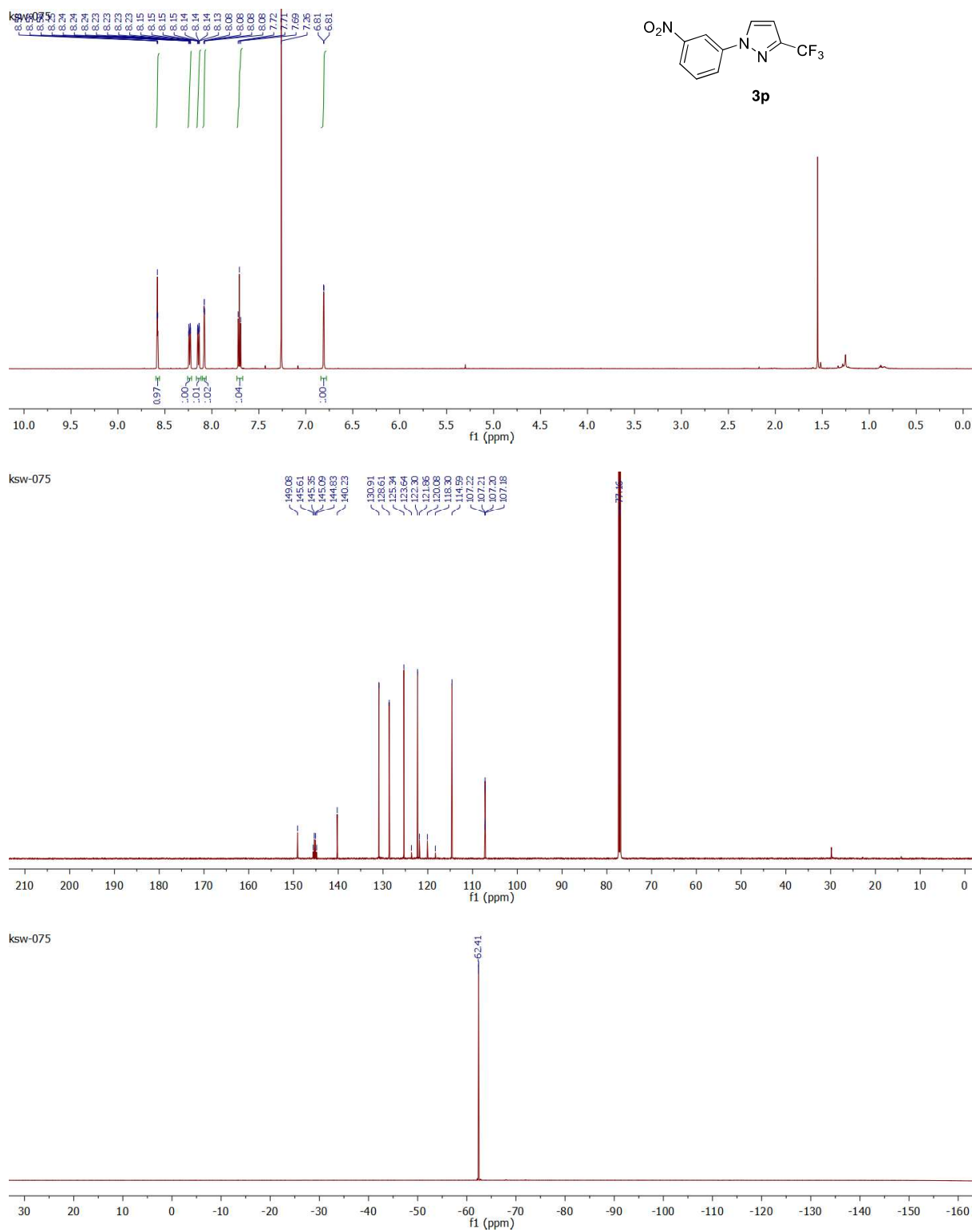


Fig S17. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **3p**.

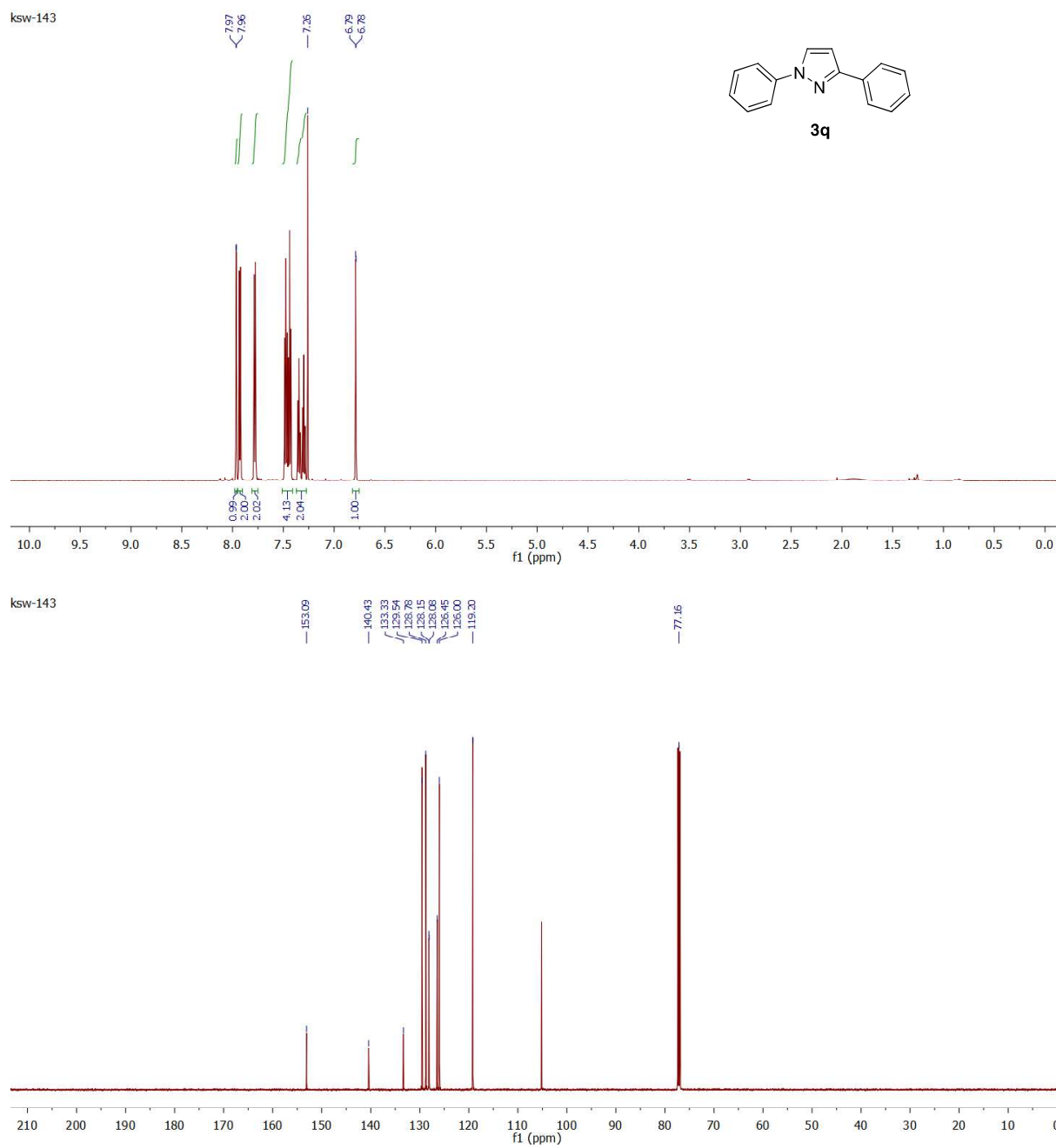


Fig S18. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) and ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) spectra for compound **3q**.

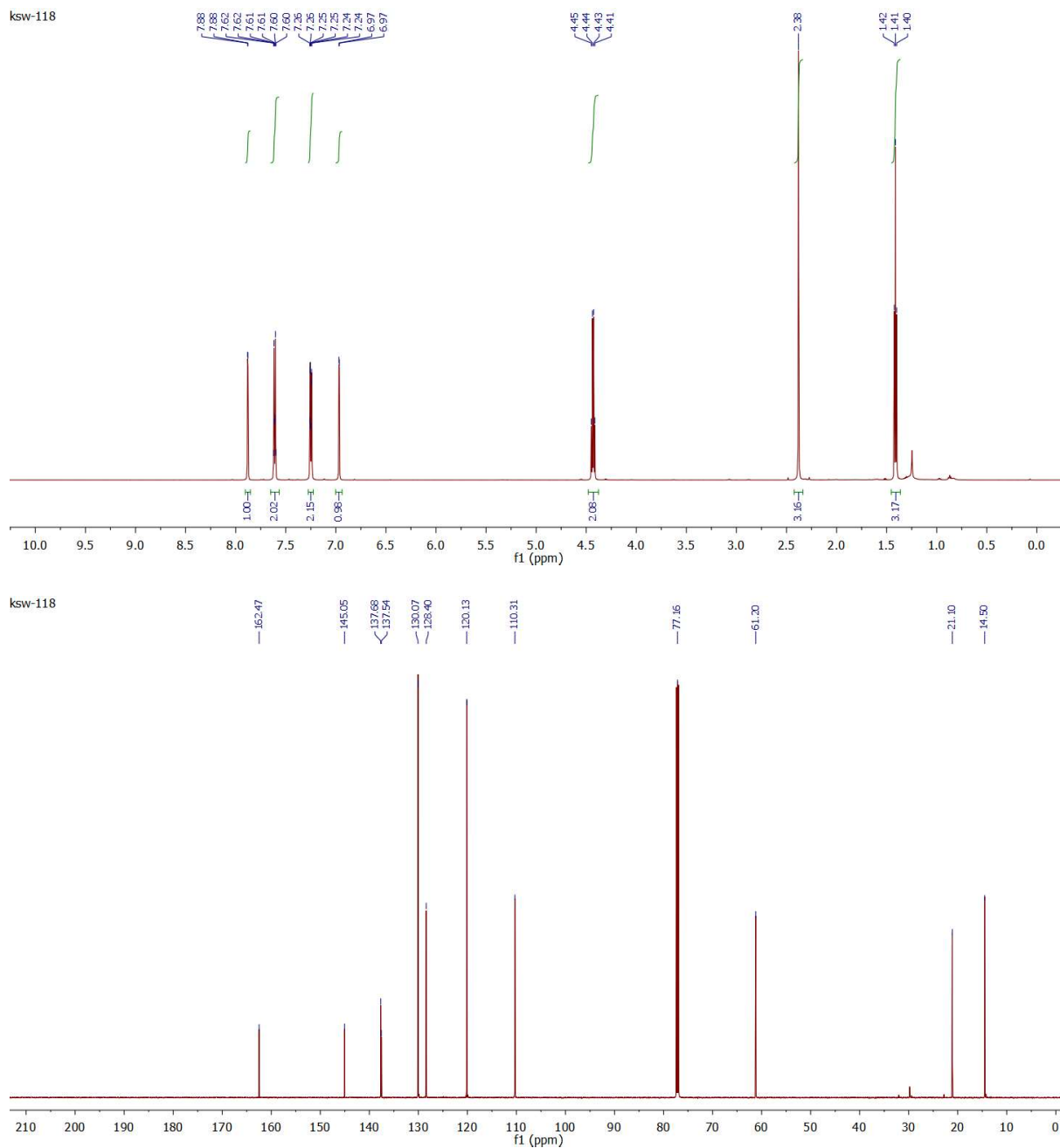
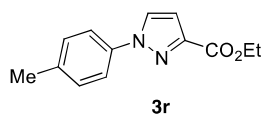


Fig S19. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) and ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) spectra for compound **3r**.

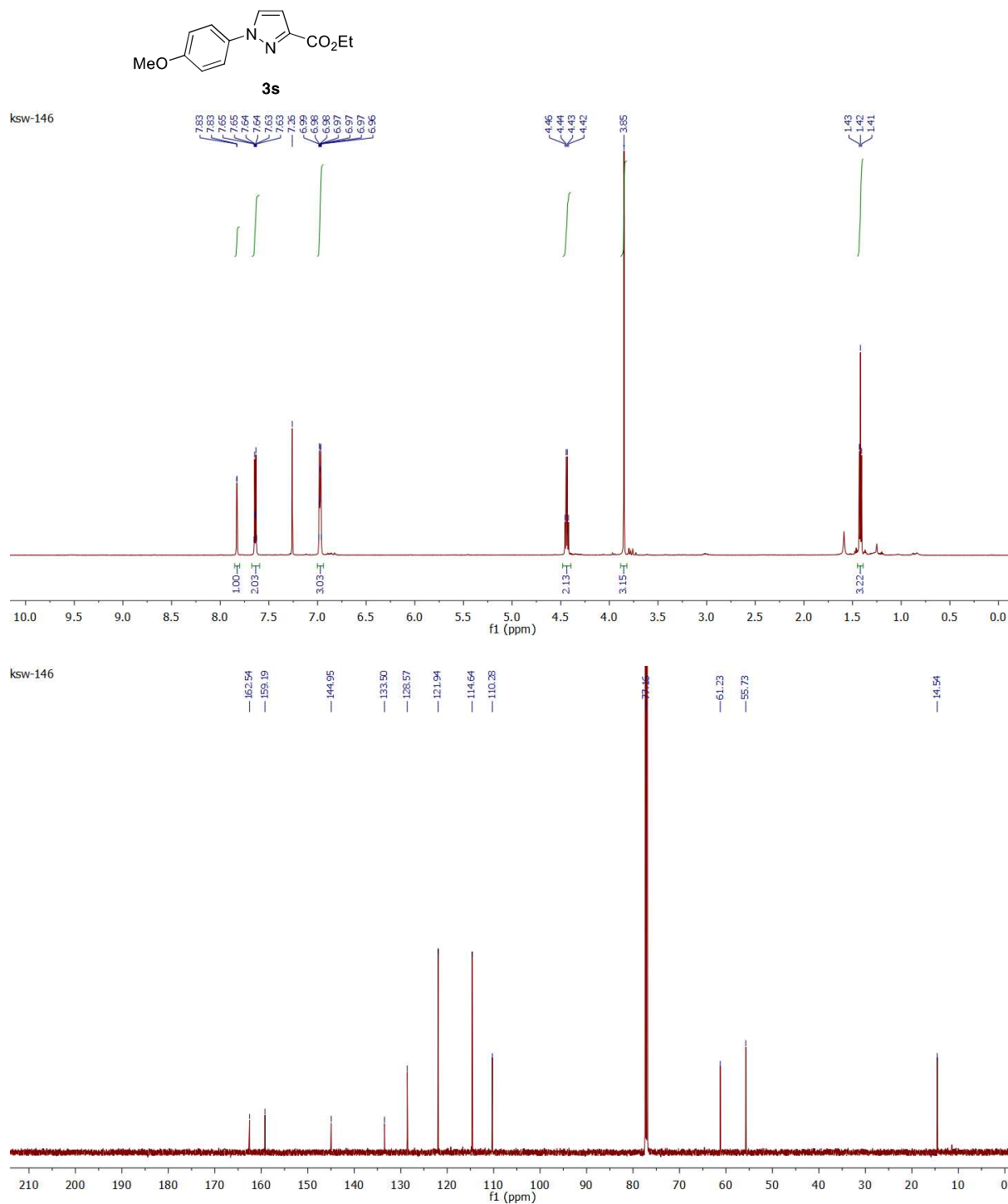


Fig S20. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) and ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) spectra for compound **3s**.

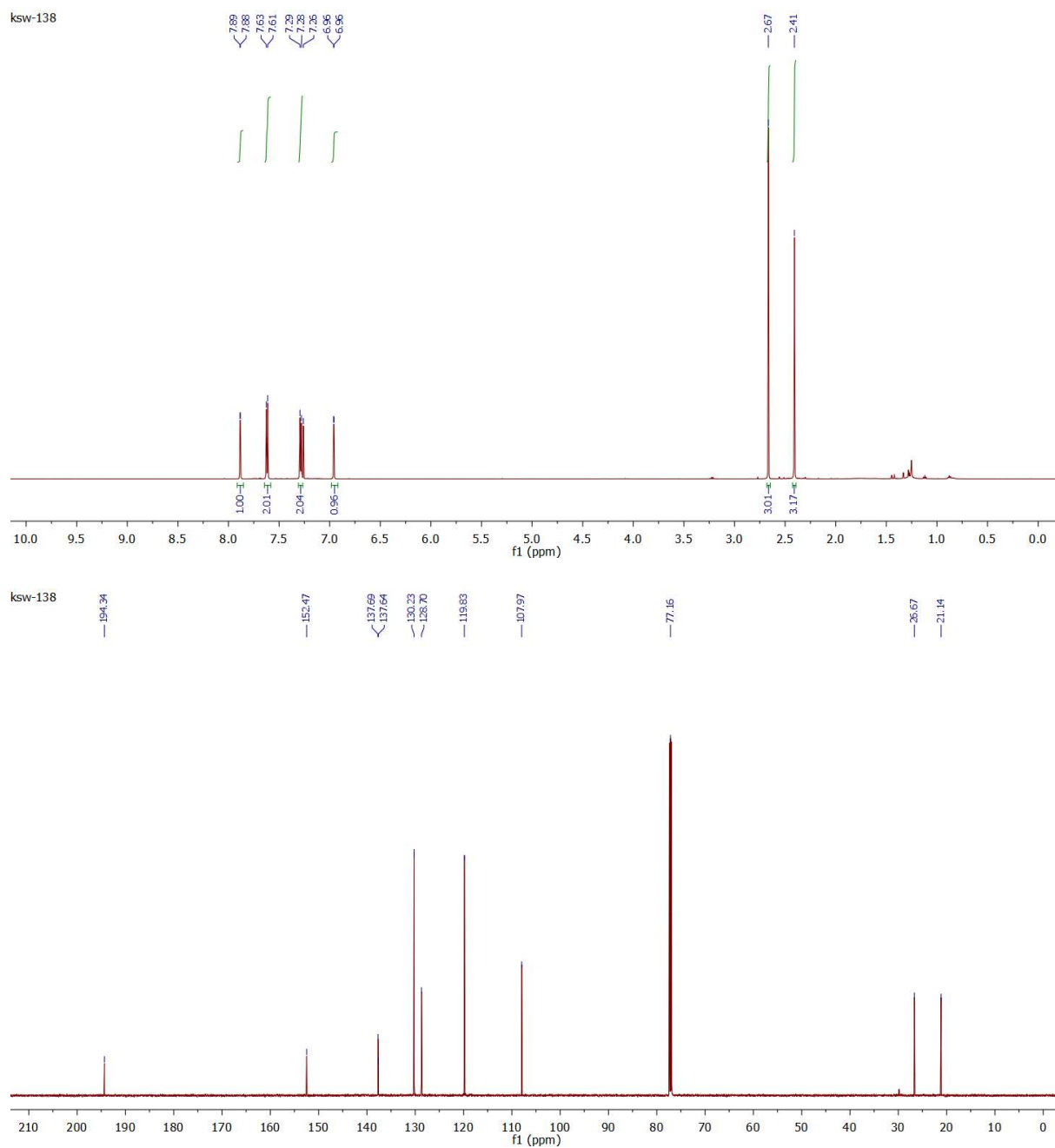
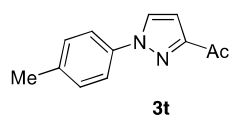


Fig S21. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) and ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) spectra for compound **3t**.

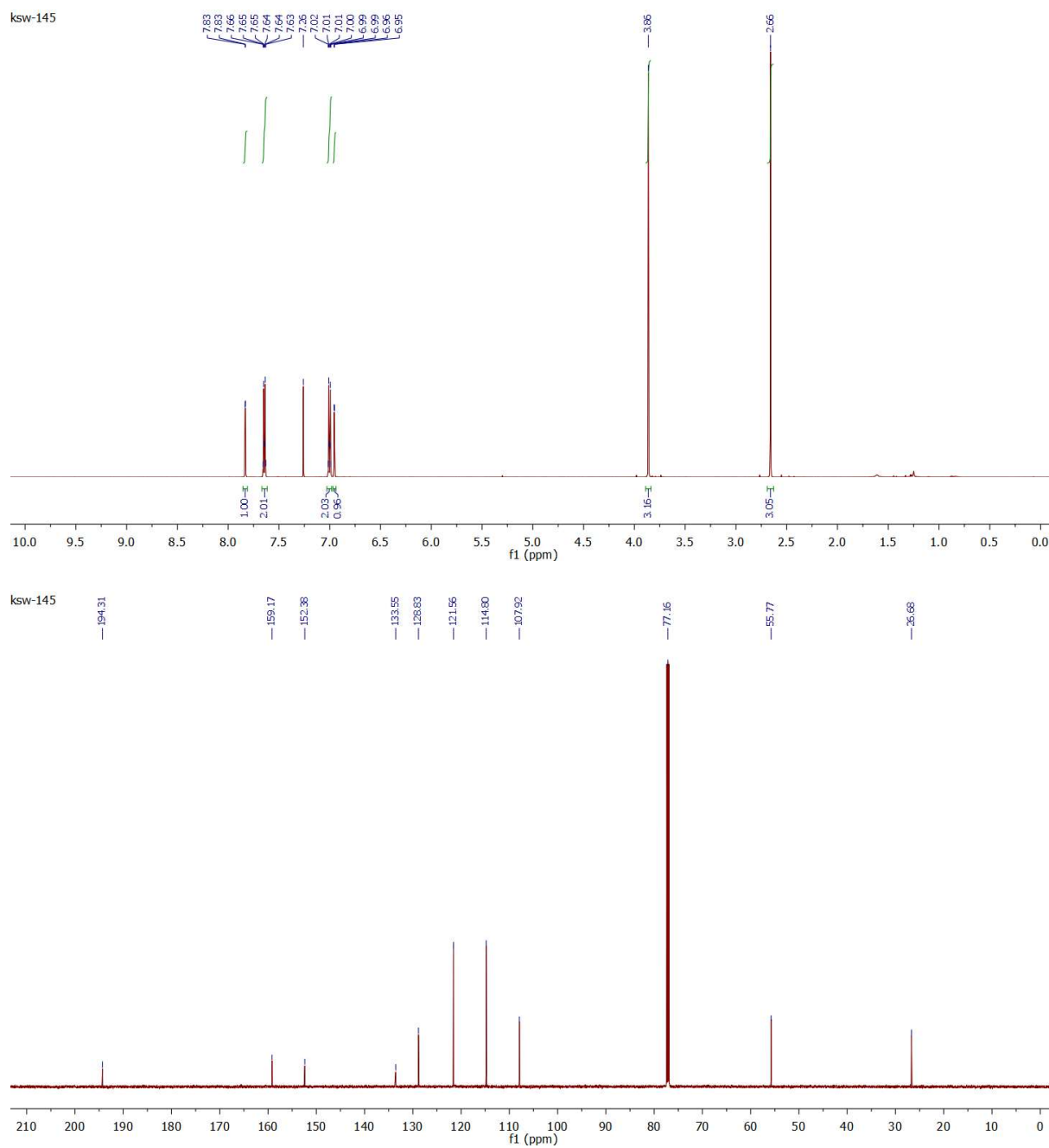
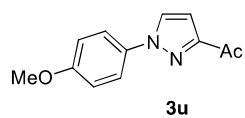


Fig S22. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) and ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) spectra for compound **3u**.

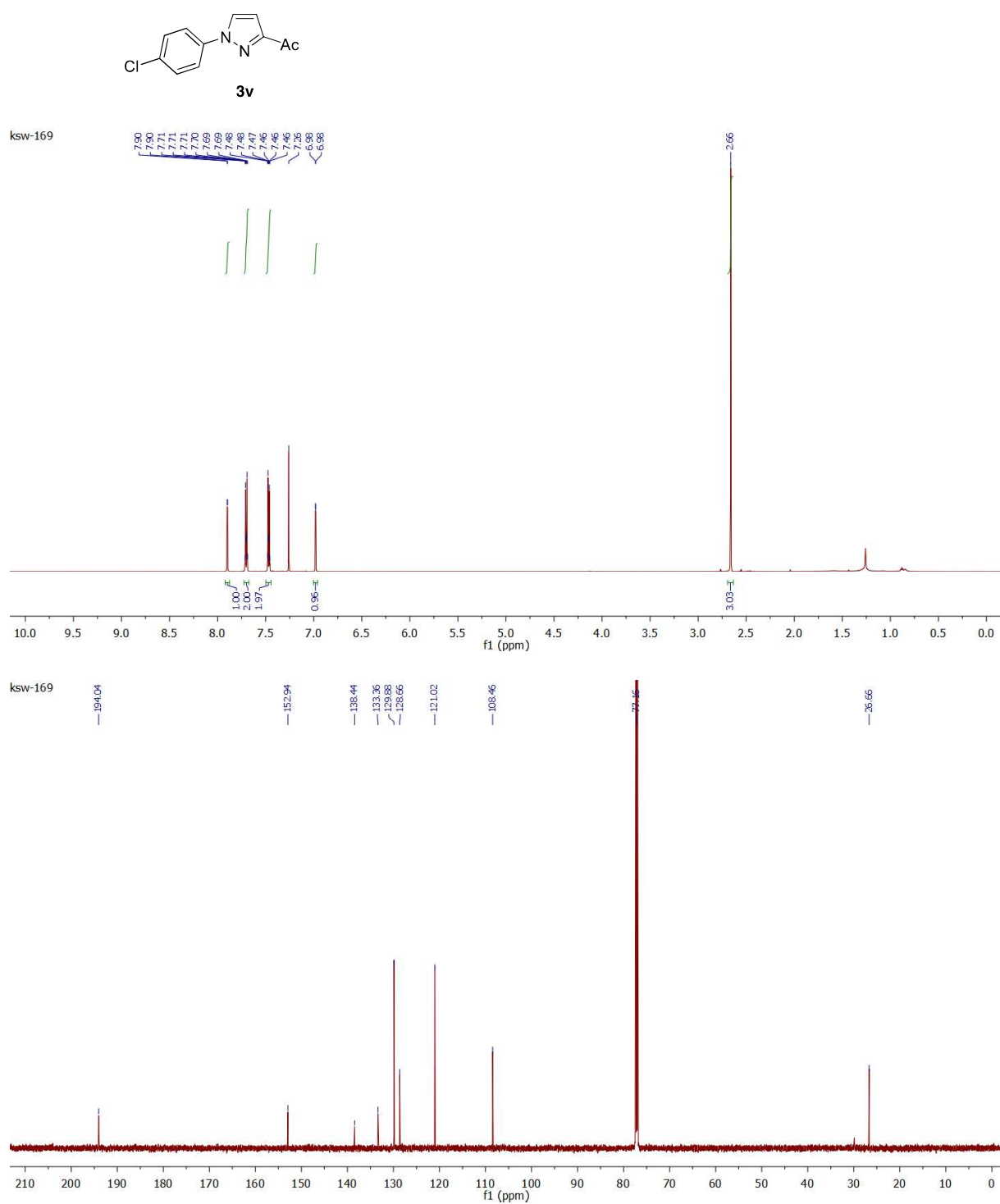


Fig S23. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) and ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) spectra for compound **3v**.

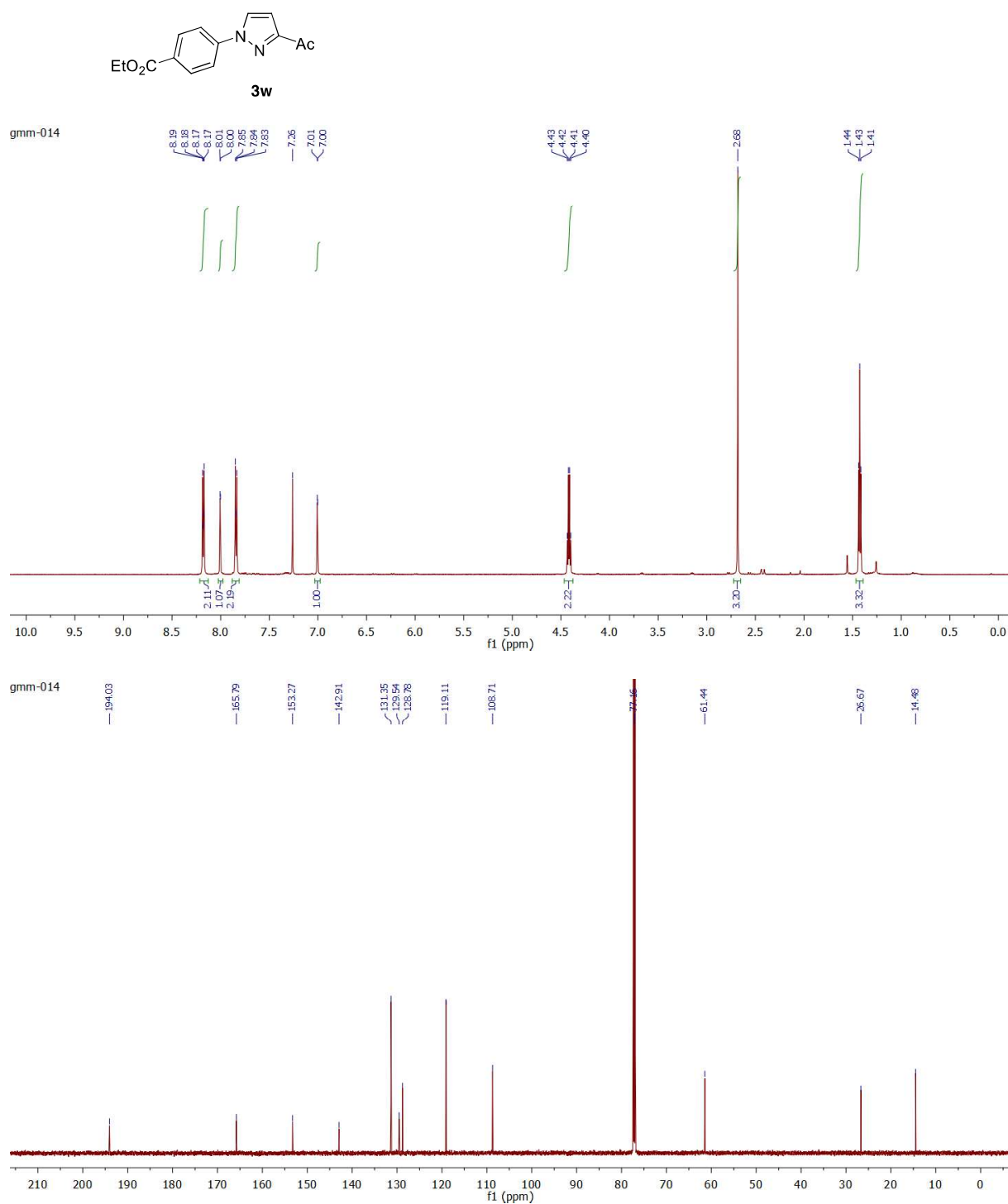


Fig S24. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) and ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) spectra for compound **3w**.

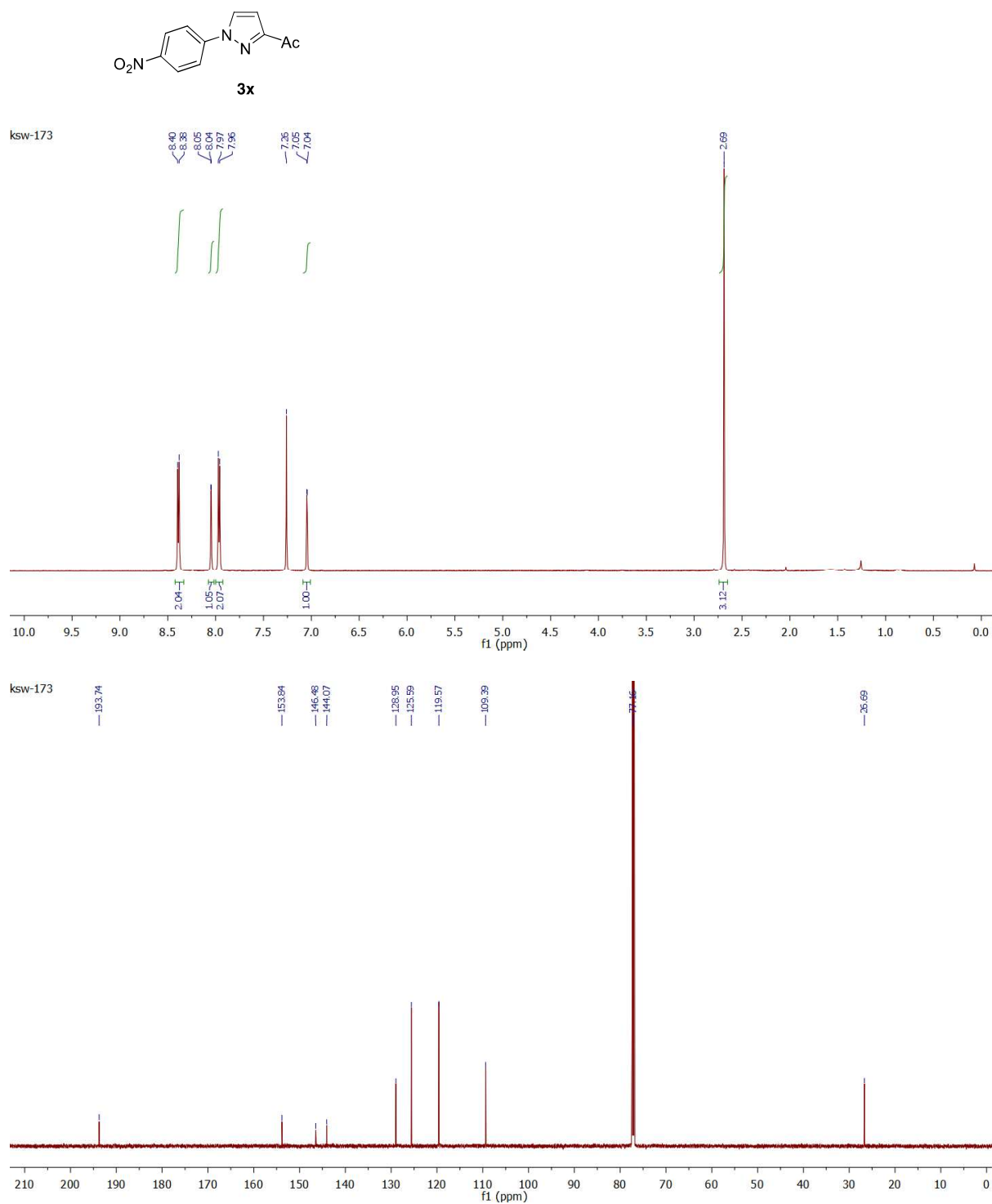


Fig S25. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) and ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) spectra for compound **3x**.

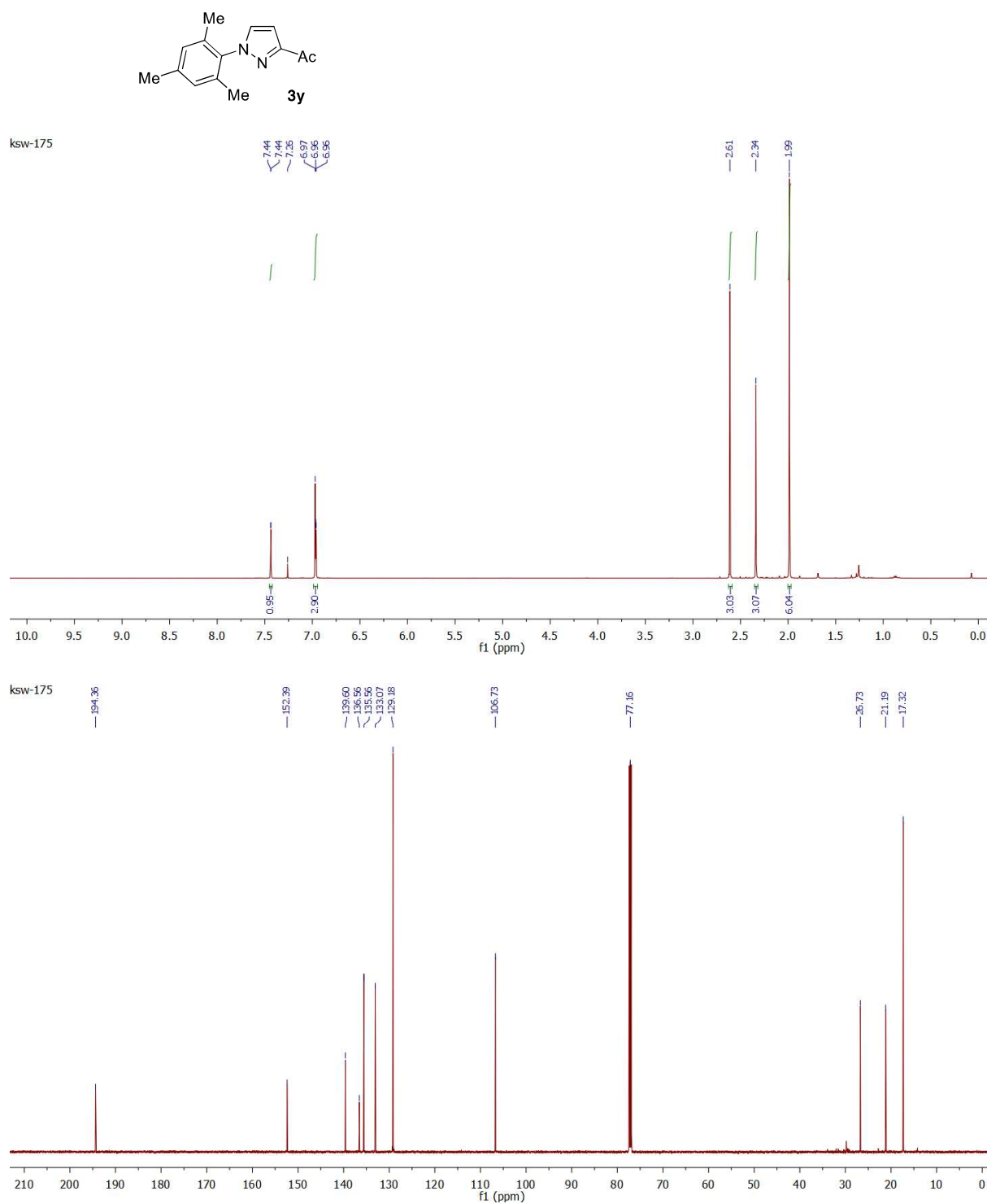


Fig S26. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) and ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) spectra for compound **3y**.

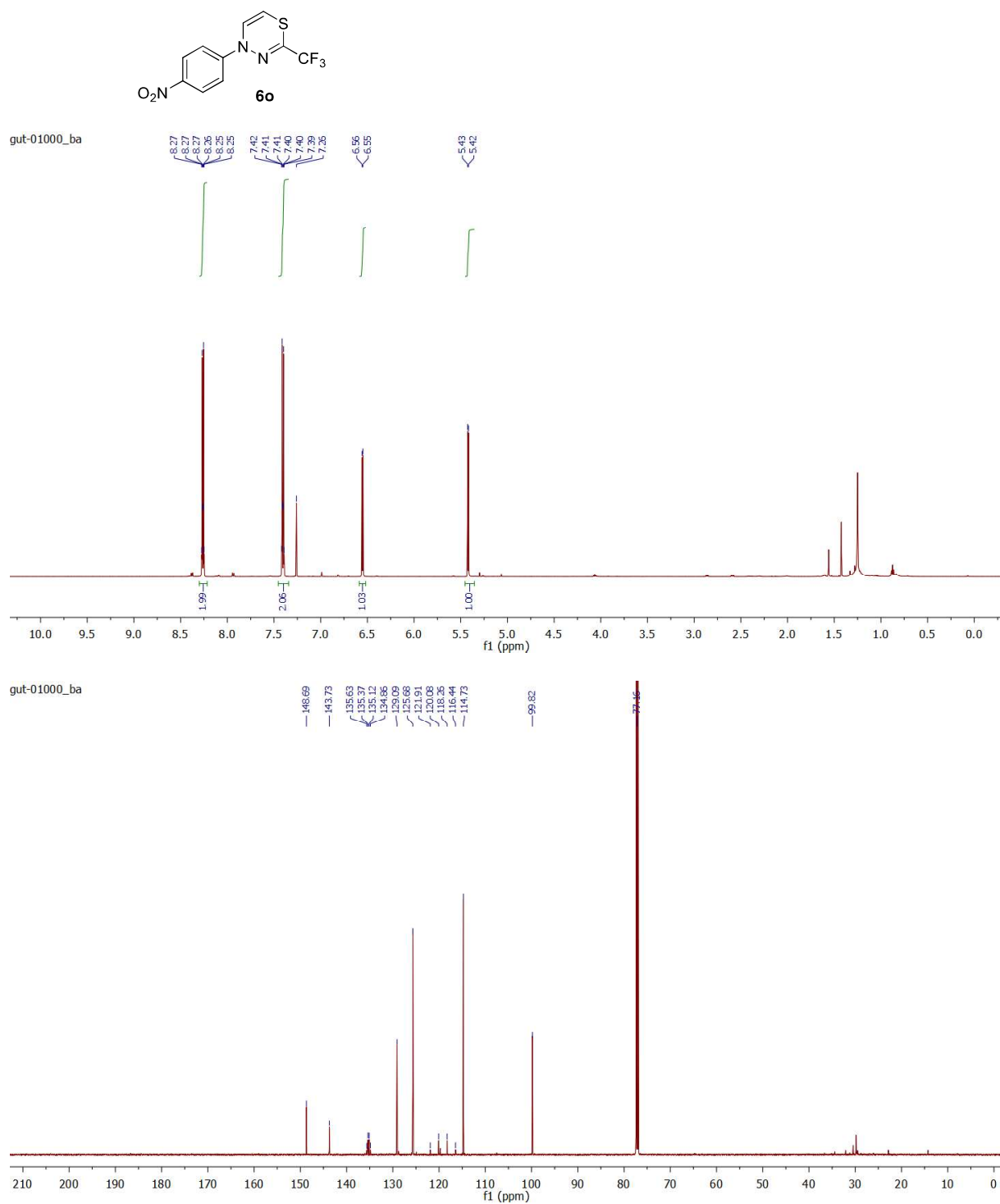


Fig S27. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) and ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) spectra for compound **6o**.

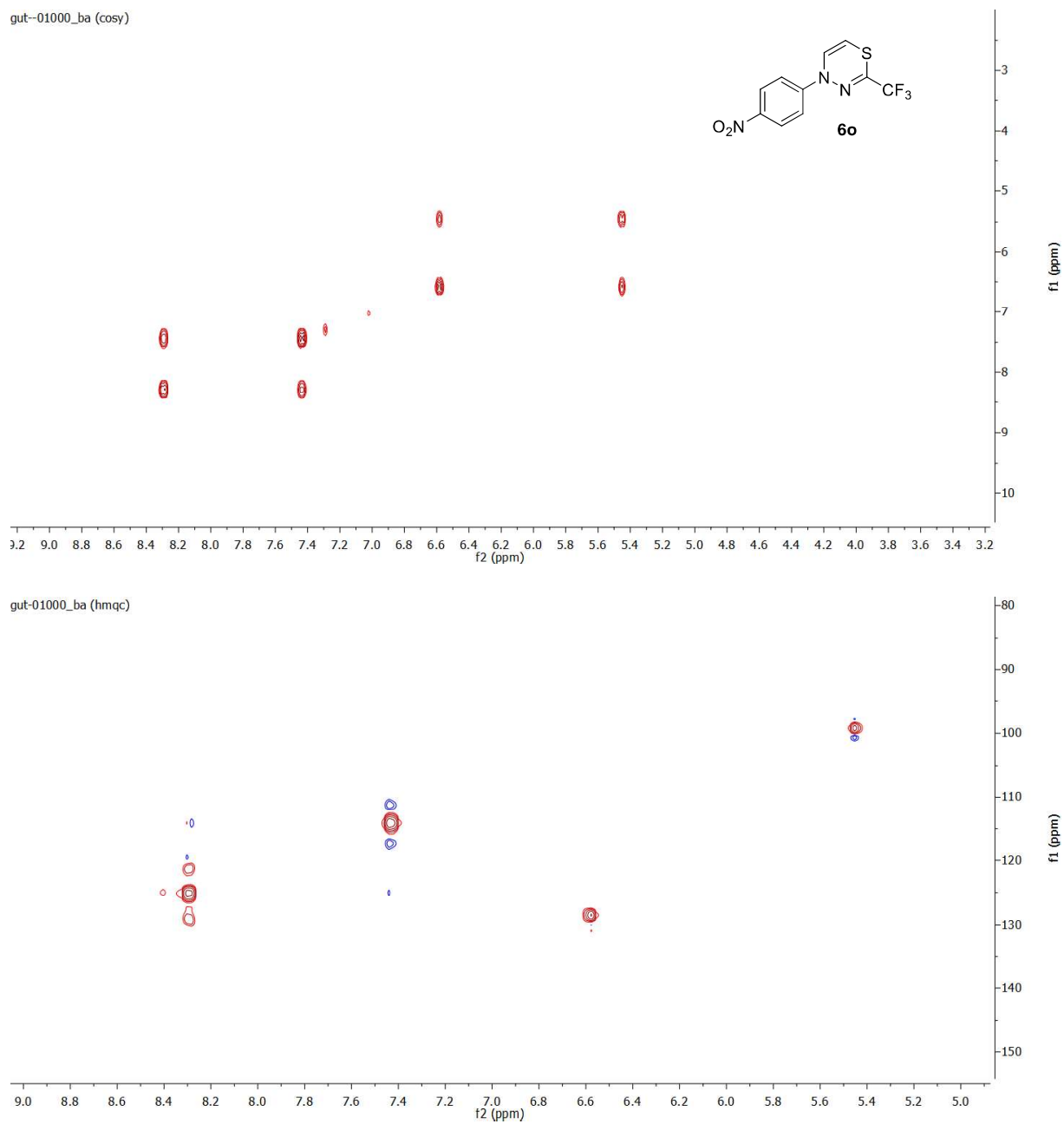


Fig S28. Diagnostic parts of 2D spectra (cosy, hmqc) for compound **6o**.

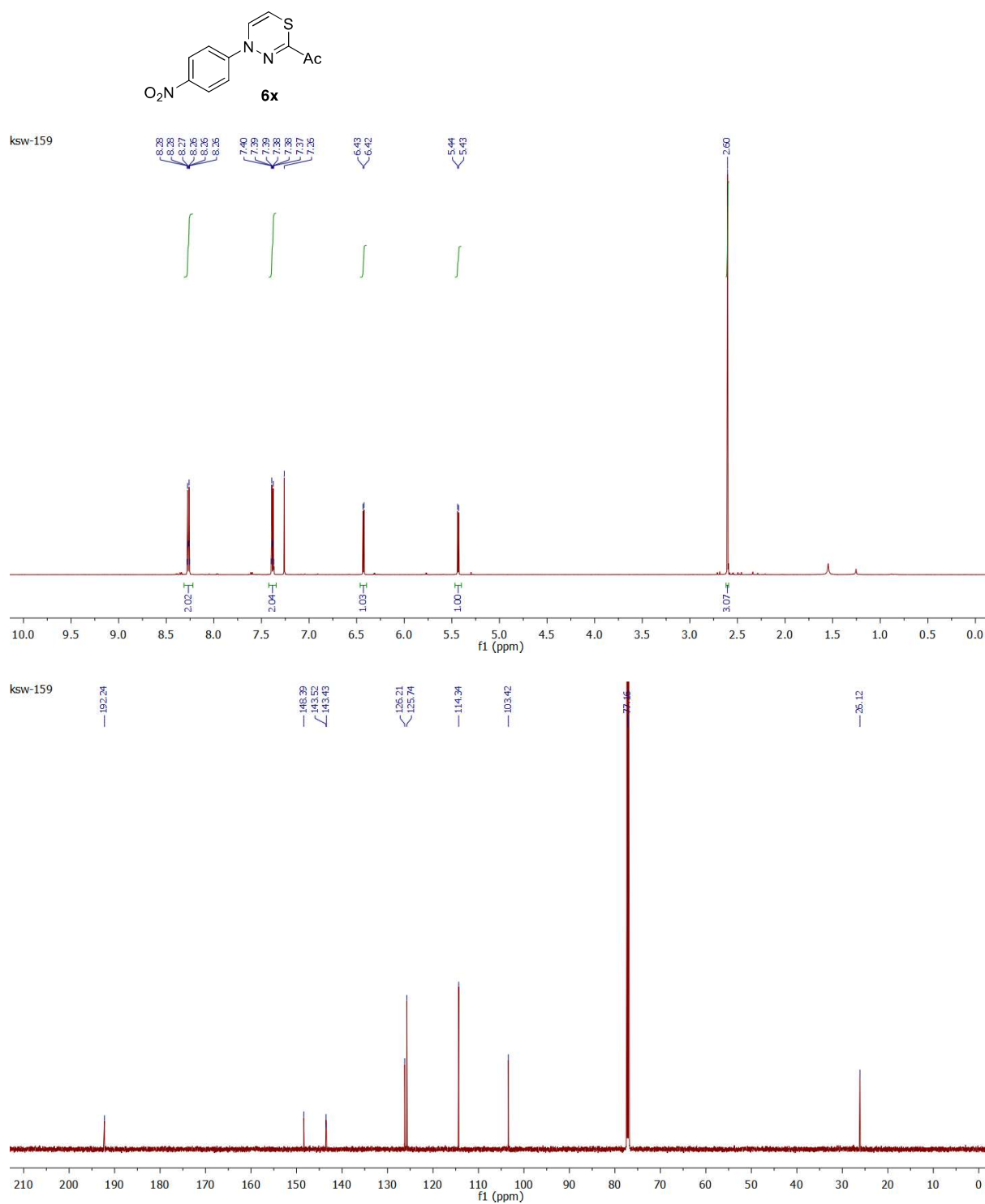


Fig S29. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) and ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) spectra for compound **6x**.

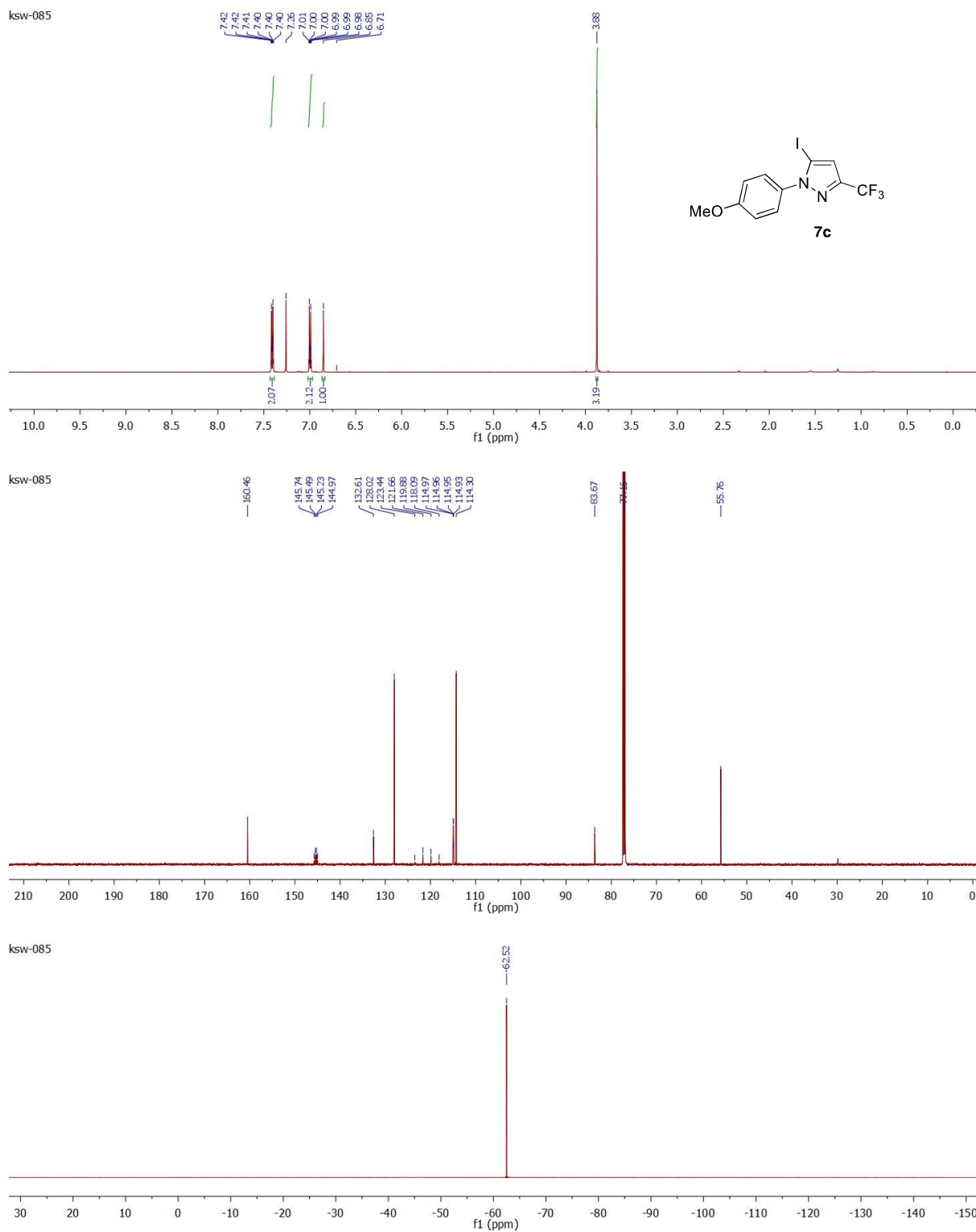


Fig S30. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **7c**.

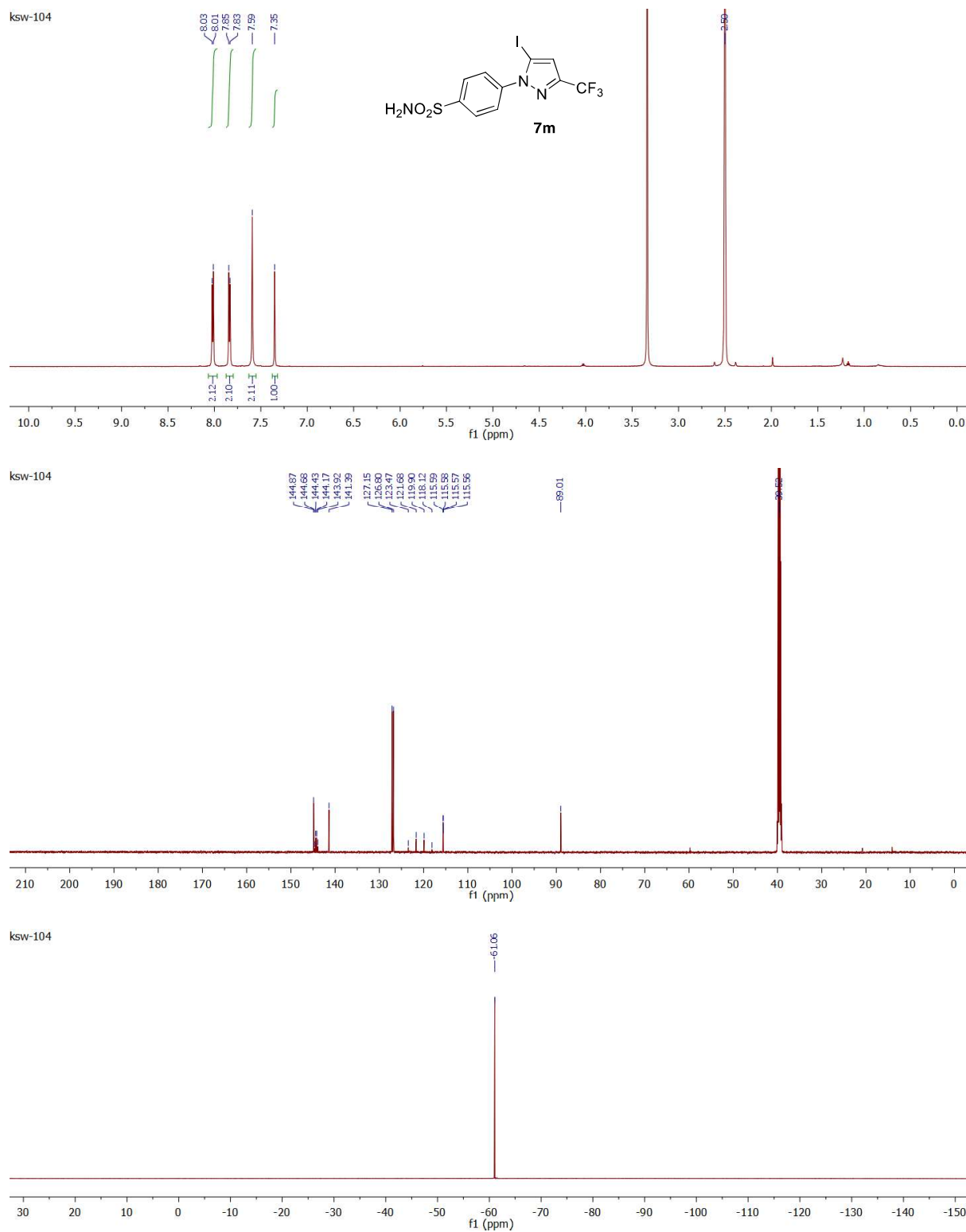


Fig S31. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) and ¹⁹F NMR (565 MHz, DMSO-*d*₆) spectra for compound **7m**.

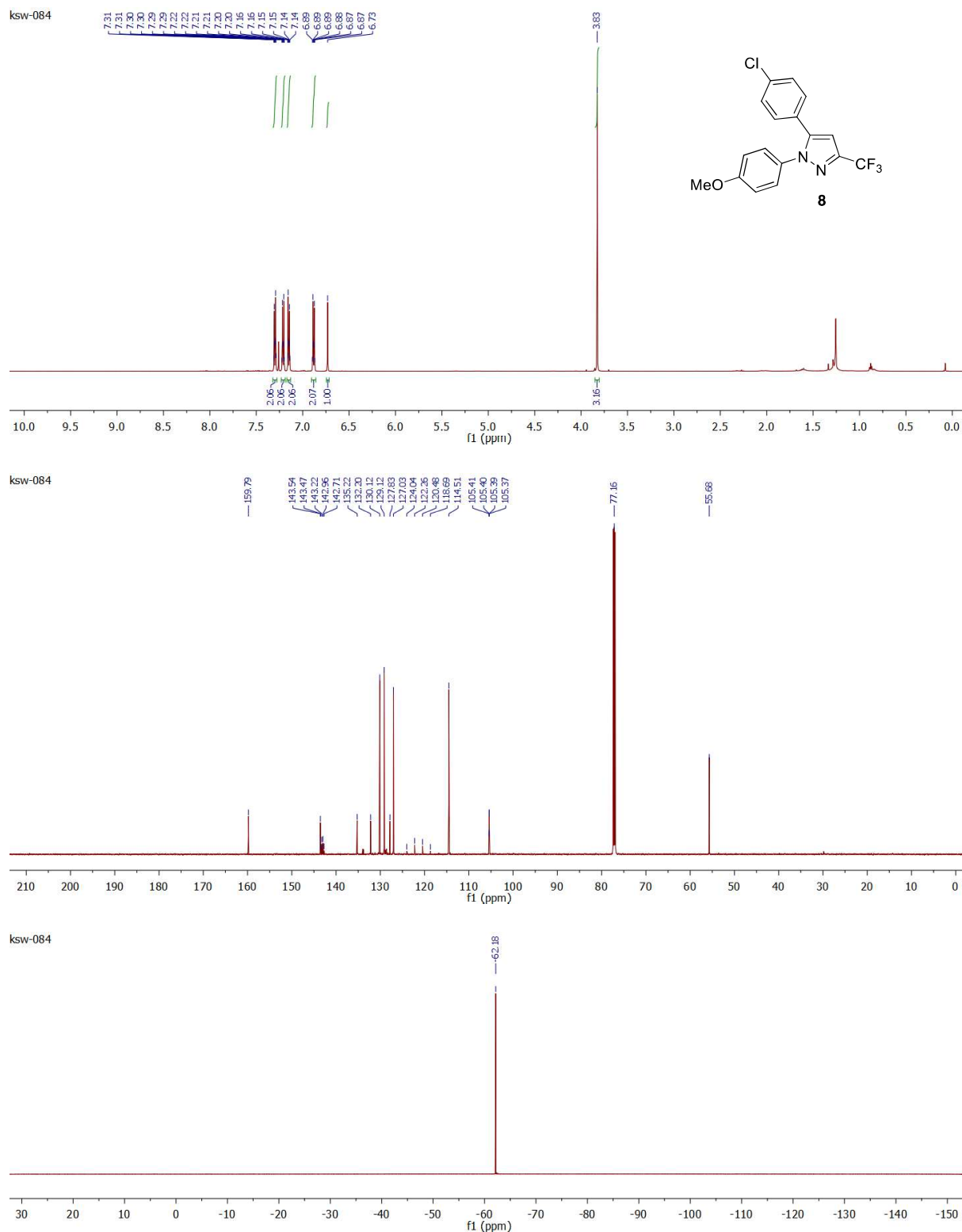


Fig S32. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **8** (SC-560).

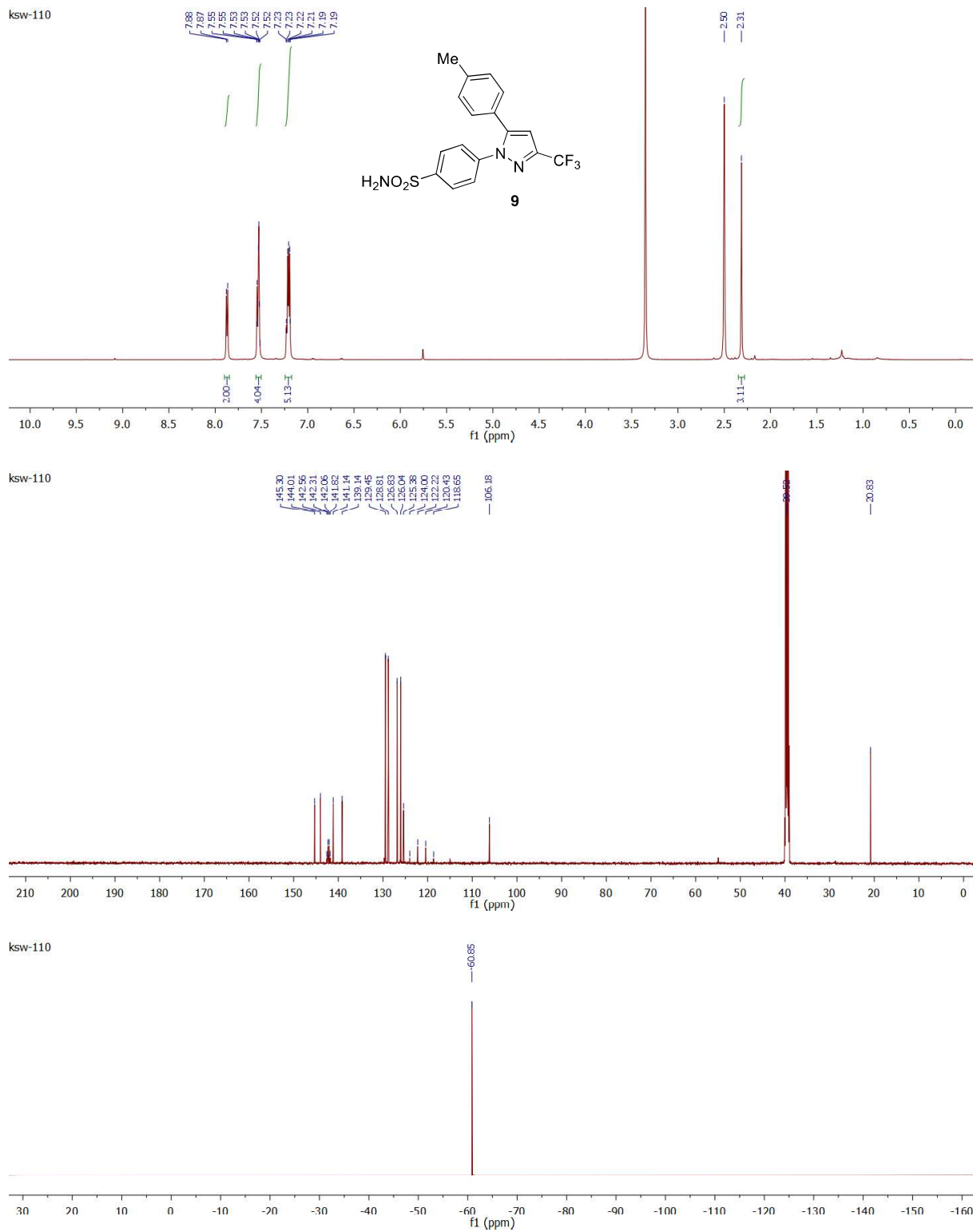


Fig S33. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) and ¹⁹F NMR (565 MHz, DMSO-*d*₆) spectra for compound **9** (celecoxib).

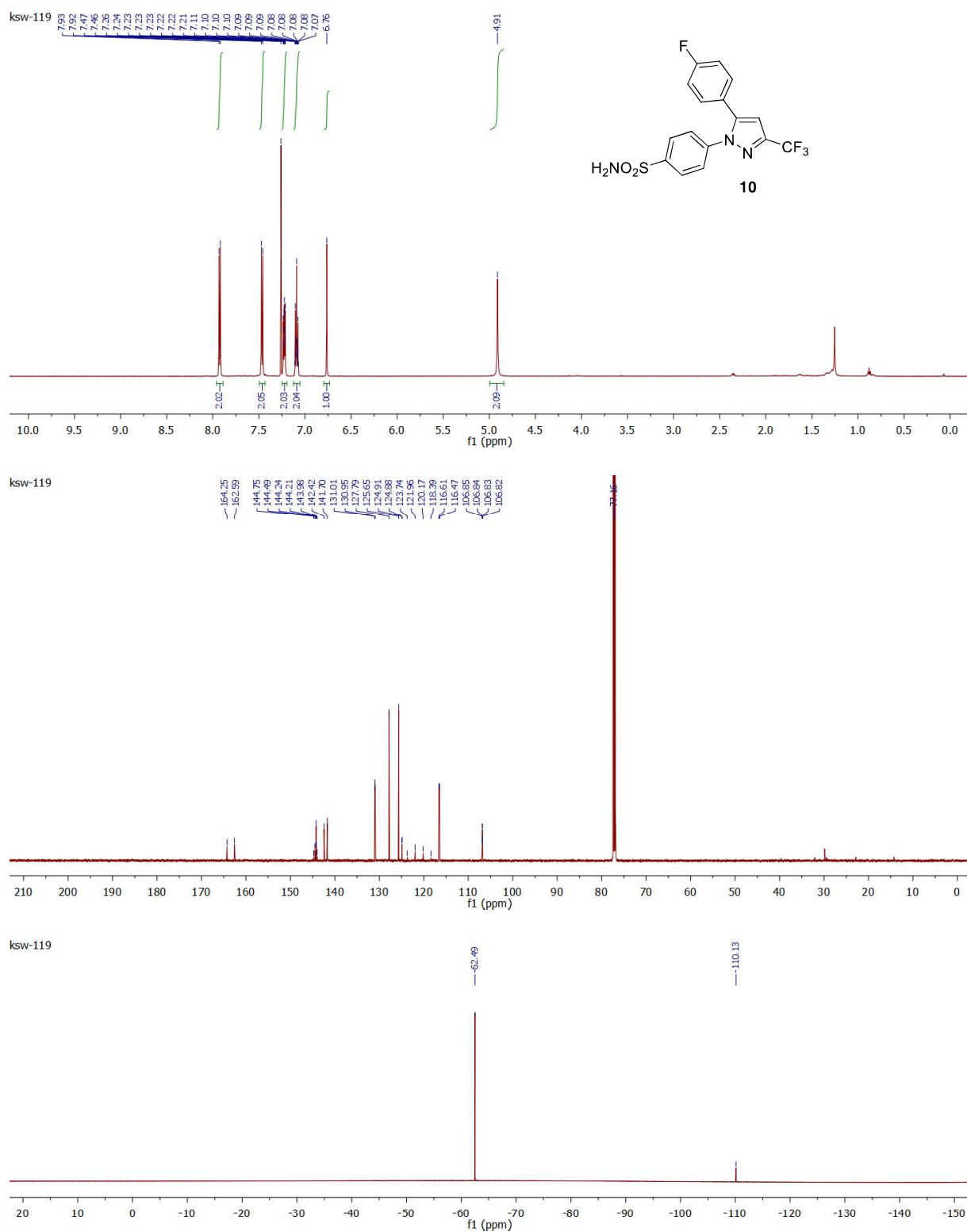


Fig S34. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for **10** (mavacoxib).

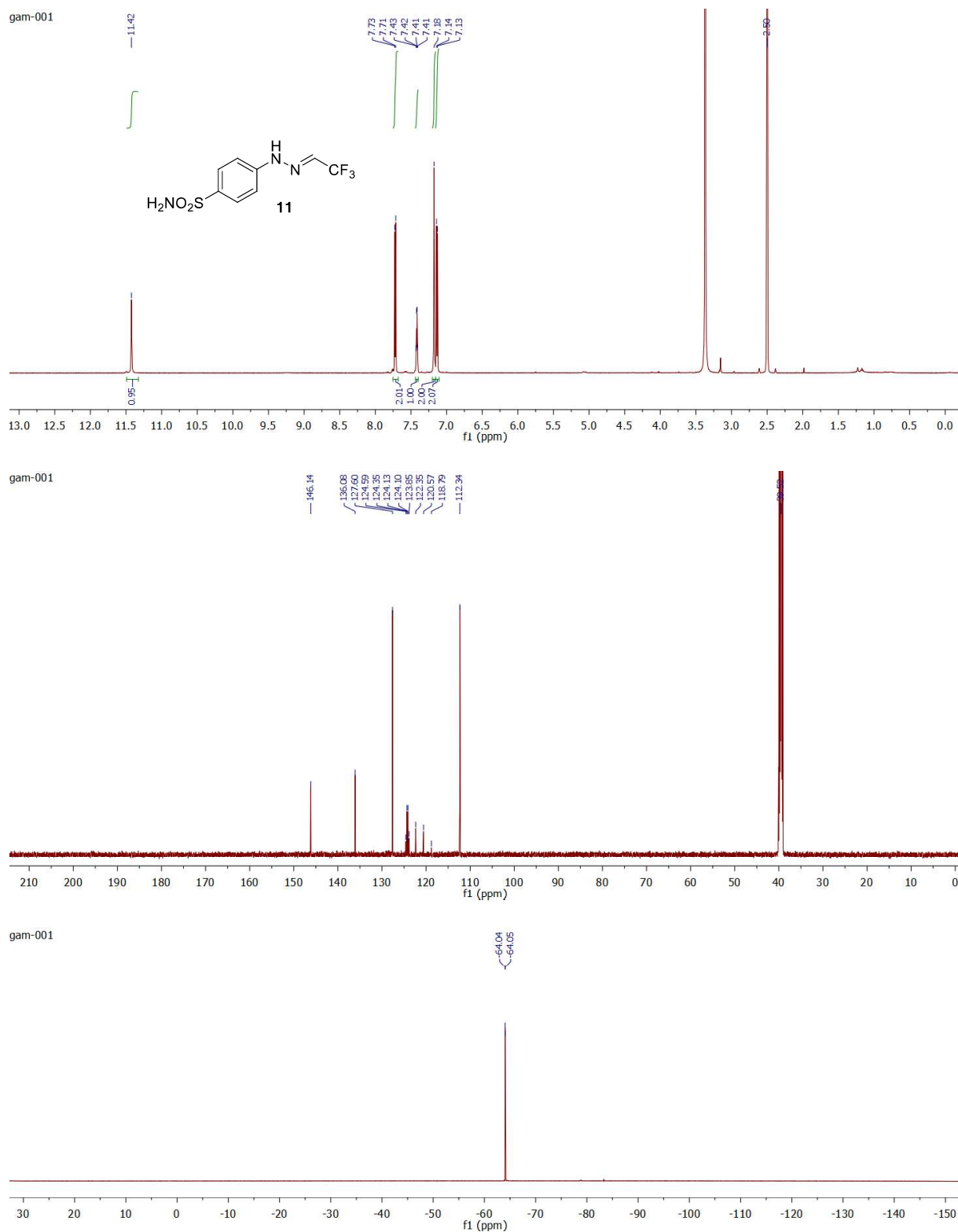


Fig S35. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) and ¹⁹F NMR (565 MHz, DMSO-*d*₆) spectra for **11**.

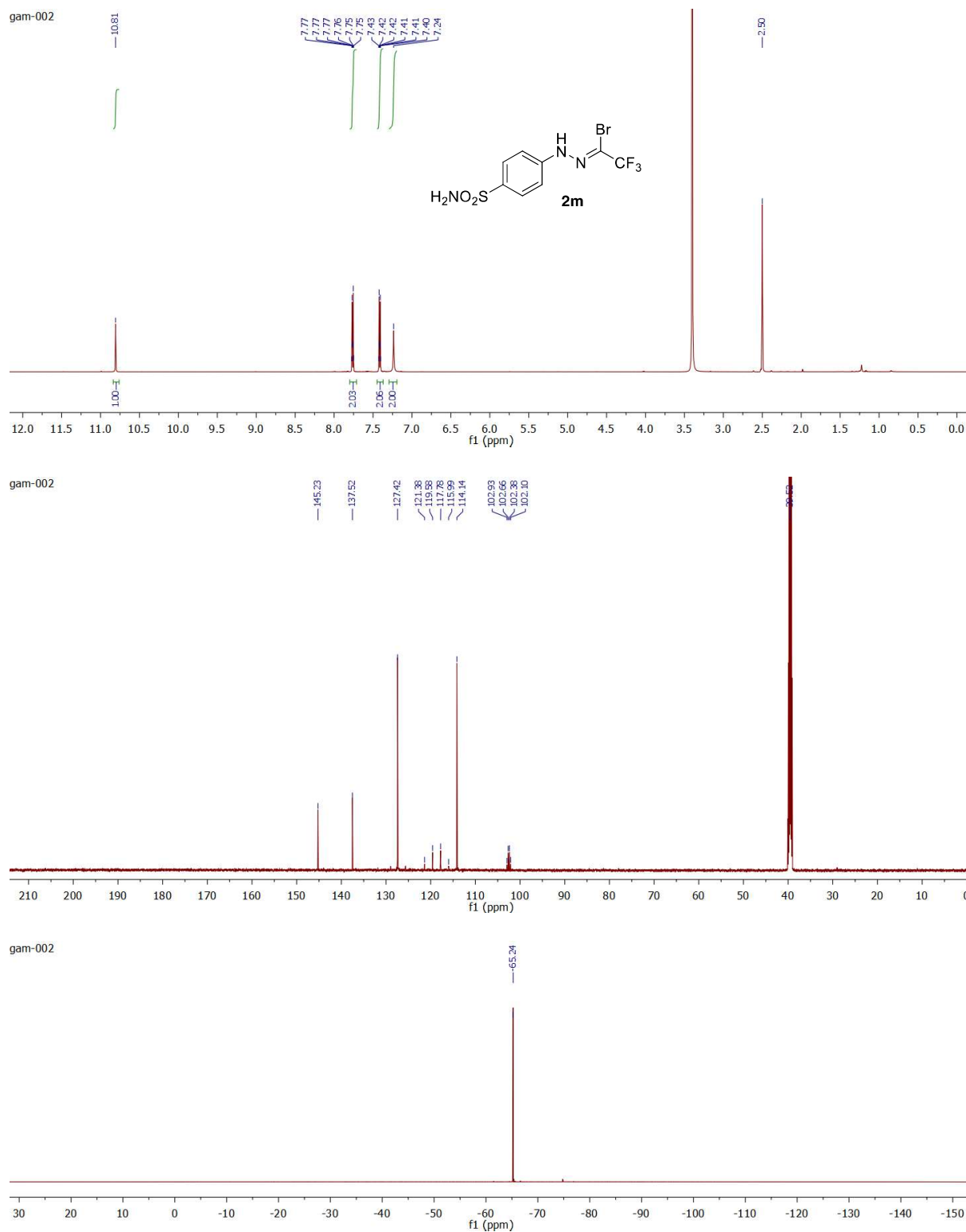


Fig S36. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) and ¹⁹F NMR (565 MHz, DMSO-*d*₆) spectra for **2m**.

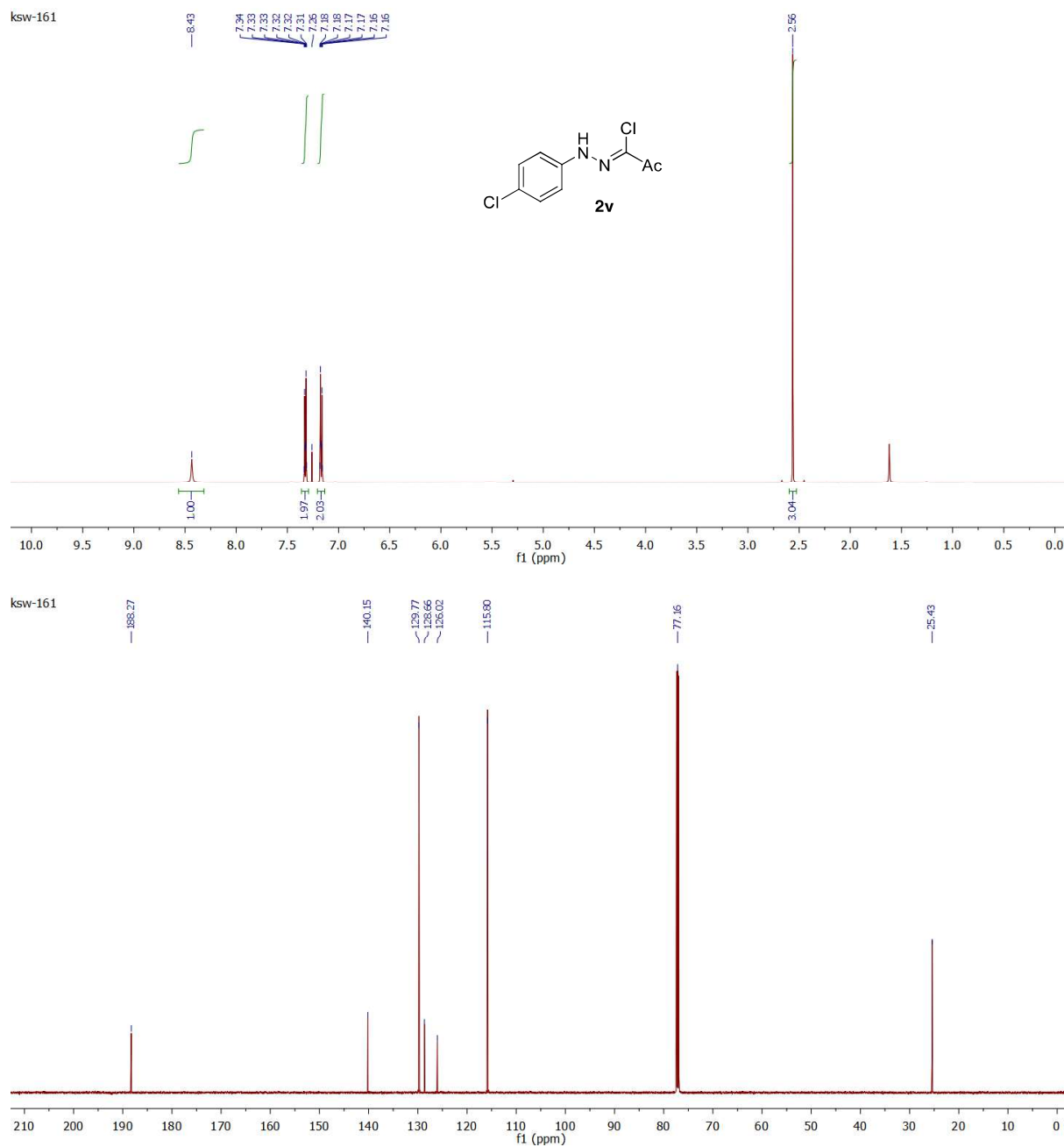


Fig S37. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) and ¹⁹F NMR (565 MHz, DMSO-*d*₆) spectra for **2v**.

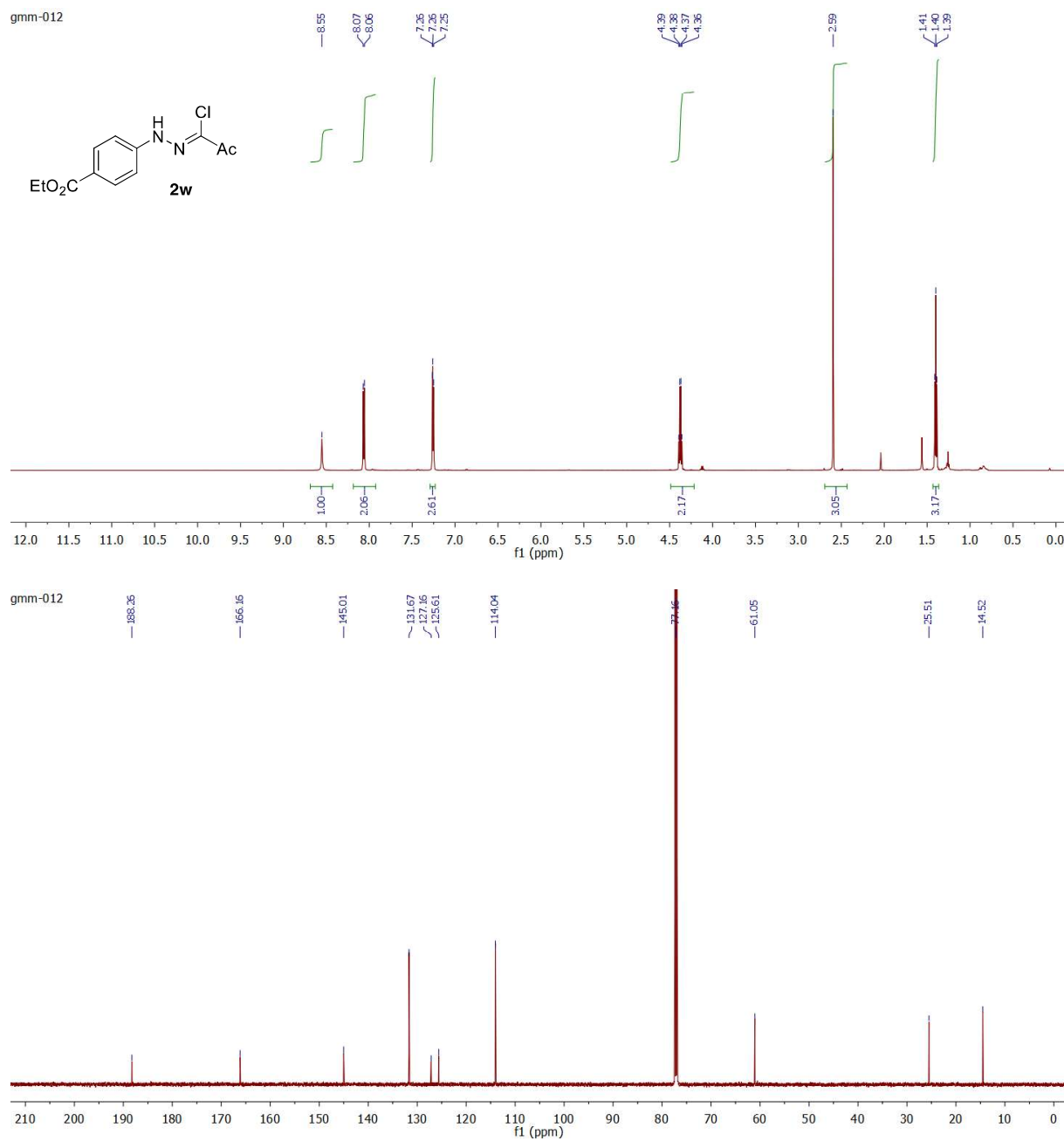


Fig S38. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) and ¹⁹F NMR (565 MHz, DMSO-*d*₆) spectra for **2w**.

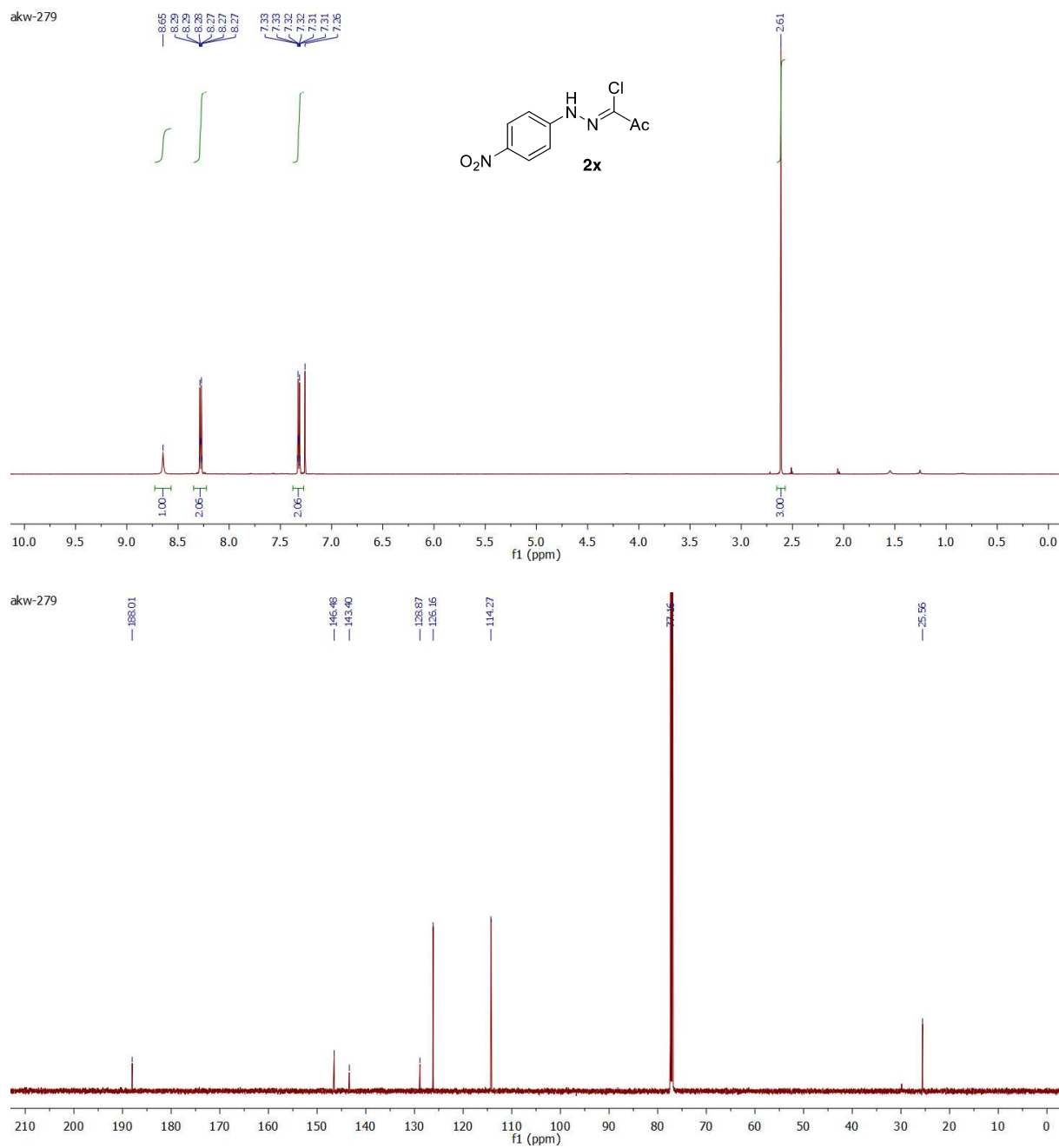


Fig S39. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) and ¹⁹F NMR (565 MHz, DMSO-*d*₆) spectra for **2x**.

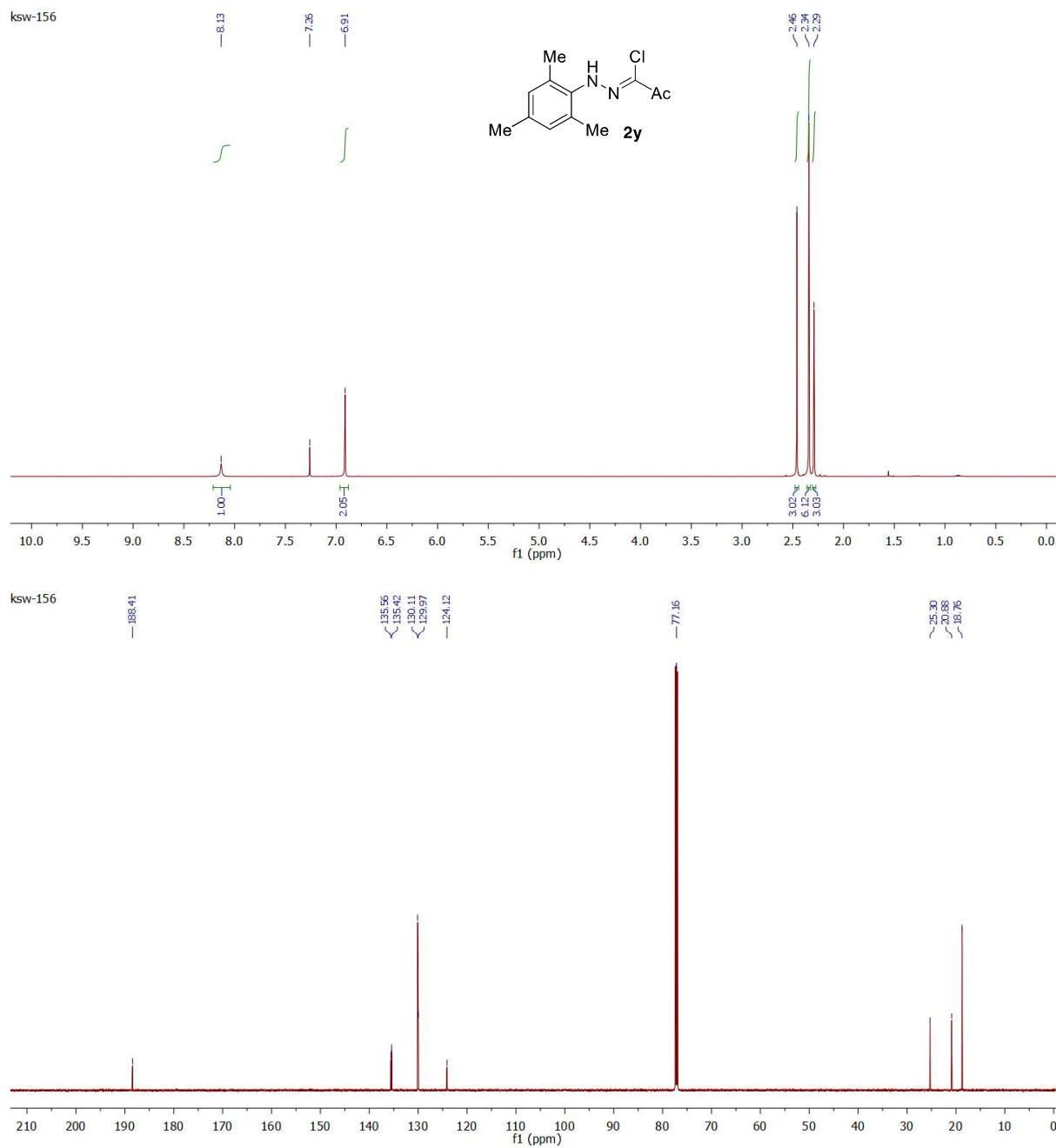


Fig S40. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) and ¹⁹F NMR (565 MHz, DMSO-*d*₆) spectra for **2y**.

4. Crystallographic analysis

Crystallographic analysis of 6x: X-ray diffraction data were collected on an XtaLAB Synergy, Dualflex, HyPix diffractometer. Integration of the intensities and corrections for Lorentz effects, polarization effects, and analytical absorption were performed with CrysAlis PRO.¹² The structure was solved using intrinsic phasing and refined using least squares minimization using Olex2,⁴².¹³ The hydrogen atoms of aromatic rings were introduced in the calculated positions with an idealized geometry and constrained using a rigid body model with isotropic displacement parameters equal to 1.2 of the equivalent displacement parameters of their parent atoms. Atomic coordinates, displacement parameters, and structure factors of the analyzed crystal structures are deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC 2248491).

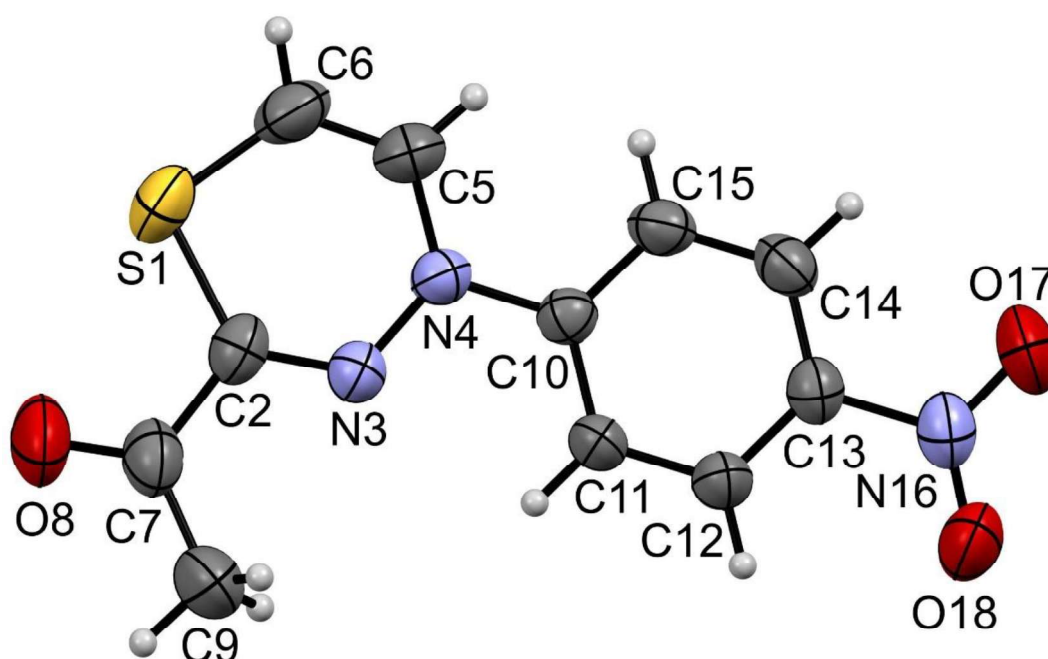


Fig S41. Molecular graph of **6x** in crystal state. The anisotropic displacement parameters of non-hydrogen atoms are drawn as ellipsoids with a 50% probability level.

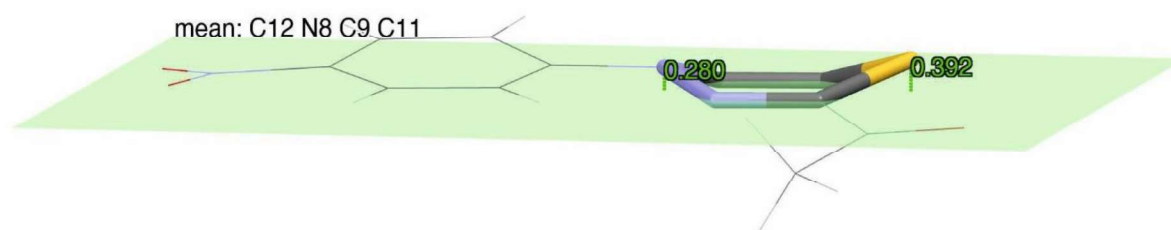


Fig S42. The geometry of heteroatomic ring in **6x**. A boat conformation with two atoms located above the mean plane defined with positions of other four atoms, as shown in graphics.

Diffractometer	XtaLAB Synergy, Dualflex, HyPix
Radiation Source	Cu K α (λ =1.54184Å)
Data Collection	CrysAlisPro 1.171.42.80a (Rigaku OD, 2023)

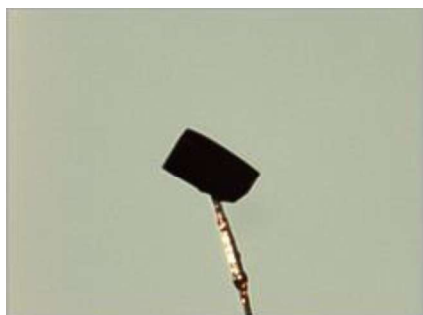


Fig S43. Photo of the crystal of **6x** used for experiment. A block of dark purple colour.

Table S1. Crystal data and structure refinement for **6x**.

Identification code	exp_1335_auto
Empirical formula	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₃ S
Formula weight	263.27
Temperature/K	294.33(10)
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
a/Å	7.23835(9)
b/Å	11.69731(13)
c/Å	13.66884(17)
α /°	90
β /°	96.6370(12)
γ /°	90
Volume/Å ³	1149.57(2)
Z	4
ρ_{calc} /mg/mm ³	1.521
μ /mm ⁻¹	2.573
F(000)	544.0
Crystal size/mm ³	0.6 × 0.4 × 0.4
2 θ range for data collection	9.982 to 152.942°
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -14 ≤ k ≤ 14, -17 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	25159
Independent reflections	2357[R(int) = 0.0320]
Data/restraints/parameters	2357/0/165
Goodness-of-fit on F ²	1.068
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	R ₁ = 0.0378, wR ₂ = 0.1091
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0398, wR ₂ = 0.1107
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.27/-0.30
CCDC	2248491

Table S2. Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **6x**. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
S1	614.0(7)	2792.2(5)	2742.1(3)	66.60(19)
N4	1857.3(18)	854.9(11)	4174.4(9)	45.3(3)
N3	2113.2(18)	1948.0(11)	4530.6(9)	45.7(3)
C10	2326.7(19)	-9.4(12)	4877.6(10)	41.2(3)
C11	2875(2)	265.9(13)	5856.2(11)	47.5(4)
O18	4333(2)	-2342.7(12)	7801.0(11)	75.6(4)
O17	4196(3)	-3560.1(12)	6628.2(13)	92.3(5)
O8	1381(3)	4789.9(13)	3936.9(12)	90.6(5)
N16	3993(2)	-2593.8(12)	6935.9(13)	58.5(4)
C12	3382(2)	-580.9(13)	6535.9(11)	50.0(4)
C2	1645(2)	2806.7(14)	3978.0(12)	50.3(4)
C14	2727(2)	-2000.7(13)	5268.7(13)	52.7(4)
C13	3353(2)	-1709.1(13)	6227.5(12)	47.2(4)
C15	2189(2)	-1156.0(14)	4593.6(12)	50.9(4)
C5	1890(3)	656.5(17)	3160.1(12)	58.5(4)
C6	1430(3)	1438.6(19)	2481.0(13)	67.7(5)
C7	1922(3)	3967.1(15)	4423.2(14)	62.1(5)
C9	2839(4)	4061.5(18)	5446.2(16)	85.4(7)

Table S3. Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **6x**. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+...]$.

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
S1	67.6(3)	75.4(3)	53.4(3)	20.9(2)	-7.2(2)	3.2(2)
N4	51.5(7)	45.9(7)	37.3(6)	-0.1(5)	0.6(5)	-2.8(5)
N3	50.1(7)	44.2(7)	42.5(6)	3.6(5)	3.4(5)	0.2(5)
C10	40.0(7)	42.9(7)	40.2(7)	-0.9(6)	2.8(5)	-2.2(5)
C11	60.9(9)	36.6(7)	43.3(8)	-3.0(6)	-1.8(6)	-2.1(6)
O18	93.4(10)	64.6(8)	64.4(9)	17.0(7)	-9.8(7)	3.2(7)
O17	131.9(14)	42.7(7)	99.6(12)	6.0(7)	1.4(10)	16.5(8)
O8	129.6(14)	56.4(8)	86.6(11)	25.2(8)	16.6(10)	19.4(8)
N16	61.8(9)	43.7(7)	69.6(10)	10.0(7)	5.3(7)	2.5(6)
C12	61.7(9)	43.1(8)	42.8(8)	-0.3(6)	-3.9(7)	-2.6(7)
C2	49.2(8)	53.8(9)	48.0(8)	11.8(7)	6.2(7)	1.7(6)
C14	62.4(10)	38.8(8)	57.7(9)	-7.5(7)	10.1(8)	-2.5(7)
C13	48.1(8)	39.9(7)	53.5(9)	4.4(6)	5.3(6)	0.4(6)
C15	59.9(9)	48.2(8)	44.1(8)	-9.1(6)	4.5(7)	-6.5(7)
C5	70.6(11)	62.4(10)	41.0(8)	-4.1(7)	-0.9(7)	0.1(8)
C6	79.1(12)	81.9(13)	39.3(8)	3.4(8)	-4.5(8)	-2.3(10)
C7	75.4(12)	48.6(9)	64.1(11)	12.7(8)	16.4(9)	5.6(8)
C9	133(2)	50.3(11)	70.7(13)	-4.5(9)	1.2(13)	-0.9(12)

Table S4. Bond Lengths for **6x**.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
S1	C2	1.7662(17)	O17	N16	1.221(2)
S1	C6	1.741(2)	O8	C7	1.209(2)
N4	N3	1.3732(18)	N16	C13	1.456(2)
N4	C10	1.4092(19)	C12	C13	1.385(2)
N4	C5	1.409(2)	C2	C7	1.492(3)
N3	C2	1.279(2)	C14	C13	1.379(2)
C10	C11	1.388(2)	C14	C15	1.377(2)
C10	C15	1.397(2)	C5	C6	1.318(3)
C11	C12	1.379(2)	C7	C9	1.481(3)
O18	N16	1.216(2)			

Table S5. Bond Angles for **6x**.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C6	S1	C2	95.11(8)	N3	C2	S1	127.68(14)
N3	N4	C10	114.47(11)	N3	C2	C7	117.38(15)
N3	N4	C5	119.05(13)	C7	C2	S1	114.89(12)
C5	N4	C10	121.53(13)	C15	C14	C13	119.72(14)
C2	N3	N4	120.42(13)	C12	C13	N16	118.85(15)
C11	C10	N4	120.68(13)	C14	C13	N16	120.03(14)
C11	C10	C15	119.59(14)	C14	C13	C12	121.12(15)
C15	C10	N4	119.71(13)	C14	C15	C10	119.81(14)
C12	C11	C10	120.46(14)	C6	C5	N4	123.17(18)
O18	N16	O17	122.68(16)	C5	C6	S1	123.41(15)
O18	N16	C13	119.23(15)	O8	C7	C2	118.72(19)
O17	N16	C13	118.08(16)	O8	C7	C9	122.77(19)
C11	C12	C13	119.08(14)	C9	C7	C2	118.51(15)

Table S6. Hydrogen Atom Coordinates (Å×10⁴) and Isotropic Displacement Parameters (Å²×10³) for **6x**.

Atom	x	y	z	U(eq)
H11	2899.6	1026.79	6054.45	57
H12	3738.74	-397.01	7192.55	60
H14	2669.3	-2764.52	5078.89	63
H15	1735.41	-1348.57	3950.35	61
H5	2253.36	-60.87	2959.88	70
H6	1547.15	1257.97	1828.43	81
H9A	4066.33	3741.9	5484.41	128
H9B	2124.48	3652.01	5881.46	128
H9C	2919.09	4851.75	5635.87	128

5. References

1. G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176.
2. G. Mlostoń, K. Urbaniak, G. Utecht, D. Lentz, M. Jasiński, *J. Fluorine Chem.* **2016**, *192*, 147.
3. A. Wojciechowska, M. Jasiński, P. Kaszyński, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2349.
4. C.-Y. Zhang, X.-H. Liu, B.-L. Wang, S.-H. Wang, Z.-M. Li, *Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, *75*, 489.
5. S. A. Al-Hussain, F. Alshehrei, M. E. A. Zaki, M. F. Harras, T. A. Farghaly, Z. A. Muhammad, *J. Heterocyclic Chem.* **2021**, *58*, 589.
6. (a) H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 695. (b) K. M. Clapham, A. S. Batsanov, M. R. Bryce, B. Tarbit, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2155.
7. (a) N. Panda, A. K. Jena, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9401. (b) V. V. Voronin, M. S. Ledovskaya, E. G. Gordeev, K. S. Rodygin, V. P. Ananikov, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3819.
8. J. Comas-Barceló, R. S. Foster, B. Fiser, E. Gomez-Bengoa, J. P. A. Harrity, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3257.
9. A. Balsamo, I. Coletta, A. Guglielmotti, C. Landolfi, F. Mancini, A. Martinelli, C. Milanese, F. Minutolo, S. Nencetti, E. Orlandini, M. Pinza, S. Rapposelli, A. Rossello, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 157.
10. V. M. Muzalevkiy, A. Y. Rulev, A. R. Romanov, E. V. Kondrashov, I. A. Ushakov, V. A. Chertkov, V. G. Nenajdenko, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7200.
11. C. Wan, J.-Y. Pang, W. Jiang, X.-W. Zhang, X.-G. Hu, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 4557.
12. CrysAlisPRO software system, Oxford Diffraction/Agilent Technologies UK Ltd, Yarnton, England, 2015.
13. O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339.

K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński

*Exercise in 1-aryl-3-CF₃-1H-pyrazoles: regioselective synthesis of 4-/5-iodides and cross-coupling reactions, RSC Adv. **2025**, 15, 9225.*


Cite this: *RSC Adv.*, 2025, 15, 9225

Received 14th February 2025
Accepted 10th March 2025

DOI: 10.1039/d5ra01103e

rsc.li/rsc-advances

Exercise in 1-aryl-3-CF₃-1*H*-pyrazoles: regioselective synthesis of 4-/5-iodides and cross-coupling reactions†

Kamil Świątek, Greta Utecht-Jarzyńska and Marcin Jasiński *

A series of 1-aryl-3-CF₃-1*H*-pyrazoles was prepared and examined using iodination reactions. Treatment with *n*-BuLi followed by trapping of the corresponding lithium pyrazolide with elemental iodine produced 5-iodo derivatives exclusively, while CAN-mediated iodination with I₂ afforded isomeric 4-iodides in a highly regioselective manner. The title iodides were demonstrated to be convenient building blocks for the preparation of more complex 3-trifluoromethylated pyrazoles through the model Suzuki–Miyaura and Sonogashira reactions.

Introduction

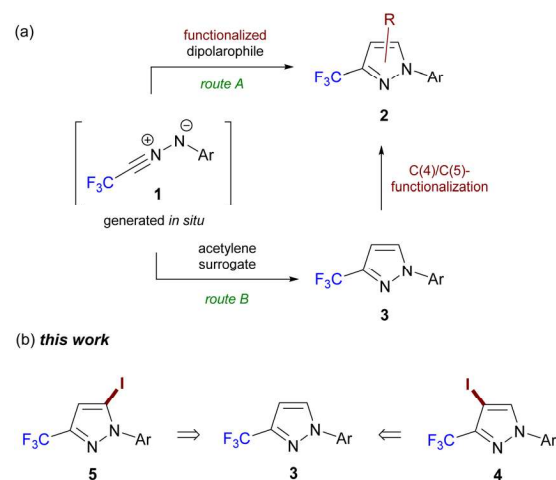
During the last decades, fluoromethylated pyrazoles have been recognized as privileged structural motifs for agrochemicals, pharmaceuticals and organic materials; therefore, they are highly attractive targets for organic synthesis.¹ Among the variety of protocols for the preparation of fluoromethylated pyrazoles reported thus far,^{1,2} (3 + 2)-cycloaddition reactions of CHF₂- and CF₃-functionalized nitrile imines, formally derived from di- and tri-fluoroacetaldehyde, respectively, are highly efficient methods.³ For example, electron-rich dipolarophiles such as enol ethers and arynes^{4a,b} as well as electron-deficient olefins, *e.g.* nitro- and cyano-alkenes,^{4c-f} enones,^{4g,h} and mal-imides⁴ⁱ are suitable agents to trap *in situ* generated nitrile imines **1**, leading to functionalized pyrazoles and the related fused systems. The approach presented in Scheme 1a (route A) is documented in the literature and offers straightforward access to target materials **2** of various substitution patterns; however, it requires access to a library of properly functionalized reactive dipolarophiles. Moreover, there are limitations to obtain regioselectivity for the reactions of **1** with non-activated ethylenes and some acetylene derivatives.⁵ An alternative route towards C(4)-/C(5)-functionalized 3-CF₃-pyrazole **2** with nitrile imine **1** as a key substrate *via* post-cyclizative functionalization of the pyrazole ring in **3** (Scheme 1, route B) has not been thoroughly explored.⁶ Hence, the development of general protocols for the selective introduction of iodine at C(4) and C(5) in 1-aryl-3-CF₃-pyrazole **3** is of interest considering the well-known utility of (hetero)aryl iodides in the synthesis of

more complex systems available through cross-coupling reactions.⁷

In continuation of our study on fluorinated azoles,⁸ herein, we reported on the efficient functionalization of 1-aryl-3-CF₃-pyrazole **3** to produce 4-iodo and 5-iodo-analogues **4** and **5** in a highly selective fashion (Scheme 1b). Exemplary Suzuki–Miyaura and Sonogashira coupling reactions of model C(4)-/C(5)-iodides are also presented.

Results and discussion

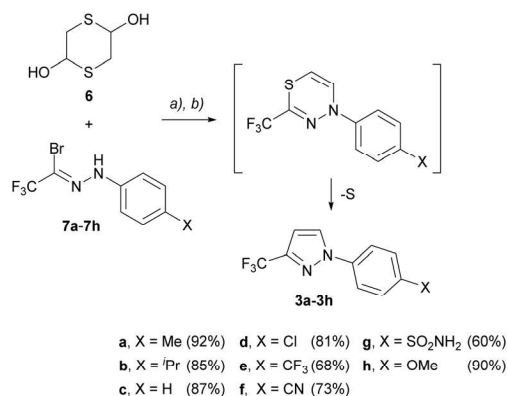
The key intermediate **3** is easily obtained by trapping *in situ* generated nitrile imine **1** with suitable acetylene equivalents.



Scheme 1 (a) General routes towards C(4)-/C(5)-substituted pyrazoles **2** with CF₃-nitrile imine **1** as a key building block and (b) structures of iodides **4** and **5** reported herein.

University of Lodz, Faculty of Chemistry, Department of Organic and Applied Chemistry, Tamka 12, 91-403 Łódź, Poland. E-mail: mjasinski@uni.lodz.pl

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: <https://doi.org/10.1039/d5ra01103e>



Scheme 2 One-pot synthesis of 1-aryl-3-CF₃-pyrazoles **3a–3h** starting with dimeric mercaptoacetaldehyde **6** and nitrile imine precursors **7a–7h**: (a) Et₃N, DCM, 4 h, rt; (b) pTsCl, 16 h.

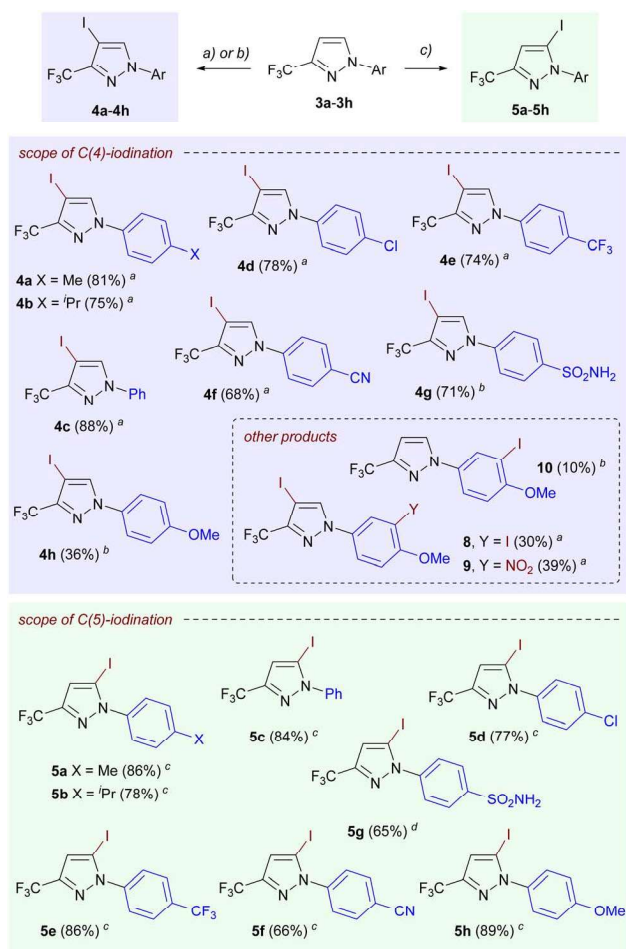
For example, we previously disclosed a one-pot protocol based on (3 + 3)-cycloaddition of 1,3-dipole **1** with mercaptoacetaldehyde, followed by spontaneous Eschenmoser ring-contraction of the first formed 1,3,4-thiadiazine.^{9a} More recently, the Hu group disclosed an alternative method with (2-bromoethyl)-diphenylsulfonium triflate applied as an acetylene surrogate.^{9b} As shown in Scheme 2, we commenced our study with 1-aryl-3-CF₃-pyrazole **3** prepared following the former general protocol. Starting with dimeric mercaptoacetaldehyde (1,4-dithiane-2,5-diol, **6**) and hydrazonoyl bromides **7a–7h** as nitrile imine precursors, a series of eight compounds **3a–3h** bearing selected *para*-substituted phenyl substituents at N(1) (X = Me, ⁱPr, H, Cl, CF₃, CN, SO₂NH₂ and OMe) was prepared in 60–92% yield.

The general methods for direct iodination of structurally diverse pyrazoles usually comprise the use of elemental iodine under oxidative conditions.¹⁰ Also, the applications of common inorganic salts such as NaI and KI–KIO₃, as well as organic iodocompounds including NIS, Me₄NI, 1,3-diiodo-5,5-dimethylhydantoin (DIH), and aryl iodine(m) diacetates as iodine sources are known.¹¹ More recently, Peglow and Nascimento reported an elegant one-pot protocol using potassium iodate (KIO₃) and diphenyl diselenide (PhSe)₂ as catalysts for the selective iodination of *in situ* generated pyrazoles under acidic conditions.^{11g} Despite remarkable progress in iodination reactions of classical *N*-alkyl- and *N*-aryl-pyrazoles, synthetic methods towards fluoromethylated iodopyrazole derivatives are only reported to a limited extent.¹²

In the first part of this study, we followed the work by Rodríguez-Franco on the regioselective iodination of pyrazoles using I₂ in the presence of ceric ammonium nitrate (CAN) as mild oxidant.^{10b} The first experiment with model compound **3a** (1.0 mmol) was conducted using a slight excess of I₂ (0.6 mmol) and CAN (0.6 mmol) in MeCN. Trace conversion of **3a** was observed after 24 h at room temperature, while increasing the temperature (reflux) and using an excess of iodinating agents (iodine: 1.3 equiv.; CAN: 1.1 equiv.) enabled complete consumption of the starting pyrazole in a reasonable reaction

time (overnight) (Scheme 3).[‡] Analysis of the crude mixture by ¹H NMR spectroscopy indicated the formation of a single product, and the presence of the diagnostic singlet absorption at $\delta = 7.97$ attributed to C(5)-H suggested the exclusive introduction of iodine at C(4) of the pyrazole ring. After standard aqueous workup followed by simple filtration through a short chromatography column (FCC), the expected product **4a** was isolated in 81% yield. ¹³C and ¹⁹F NMR analyses of the obtained material supplemented by MS measurements and combustion analysis confirmed the structure of **4a** as the desired 4-iodo-1-tolyl-3-trifluoromethylpyrazole and its analytical purity. In ¹³C NMR spectra, the expected remarkable high-field shift ($\Delta \approx 50$) is noteworthy for the signal attributed to C(4) from $\delta = 105.9$ (q, ³J_{C-F} ≈ 2.2 Hz) in **3a** to $\delta = 55.7$ (q, ³J_{C-F} ≈ 1.6 Hz) in **4a**.

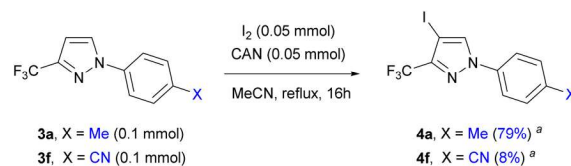
[‡] **General procedure A for the synthesis of 4-iodopyrazoles 4a–4f:** A solution of 1-aryl-3-trifluoromethylpyrazole **3** (1.0 mmol), CAN (603 mg, 1.1 mmol), and elemental iodine (330 mg, 1.3 mmol) in MeCN (6 mL) was refluxed overnight. After the solvent was removed *in vacuo*, the residue was dissolved in DCM (15 mL), the mixture was washed with sat. aq. Na₂S₂O₃ (5 mL), then with water (10 mL), and the organic layer was dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated and the crude product **4** was purified by filtration through a short silica gel pad (FCC) or by standard column chromatography (CC). 4-Iodo-1-(*p*-tolyl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole (**4a**): FCC (SiO₂, hexane/DCM 3 : 2); yellow oil, 285 mg (81%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (s, 3H), 7.29–7.31 (m, 2H), 7.53–7.55 (m, 2H), 7.97 (s, 1H, 5-H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 21.1, 55.9 (q, ³J_{C-F} ≈ 1.6 Hz), 119.7, 121.0 (q, ¹J_{C-F} = 270.2 Hz), 130.3, 134.4, 136.7, 138.5, 144.9 (q, ²J_{C-F} = 37.2 Hz). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ –61.72 (s, CF₃). IR (neat) ν 1521, 1470, 1394, 1230, 1163, 1129, 1066, 992, 813 cm^{–1}. ESI-MS (*m/z*): 353.1 (100, [M + H]⁺). Anal. calcd. for C₁₁H₈F₃IN₂ (352.1): C 37.52, H 2.29, N 7.96; found: C 37.45, H 2.33, N 7.85. **General Procedure B for the synthesis of 4-iodopyrazoles 4g and 4h:** To a solution of pyrazole **3** (1.0 mmol) in glacial acetic acid (1 mL) was added a solution of NIS (338 mg, 1.5 mmol) in TFA (1 mL) and the resulting mixture was heated overnight at 80 °C. The solution was cooled to room temperature, diluted with DCM (60 mL), washed with sat. aq. Na₂S₂O₃ (2 $\times$ 5 mL), and then with sat. aq. NaHCO₃ (3 $\times$ 5 mL). The organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, and solvents were removed *in vacuo*. The products were purified by column chromatography. 4-(4-Iodo-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-benzenesulfonamide (**4g**): CC (SiO₂, hexane/EtOAc 2 : 3); light yellow solid, 296 mg (71%); mp 166–168 °C. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.48 (s_{br}, 2H, NH₂), 7.97–7.99 (m, 2H), 8.05–8.08 (m, 2H), 9.05 (s, 1H, 5-H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 59.7 (br), 119.4, 120.9 (q, ¹J_{C-F} = 270.0 Hz), 127.4, 136.7, 140.2, 143.2, 144.1 (q, ²J_{C-F} = 36.4 Hz). ¹⁹F NMR (565 MHz, DMSO-*d*₆) δ –60.72 (s, CF₃). IR (neat) ν 3340, 3247, 1592, 1477, 1387, 1331, 1234, 1156, 1118, 1096, 992, 910, 835 cm^{–1}. HRMS ((–)-ESI-TOF) *m/z*: [M–H][–] calcd. for C₁₀H₇F₃IN₃O₂S 415.9177, found 415.9178. **General Procedure C for the synthesis of 5-iodopyrazoles 5a–5h:** To a solution of 1-aryl-3-CF₃-pyrazole **3** (1.0 mmol) in dry THF (5 mL) was added *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 0.52 mL, 1.3 mmol) dropwise under vigorous stirring at –78 °C. After 10 min, a solution of iodine (356 mg, 1.4 mmol) in dry THF (3 mL) was added and the mixture was allowed to reach room temperature within 4 h. The resulting was diluted with DCM (30 mL), washed with sat. aq. Na₂S₂O₃ (10 mL), then with water (5 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. Crude product was isolated by filtration through a short silica gel pad (FCC). 5-Iodo-1-(*p*-tolyl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole (**5a**): FCC (SiO₂, hexane/DCM 1 : 1); light orange solid, 303 mg (86%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 2.44 (s, 3H), 6.86 (s, 1H, 4-H), 7.30–7.31 (m, 2H), 7.38–7.40 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 21.3, 83.0, 115.1 (q, ³J_{C-F} ≈ 2.1 Hz), 120.8 (q, ¹J_{C-F} = 269.3 Hz), 126.3, 129.7, 137.1, 139.9, 145.4 (q, ²J_{C-F} = 38.8 Hz). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ –62.39 (s, CF₃). IR (neat) ν 1506, 1457, 1368, 1230, 1167, 1118, 1085, 980, 965, 824, 801 cm^{–1}. ESI-MS (*m/z*): 353.1 (100, [M + H]⁺). Anal. calcd. for C₁₁H₈F₃IN₂ (352.1): C 37.52, H 2.29, N 7.96; found: C 37.62, H 2.31, N 7.77.



Scheme 3 Synthesis of 4- and 5-iodopyrazoles **4** and **5**: (a) I_2 (1.3 equiv.), CAN (1.1 equiv.), MeCN, reflux, 16 h; (b) NIS (1.5 equiv.), AcOH/TFA (1 : 1), 85 °C, 16 h; (c) n -BuLi (1.3 equiv.), –78 °C, THF, 10 min, then I_2 (1.4 equiv.), –78 °C to rt, 4 h; (d) n -BuLi (3.0 equiv.), THF/TMEDA, –78 °C, 10 min, then I_2 (3.2 equiv.), –78 °C to rt, 4 h.

With the established reaction conditions, the i -Pr-functionalized derivative **3b** was examined to afford the expected **4b** as the sole material, which was isolated by FCC in 75% yield (Scheme 3). In this case, there was no competitive iodination of the benzylic-like position in the i -Pr group or the N -aromatic substituent. Notably, the reaction proceeded smoothly even in the case of substrates bearing electron-deficient N -aryl substituents (**3d–3f**), although the introduction of strong electron-withdrawing groups X such as CF_3 and CN in **3e** and **3f**, respectively, decreased the reaction rate according to TLC. In addition, a competition experiment was conducted wherein a mixture of equimolar amounts of **3a** (0.1 mmol) and **3f** (0.1 mmol) was treated with a deficient amount of iodine source (I_2 /CAN; 0.05 mmol each) to produce a mixture of products **4a** and **4f** in a ca. 10 : 1 ratio after overnight heating (Scheme 4).

In contrast, the attempted iodination of sulfonamide-functionalized pyrazole **3g** under the applied conditions led to a complex mixture in which no desired 4-iodopyrazole **4g** was detected. On the other hand, treatment of **3h** ($X = OMe$) with CAN/ I_2 resulted in simultaneous iodination of the p -anisyl



Scheme 4 Competition experiment between **3a** and **3f**; ^a conversion of individual starting materials based on 1H NMR of the reaction mixture.

group to afford pyrazole **8** (30% yield), a minor component of the mixture, along with nitro analogue **9** (39% yield), isolated as the major product. The experiment revealed lesser-known nitrating activity of ceric ammonium nitrate in MeCN solutions, which is in accordance to previous reports on CAN-mediated *ortho*-selective nitrations of some electron-rich arenes.¹³ Hence, the reaction was conducted under acidic conditions using a 1 : 1 mixture of glacial acetic acid and TFA as reaction media and employing N -iodosuccinimide (NIS) as a source of iodide to suppress the nucleophilicity of functional groups in **3g** and **3h**.^{12b} In this case, the desired sulphonamide-functionalized product **4g** was obtained in 71% yield. However, in the case of **3h**, the expected product **4h** (36% yield) was obtained along with small amounts of another monoiodinated product, 1-(3-iodo-4-methoxyphenyl)-3-trifluoro-methylpyrazole (**10**, 10%), formed *via* alternative attack of electrophilic iodine onto the methoxyphenyl substituent.

In the synthesis of a second series of iodopyrazoles of type **5**, we benefited from the remarkable acidity of the C(5)- H in starting 1-aryl-3- CF_3 -pyrazoles **3**.^{9a} As shown in Scheme 3, treatment of **3a** with a slight excess of n -BuLi at –78 °C in dry THF smoothly generated the corresponding lithium 5-pyrazolide,¹⁴ which was trapped by elemental iodine to produce the target 5-iodo derivative **5a** (86% yield) after standard aqueous workup. Following the devised protocol,[‡] a set of isomeric iodides **5b–5h** was obtained in 65–89% yield. Notably, threefold excess n -BuLi in the presence of TMEDA as the co-solvent enabled the efficient iodination of sulfonamide **3g** (65% yield).^{9a}

The spectroscopic properties of iodides **4** and **5** also deserve a brief comment. Increasing the electron-withdrawing character of substituent X in starting pyrazoles **3** increases shielding of ^{19}F nuclei (Fig. 1). Analysis of chemical shifts demonstrate that they non-linearly correlate with the Hammett

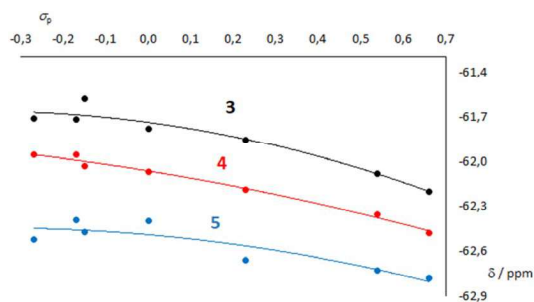
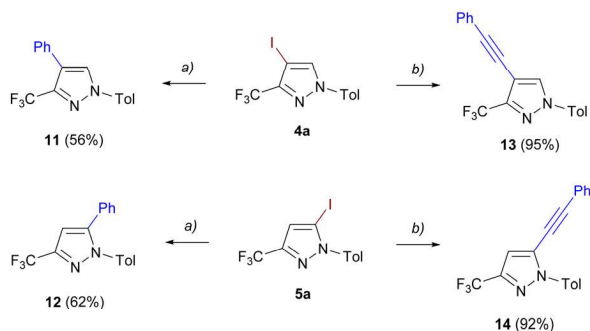


Fig. 1 Correlation of ^{19}F chemical shifts for a series of pyrazoles **3–5**.



Scheme 5 Selected cross-coupling reactions of isomeric iodides **4a** and **5a**: (a) phenylboronic acid (1.3 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (30 mol%), K₂CO₃, THF/H₂O, reflux, 2 d; (b) phenylacetylene (1.25 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), Cul (10 mol%), THF/Et₃N, 80 °C, 24 h.

σ_p parameter.¹⁵ The introduction of iodine at C(4) and C(5) of the pyrazole ring (in **4** and **5**, respectively) results in further up-field shift, although slightly stronger shielding is caused by the latter functionalization. The observed trends are according to so-called “normal” fluorine chemical shifts that are typical for trifluoromethylated benzene derivatives, which supplements the understanding of normal and reverse fluorine NMR chemical shifts.¹⁶

Next, compounds **4a** and **5a** were examined in model cross-coupling reactions to demonstrate practical utility of the newly synthesized iodides in the synthesis of more complex pyrazole analogues (Scheme 5). The expected 4-phenylpyrazole **11** was obtained in 56% yield following the treatment of **4a** with phenylboronic acid under classical Suzuki-Miyaura reaction conditions using Pd(PPh₃)₄ as a catalyst. A similar result was observed for **5a** to afford 5-phenylated derivative **12** (62%).

Another pair of isomeric products **13** and **14** functionalized with the phenylethynyl group was prepared *via* Sonogashira coupling in >90% yield.

Conclusions

1-Aryl-3-CF₃-pyrazoles were suitable building blocks for highly selective iodination to provide access to C(4)- and C(5)-iodides. The CAN-induced reaction with elemental iodine provided products functionalized at C(4) of the pyrazole ring, while the isomeric 5-iodo products were obtained by trapping of the respective *in situ* generated lithium pyrazolide with I₂. The title products are valuable reagents for the synthesis of more complex trifluoromethylated pyrazoles as exemplified by the synthesis of phenyl- and phenylethynyl-functionalized derivatives *via* Suzuki-Miyaura and Sonogashira cross-coupling reactions, respectively.

Data availability

The data supporting this article have been included as part of the ESI.† In addition, raw NMR data (FID) as well as pdf. copies of the IR, MS and EA analyses conducted for all new compounds are available from the corresponding author.

Author contributions

MJ and GUJ designed experiments; KŚ and GUJ synthesized and characterized the studied materials; MJ drafted the manuscript; all authors contributed to the final version of the paper.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

KŚ and MJ thank the University of Lodz for financial support in the framework of the IDUB grants (KŚ, #8/DGB/2022, and MJ, #14/IGB/2024).

Notes and references

- (a) Z. Moussa, M. Ramanathan, S. M. Alharmoozi, S. A. S. Alkaabi, S. H. M. Al Aryani, S. A. Ahmed and H. T. Al-Masri, *Heliyon*, 2024, **10**, e38894; (b) S. P. Chandrasekharan, A. Dhami, S. Kumar and K. Mohanan, *Org. Biomol. Chem.*, 2022, **20**, 8787; (c) S. Fustero, A. Simón-Fuentes, O. Delgado and R. Román, *Fluorinated Pyrazoles and Indazoles in Fluorine in Heterocyclic Chemistry*, ed. V. Nenajdenko, Springer, Cham, Switzerland, 2014, vol. 1, pp. 279.
- P. K. Mykhailiuk, *Chem. Rev.*, 2021, **121**, 1670.
- (a) N. R. Yamaletdinova and R. R. Gataullin, *Helv. Chim. Acta*, 2024, **107**, e202400058; (b) Z. Dongxu, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2023, **19**, 1741; (c) C. Jamieson and K. Livingstone, *The Nitrile Imine 1,3-dipole. Properties, Reactivity and Applications*, Springer, Cham, Switzerland, 2020.
- (a) G. Utecht, A. Fruziński and M. Jasiński, *Org. Biomol. Chem.*, 2018, **16**, 1252; (b) A. Kowalczyk, G. Utecht-Jarzyńska, G. Młostoń and M. Jasiński, *J. Fluorine Chem.*, 2021, **241**, 109691; (c) Y.-C. Tian, J.-K. Li, F.-G. Zhang and J.-A. Ma, *Adv. Synth. Catal.*, 2021, **363**, 2093; (d) K.-H. Wang, H. Liu, X. Liu, C. Bian, J. Wang, Y. Su, D. Huang and Y. Hu, *Asian J. Org. Chem.*, 2022, **11**, e202200103; (e) Y. Zhou, C.-F. Gao, H. Ma, J. Nie, J.-A. Ma and F.-G. Zhang, *Chem.-Asian J.*, 2022, e202200436; (f) N. Zhang, H. Ma, C. W. Cheung, F.-G. Zhang, M. Jasiński, J.-A. Ma and J. Nie, *Org. Biomol. Chem.*, 2023, **21**, 5040; (g) A. Kowalczyk, G. Utecht-Jarzyńska, G. Młostoń and M. Jasiński, *Org. Lett.*, 2022, **24**, 2499; (h) Y. Feng, Y. Ren, D. Tang, K.-H. Wang, J. Wang, D. Huang, X. Lv and Y. Hu, *Org. Biomol. Chem.*, 2024, **22**, 2797; (i) G. Utecht-Jarzyńska, S. Jarzyński and M. Jasiński, *RSC Mechanochem.*, 2025, **2**, 79.
- (a) K. Tanaka, S. Maeno and K. Mitsunashi, *Chem. Lett.*, 1982, **11**, 543; (b) K. Tanaka, S. Maeno and K. Mitsunashi, *J. Heterocycl. Chem.*, 1985, **22**, 565; (c) G. Utecht, G. Młostoń and M. Jasiński, *Synlett*, 2018, **29**, 1753.
- (a) K. Yagi, T. Ogura, A. Numata, S. Ishii and K. Arai, *Heterocycles*, 1997, **45**, 1463; (b) S. M. Gaulier, R. McKay and N. A. Swain, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 6000; (c) Q. Huang, G. Tran, D. G. Pardo, T. Tsuchiya, S. Hillebrand,

- J.-P. Vors and J. Cossy, *Tetrahedron*, 2015, **71**, 7250; (d) A. Ziadi, N. Uchida, H. Kato, R. Hisamatsu, A. Sato, S. Hagihara, K. Itami and K. U. Torii, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 9632; (e) M. A. Tairov, *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, 2020, **24**, 2619.
- 7 (a) C. Liu, Y. Gu, J. Wu, Y. Gu and Q. Sen, *Chem. Sci.*, 2017, **8**, 4848; (b) R.-Y. Zhu, L.-Y. Liu, H. S. Park, Y. Wu, C. H. Senanayake and J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 16080; (c) J. Almond-Thynne, D. C. Blakemore, D. C. Pryde and A. C. Spivey, *Chem. Sci.*, 2017, **8**, 40; (d) M. L. Czyz, *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, 2018, **16**, 1543; (e) Gajanan, K. Rathod and R. Jain, *ChemistrySelect*, 2022, **7**, e202200773; (f) J. DeLano, *et al.*, *Chem. Sci.*, 2021, **12**, 7758.
- 8 (a) W. K. Poper, J.-A. Ma and M. Jasiński, *J. Org. Chem.*, 2024, **89**, 15331; (b) G. Młostoń, M. Kowalczyk, M. Celeda, M. Jasiński, M. Denel-Bobrowska and A. B. Olejniczak, *Molecules*, 2022, **27**, 3524.
- 9 (a) K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Palusiak, J.-A. Ma and M. Jasiński, *Org. Lett.*, 2023, **25**, 4462; (b) W.-J. Luo, X. Liang, M. Chen, K.-H. Wang, D. Huang, J. Wang, D.-P. Chen and Y. Hu, *J. Org. Chem.*, 2024, **89**, 10066.
- 10 (a) J. D. Vaughan, D. G. Lambert and V. L. Vaughan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 2857; (b) M. I. Rodríguez-Franco, I. Dorronsoro, A. I. Hernández-Higuera and G. Antequera, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 863; (c) M. M. Kim, R. T. Ruck, D. Zhao and M. A. Huffman, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 4026; (d) M. Gorjizadeh, M. Afshari and M. Naseh, *Russ. J. Gen. Chem.*, 2016, **86**, 1931; see also: ; (e) C. M. P. Pereira, F. H. Quina, F. A. N. Silva, D. J. Emmerich and A. Machulek Jr, *Mini-Rev. Org. Chem.*, 2008, **5**, 331.
- 11 (a) S. Guillou, F. J. Bonhomme, M. S. Ermolenko and Y. L. Janin, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 8451; (b) B. V. Lyalin and V. A. Petrosyan, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.*, 2013, **62**, 1044; (c) N. Lu, L. Huang, L. Xie and J. Cheng, *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, **2018**, 3437; (d) K. Iida, S. Ishida, T. Watanabe and T. Arai, *J. Org. Chem.*, 2019, **84**, 7411; (e) B. C. O. Rocha, G. P. Perecim and C. Raminelli, *SynOpen*, 2019, **3**, 142; (f) O. B. Bondarenko, G. L. Karetnikov, A. I. Komarov, A. I. Pavlov and S. N. Nikolaeva, *J. Org. Chem.*, 2021, **86**, 322; (g) T. J. Peglow, J. P. S. S. C. Thomaz, P. C. Nobre, C. Scimmi, C. Santi and V. Nascimento, *Chem.-Asian J.*, 2024, **19**, e202400749.
- 12 (a) M. Schlosser, J.-N. Volle, F. Leroux and K. Schenk, *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, 2913; (b) C. Wiethan, W. C. Rosa, H. G. Bonacorso and M. Stradiotto, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 2352; (c) V. M. Muzalevskiy and V. G. Nenajdenko, *Org. Biomol. Chem.*, 2018, **16**, 7935; (d) A. F. Junges, E. P. Pittaluga, N. Zanatta, M. A. P. Martins and H. G. Bonaorso, *Tetrahedron Lett.*, 2019, **60**, 1385; (e) A. Patnaik, *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, 2020, **28**, 115548; (f) A. Boelke, T. J. Kuczmera, L. D. Caspers, E. Lork and B. J. Nachtsheim, *Org. Lett.*, 2020, **22**, 7261.
- 13 (a) S. Dinçtürk and J. H. Ridd, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1982, 965; (b) M. Chakrabarty and A. Batabyal, *Synth. Commun.*, 1994, **24**, 1; (c) M. A. Ponce and R. Erra-Balsells, *J. Heterocycl. Chem.*, 2001, **38**, 1071; (d) K. Deleersnyder, S. Schaltin, J. Fransaer, K. Binnemans and T. N. Parac-Vogt, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 4582; (e) S. Wang, *et al.*, *Org. Chem. Front.*, 2021, **8**, 5771; (f) Z. Iqbal, A. Joshi and S. R. De, *Eur. J. Org. Chem.*, 2022, **31**, e202200746.
- 14 J. Oslob, D. Aubele, J. Kim, R. McDowell, Y. Song, A. Sran, M. Zhong and MyoKardia, Inc., *WO Pat.*, 2016/118774 A1, 2016.
- 15 C. Hansch, A. Leo and R. W. Taft, *Chem. Rev.*, 1991, **91**, 165.
- 16 J. N. Dahanayake, C. Kasireddy, J. P. Karnes, R. Verma, R. M. Steinert, D. Hildebrandt, O. A. Hull, J. M. Ellin and K. R. Mitchell-Koch, Progress in our understanding of ¹⁹F chemical shifts, in *Annual Reports on NMR Spectroscopy*, Elsevier, 2018, vol. 5, p. 281.

***Supporting Information
for***

**Exercise in 1-aryl-3-CF₃-1*H*-pyrazoles: Regioselective synthesis
of 4-/5-iodides and cross-coupling reactions**

Kamil Świątek, Greta Utecht-Jarzyńska and Marcin Jasiński *

*University of Lodz, Faculty of Chemistry, Department of Organic and Applied Chemistry, Tamka 12,
91-403 Łódź, Poland*

**e-mail: mjasinski@uni.lodz.pl*

Content:

1. General information	S2
2. Synthetic procedures and characterization data	S2
3. Copies of ¹ H, ¹³ C, and ¹⁹ F NMR spectra of 4a-4h , 5a-5h , 8-14	S12
4. References	S35

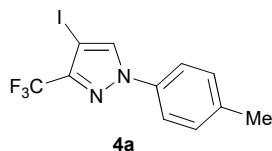
1. General information

Common solvents and starting materials were purchased and used as received. If not stated otherwise, reactions in solutions were carried out under inert atmosphere of argon, in flame-dried flasks; subsequent manipulations were conducted in air. Products were purified either by filtration through a short silica gel pad (FCC) or by standard column chromatography (CC), using freshly distilled solvents as eluents; selected solid materials were recrystallized from appropriate solvents. Melting points were determined in capillaries with a Stuart SMP30 apparatus with automatic temperature monitoring, and are uncorrected. NMR experiments were performed with a Bruker Avance III or with a Bruker AvanceNeo instruments (^1H at 600 MHz, ^{13}C at 151 MHz, and ^{19}F at 565 MHz); chemical shifts are given relative to solvent residual peaks [for CDCl_3 : ^1H NMR: $\delta = 7.26$, ^{13}C NMR: $\delta = 77.16$; for $\text{DMSO}-d_6$: ^1H NMR: $\delta = 2.50$, ^{13}C NMR: $\delta = 39.52$]¹ or to CFCl_3 (^{19}F NMR: $\delta = 0.00$) used as external standard. The IR spectra were measured with an Agilent Cary 630 FTIR spectrometer, in neat. ESI-MS were performed with a Varian 500-MS LC Ion Trap; high resolution MS (ESI-TOF) measurements were taken with a Waters Synapt G2-Si mass spectrometer. Combustion analyses were performed with a Vario EL III (Elementar Analysensysteme GmbH) instrument. Starting nitrile imine precursors i.e. hydrazonoyl bromides **7a-7h** were prepared in analogy to general literature protocol,^{2a} by NBS-mediated bromination of the respective fluoral arylhydrazones.^{2b}

2. Synthetic procedures and characterization data

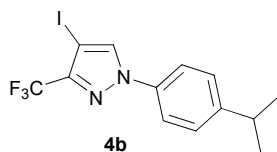
General Procedure A for synthesis of 4-iodopyrazoles **4a-4f**: A solution of 1-aryl-3-trifluoromethylpyrazole **3** (1.0 mmol), CAN (603 mg, 1.1 mmol), and elemental iodine (330 mg, 1.3 mmol) in MeCN (6 mL) was refluxed overnight. After solvent was removed in vacuo, the residue was dissolved in DCM (15 mL), the mixture was washed with sat. aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL), then with water (10 mL), and the organic layer was dried over Na_2SO_4 . The solvent was evaporated and the crude product **4** was purified by filtration through a short silica gel pad (FCC) or by standard column chromatography (CC).

4-Iodo-1-(*p*-tolyl)-3-trifluoromethylpyrazole (**4a**):



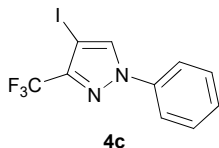
FCC (SiO_2 , hexane/DCM 3:2); yellow oil, 285 mg (81%). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 2.42 (s, 3H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.53-7.55 (m, 2H), 7.97 (s, 1H, 5-H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 21.1, 55.9 (q, $^3J_{\text{C-F}} \approx 1.6$ Hz), 119.7, 121.0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270.2$ Hz), 130.3, 134.4, 136.7, 138.5, 144.9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 37.2$ Hz). ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3): δ -61.72 (s, CF_3). IR (neat) ν 1521, 1470, 1394, 1230, 1163, 1129, 1066, 992, 813 cm^{-1} . ESI-MS (m/z): 353.1 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{IN}_2$ (352.1): C 37.52, H 2.29, N 7.96; found: C 37.45, H 2.33, N 7.85.

4-Iodo-1-(*p*-isopropylphenyl)-3-trifluoromethylpyrazole (**4b**):



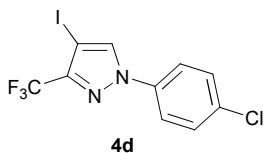
FCC (SiO₂, hexane/DCM 4:1); yellow oil, 285 mg (75%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 2.97 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.96 (s, 1H, 5-H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 23.9, 33.8, 55.8 (br, C-4), 119.8, 121.0 (q, ¹*J*_{C-F} = 270.0 Hz), 127.7, 134.4, 136.8, 144.8 (q, ²*J*_{C-F} = 37.3 Hz), 149.4. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ -61.58 (s, CF₃). IR (neat) ν 1525, 1502, 1476, 1394, 1230, 1163, 1129, 1051, 992, 835 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 381.2 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₃H₁₂F₃IN₂ (380.1): C 41.07, H 3.18, N 7.37; found: C 41.19, H 3.18, N 7.36.

4-Iodo-1-phenyl-3-trifluoromethylpyrazole (**4c**):



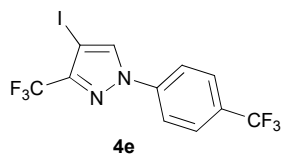
FCC (SiO₂, hexane); colorless oil, 297 mg (88%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.40 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.64-7.66 (m, 2H), 8.00 (s, 1H, 5-H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 56.2 (q, ³*J*_{C-F} ≈ 1.7 Hz), 119.8, 120.9 (q, ¹*J*_{C-F} = 270.2 Hz), 128.4, 129.8, 134.5, 138.9, 145.2 (q, ²*J*_{C-F} = 37.1 Hz). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ -61.78 (s, CF₃). IR (neat) ν 1599, 1476, 1394, 1230, 1163, 1126, 1066, 992, 757, 686 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 339.2 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₀H₆F₃IN₂ (338.1): C 35.53, H 1.79, N 8.29; found: C 35.57, H 1.81, N 8.32.

1-(*p*-Chlorophenyl)-4-iodo-3-trifluoromethylpyrazole (**4d**):



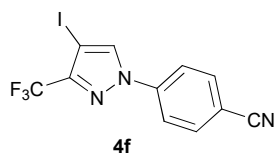
FCC (SiO₂, hexane/DCM 4:1); pale yellow solid, 290 mg (78%); mp 60-62 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.46 (m, 2H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.97 (s, 1H, 5-H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 56.6 (q, ³*J*_{C-F} ≈ 1.6 Hz), 120.7 (q, ¹*J*_{C-F} = 270.3 Hz), 120.9, 130.0, 134.1, 134.4, 137.3, 145.5 (q, ²*J*_{C-F} = 37.4 Hz). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ -61.86 (s, CF₃). IR (neat) ν 1476, 1387, 1230, 1156, 1111, 1059, 985, 958, 824 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 375.1 (38, [M{³⁷Cl}+H]⁺), 373.1 (100, [M{³⁵Cl}+H]⁺). Anal. calcd for C₁₀H₅ClF₃IN₂ (372.5): C 32.24, H 1.35, N 7.52; found: C 32.35, H 1.40, N 7.36.

4-Iodo-1-(*p*-trifluoromethylphenyl)-3-trifluoromethylpyrazole (**4e**):



FCC (SiO₂, hexane/DCM 9:1); colorless solid, 300 mg (74%); mp 62-63 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.75-7.77 (m, 2H), 7.80-7.82 (m, 2H), 8.08 (s, 1H, 5-H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 57.2 (br, C-4), 119.6 (br), 120.7 (q, ¹J_{C-F} = 270.5 Hz, 3-CF₃), 123.7 (q, ¹J_{C-F} = 272.2 Hz), 127.2 (q, ³J_{C-F} = 3.8 Hz), 130.3 (q, ²J_{C-F} = 33.2 Hz), 134.5, 141.1, 146.0 (q, ²J_{C-F} = 37.5 Hz). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ -62.08, -62.59 (2s, 2CF₃). IR (neat) ν 1618, 1476, 1390, 1320, 1238, 1137, 1107, 1078, 1055, 992, 954, 842, 801 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 407.1 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₁H₅F₆IN₂ (406.1): C 32.54, H 1.24, N 6.90; found: C 32.52, H 1.38, N 6.88.

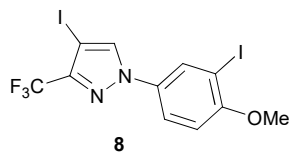
4-(4-Iodo-3-trifluoromethylpyrazol-1-yl)benzonitrile (**4f**):



FCC (SiO₂, hexane/DCM 1:1); colorless solid, 247 mg (68%); mp 149-151 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.84 (m, 4H), 8.11 (s, 1H, 5-H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 57.8 (br, C-4), 111.9, 117.9, 119.7, 120.5 (q, ¹J_{C-F} = 270.6 Hz), 134.0, 134.5, 141.5, 146.4 (q, ²J_{C-F} = 37.8 Hz). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ -62.20 (s, CF₃). IR (neat) ν 2229, 1607, 1506, 1476, 1390, 1279, 1170, 1115, 1051, 947, 764, 741 cm⁻¹. (-)-ESI-MS (*m/z*): 361.8 (100, [M-H]⁻). Anal. calcd for C₁₁H₅F₃IN₃ (363.1): C 36.39, H 1.39, N 11.57; found: C 36.49, H 1.36, N 11.52.

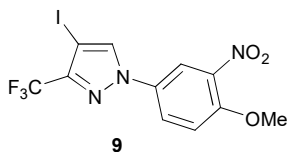
Attempted synthesis of **4h** by treatment of 1-(*p*-methoxyphenyl)-3-trifluoromethylpyrazole (**3h**) with I₂/CAN according to the General Procedure A provided a mixture of 4-iodopyrazole derivatives **8** and **9**, which were isolated by standard column chromatography (CC).

4-Iodo-1-(3-iodo-4-methoxyphenyl)-3-trifluoromethylpyrazole (**8**):



CC (SiO₂, hexane/DCM 7:3, first eluted); colorless solid, 148 mg (30%); mp 92-94 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 3.93 (s, 3H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 2.7, 8.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H, 5-H), 8.06 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 56.1 (q, ³J_{C-F} ≈ 1.5 Hz), 56.9, 86.3, 110.9, 120.8 (q, ¹J_{C-F} = 270.3 Hz), 121.2, 131.1, 133.2, 134.5, 145.1 (q, ²J_{C-F} = 37.3 Hz), 158.3. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ -61.74 (s, CF₃). IR (neat) ν 1487, 1275, 1230, 1163, 1115, 1070, 1044, 988, 813 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 495.0 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₁H₇F₃I₂N₂O (494.0): C 26.75, H 1.43, N 5.67; found: C 26.76, H 1.65, N 5.41.

4-Iodo-1-(4-methoxy-3-nitrophenyl)-3-trifluoromethylpyrazole (**9**):

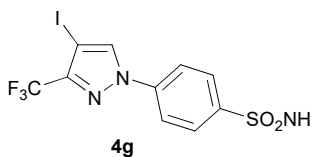


CC (SiO₂, hexane/DCM 7:3, second eluted); pale yellow solid, 193 mg (39%); mp 131-133 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 4.03 (s, 3H), 7.22 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 2.8, 9.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H, 5-H), 8.16 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 56.6 (q, ³*J*_{C-F} ≈ 1.4 Hz), 57.2, 114.9, 117.3, 120.6 (q, ¹*J*_{C-F} = 270.5 Hz), 125.3, 131.6, 134.4, 139.6, 145.7 (q, ²*J*_{C-F} = 37.5 Hz), 152.6. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ -61.96 (s, CF₃). IR (neat) ν 1536, 1476, 1346, 1275, 1223, 1170, 1126, 1066, 992, 876, 816, 746 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 414.1 (100, [M+H]⁺). HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₈F₃IN₃O₃ 413.9562, found 413.9572.

Competition experiment: A solution of **3a** (22.6 mg, 0.1 mmol), **3f** (23.7 mg, 0.1 mmol), CAN (27.4 mg, 0.05 mmol), and elemental iodine (12.7 mg, 0.05 mmol) in MeCN (1 mL) was refluxed overnight. After standard aqueous work-up according to General Procedure A the resulting mixture was analyzed by ¹H NMR spectroscopy, which evidenced the formation of the expected products **4a** and **4f** in ca. 10:1 ratio, along with unconsumed starting materials (conversion of **3a**: 79%; conversion of **3f**: 8%).

General Procedure B for synthesis of 4-iodopyrazoles **4g** and **4h**: To a solution of CF₃-pyrazole **3g** or **3h** (1.0 mmol) in glacial acetic acid (1 mL) was added a solution of NIS (338 mg, 1.5 mmol) in TFA (1 mL) and the resulting mixture was heated overnight at 80 °C. The solution was cooled to room temperature, diluted with DCM (60 mL), washed with sat. aq. Na₂S₂O₃ (2 x 5 mL), and then with sat. aq. NaHCO₃ (3 x 5 mL). The organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, and solvents were removed in vacuo. The products were purified by column chromatography (CC).

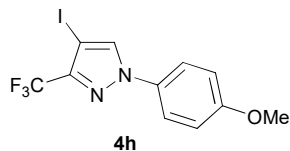
4-(4-Iodo-3-trifluoromethylpyrazol-1-yl)-benzenesulfonamide (**4g**):



CC (SiO₂, hexane/EtOAc 2:3); light yellow solid, 296 mg (71%); mp 166-168 °C. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.48 (s_{br}, 2H, NH₂), 7.97-7.99 (m, 2H), 8.05-8.08 (m, 2H), 9.05 (s, 1H, 5-H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 59.7 (br), 119.4, 120.9 (q, ¹*J*_{C-F} = 270.0 Hz), 127.4, 136.7, 140.2, 143.2, 144.1 (q, ²*J*_{C-F} = 36.4 Hz). ¹⁹F NMR (565 MHz, DMSO-*d*₆): δ -60.72 (s, CF₃). IR (neat) ν 3340, 3247, 1592, 1477, 1387, 1331, 1234, 1156, 1118, 1096, 992, 910, 835 cm⁻¹. HRMS ((-)-ESI-TOF) *m/z*: [M-H]⁻ calcd for C₁₀H₇F₃IN₃O₂S 415.9177, found 415.9178.

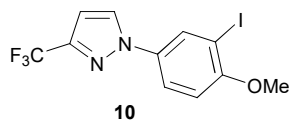
Following the General Procedure B the reaction of **3h** (1.0 mmol) with NIS (1.5 mmol) in AcOH/TFA provided, after standard work-up, a ca. 4:1 mixture of 4-iodopyrazole **4h** and 3-iodo-4-methoxyphenyl-functionalized pyrazole **10** identified as major products, which were separated by standard column chromatography (CC).

4-Iodo-1-(*p*-methoxyphenyl)-3-trifluoromethylpyrazole (**4h**):



CC (SiO₂, hexane/EtOAc 9:1, first eluted); yellow oil, 133 mg (36%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 3.85 (s, 3H), 6.97-6.99 (m, 2H), 7.53-7.56 (m, 2H), 7.90 (s, 1H, 5-H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 55.6 (br, C-4), 55.8, 114.9, 121.0 (q, ¹J_{C-F} = 270.1 Hz), 121.6, 132.6, 134.6, 144.9 (q, ²J_{C-F} = 37.2 Hz), 159.7. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ -61.71 (s, CF₃). IR (neat) ν 1521, 1502, 1476, 1230, 1163, 1126, 1066, 1029, 992, 831 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₉F₃IN₂O₂ 368.9712, found 368.9712.

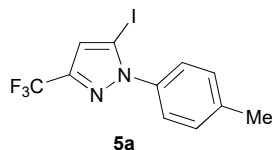
1-(3-Iodo-4-methoxyphenyl)-3-trifluoromethylpyrazole (**10**):



CC (SiO₂, hexane/EtOAc 9:1, second eluted); light orange oil, 37 mg (10%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 3.93 (s, 3H), 6.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.84 (m_c, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 56.9, 86.2, 106.1 (q, ³J_{C-F} = 2.2 Hz), 110.9, 121.3 (q, ¹J_{C-F} = 268.7 Hz), 128.5, 131.3, 133.9, 144.0 (q, ²J_{C-F} = 38.5 Hz), 158.0. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ -62.06 (s, CF₃). IR (neat) ν 1495, 1383, 1275, 1167, 1129, 1051, 1018, 958, 805, 764 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₉F₃IN₂O 368.9712, found 368.9720.

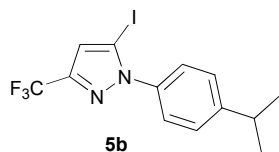
General Procedure C for synthesis of 5-iodopyrazoles **5a-5h**: To a solution of 1-aryl-3-CF₃-pyrazole **3** (1.0 mmol) in dry THF (5 mL) was added dropwise *n*-BuLi (2.5M in hexane, 0.52 mL, 1.3 mmol) under vigorous stirring at -78 °C. After 10 min, a solution of iodine (356 mg, 1.4 mmol) in dry THF (3 mL) was added and the mixture was allowed to reach room temperature within 4h. The resulting was diluted with DCM (30 mL), washed with sat. aq. Na₂S₂O₃ (10 mL), then with water (5 mL), the organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvents were removed under reduced pressure. Crude product was isolated by filtration through a short silica gel pad (FCC).

5-Iodo-1-(*p*-tolyl)-3-trifluoromethyl-1*H*-pyrazole (**5a**):



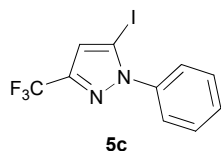
FCC (SiO₂, hexane/DCM 1:1); light orange solid, 303 mg (86%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 2.44 (s, 3H), 6.86 (s, 1H, 4-H), 7.30-7.31 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 21.3, 83.0, 115.1 (q, ³J_{C-F} ≈ 2.1 Hz), 120.8 (q, ¹J_{C-F} = 269.3 Hz), 126.3, 129.7, 137.1, 139.9, 145.4 (q, ²J_{C-F} = 38.8 Hz). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ -62.39 (s, CF₃). IR (neat) ν 1506, 1457, 1368, 1230, 1167, 1118, 1085, 980, 965, 824, 801 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 353.1 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₁H₈F₃IN₂ (352.1): C 37.52, H 2.29, N 7.96; found: C 37.62, H 2.31, N 7.77.

5-Iodo-1-(*p*-isopropylphenyl)-3-trifluoromethylpyrazole (**5b**):



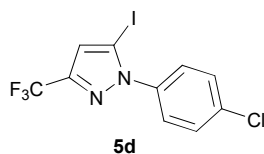
FCC (SiO₂, hexane/DCM 9:1); colorless oil, 296 mg (78%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 3.00 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H, 4-H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.42-7.44 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 24.0, 34.1, 82.9, 115.2 (q, ³J_{C-F} = 2.1 Hz, C-5), 120.8 (q, ¹J_{C-F} = 269.3 Hz), 126.4, 127.2, 137.3, 145.4 (q, ²J_{C-F} = 38.9 Hz), 150.7. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ -62.47 (s, CF₃). IR (neat) ν 1506, 1457, 1372, 1230, 1170, 1133, 1100, 980, 835 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₃F₃IN₂ 381.0076, found 381.0082.

5-Iodo-1-phenyl-3-trifluoromethylpyrazole (**5c**):



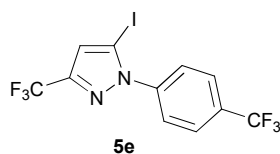
FCC (SiO₂, hexane/DCM 4:1); light orange oil, 284 mg (84%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.89 (s, 1H, 4-H) 7.47-7.54 (m, 5H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 82.9, 115.4 (q, ³J_{C-F} ≈ 2.1 Hz), 120.7 (q, ¹J_{C-F} = 269.3 Hz), 126.5, 129.2, 129.7, 139.5, 145.6 (q, ²J_{C-F} = 38.9 Hz). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ -62.40 (s, CF₃). IR (neat) ν 1495, 1368, 1230, 1167, 1129, 1100, 980, 764, 696 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 339.2 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₀H₆F₃IN₂ (338.1): C 35.53, H 1.79, N 8.29; found: C 35.44, H 1.77, N 8.30.

1-(*p*-Chlorophenyl)-5-iodo-3-trifluoromethylpyrazole (**5d**):



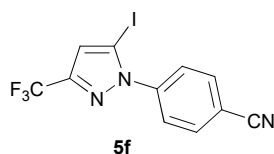
FCC (SiO₂, hexane/DCM 9:1); light orange solid, 286 mg (77%); mp 120-121 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.89 (s, 1H, 4-H), 7.47-7.51 (m, 4H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 82.8, 115.7 (q, ³J_{C-F} = 2.2 Hz), 120.6 (q, ¹J_{C-F} = 269.3 Hz), 127.9, 129.5, 135.8, 138.0, 146.0 (q, ²J_{C-F} = 39.1 Hz). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ -62.66 (s, CF₃). IR (neat) ν 1487, 1364, 1226, 1178, 1126, 1088, 980, 828, 801, 738 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 375.0 (31, [M{³⁷Cl}+H]⁺), 373.1 (100, [M{³⁵Cl}+H]⁺). Anal. calcd for C₁₀H₅ClF₃IN₂ (372.5): C 32.24, H 1.35, N 7.52; found: C 32.37, H 1.61, N 7.54.

5-Iodo-1-(*p*-trifluoromethylphenyl)-3-trifluoromethylpyrazole (**5e**):



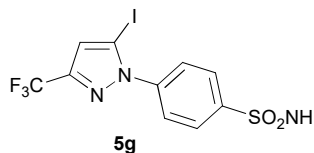
FCC (SiO₂, hexane/DCM 9:1); orange solid, 349 mg (86%); mp 101-103 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.93 (s, 1H, 4-H), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.78-7.81 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 82.3, 116.3 (q, ³J_{C-F} = 2.1 Hz), 120.6 (q, ¹J_{C-F} = 269.5 Hz, 3-CF₃), 123.7 (q, ¹J_{C-F} = 272.5 Hz), 126.5 (q, ³J_{C-F} = 3.7 Hz), 126.9, 131.7 (q, ²J_{C-F} = 33.2 Hz), 142.2, 146.4 (q, ²J_{C-F} = 39.2 Hz). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ -62.73, -62.74 (2s, 2CF₃). IR (neat) ν 1618, 1513, 1398, 1364, 1323, 1230, 1156, 1103, 1066, 980, 846, 813, 701 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₅F₆IN₂ 406.9480, found 406.9478. Anal. calcd for C₁₁H₅F₆IN₂ (406.1): C 32.54, H 1.24, N 6.90; found: C 32.56, H 1.46, N 7.05.

4-(5-Iodo-3-trifluoromethylpyrazol-1-yl)benzonitrile (**5f**):



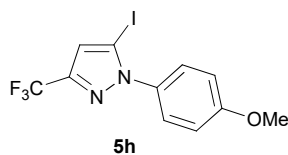
FCC (SiO₂, hexane/DCM 4:1) followed by recrystallization from hexane; light orange solid, 239 mg (66%); mp 116-117 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.94 (s, 1H, 4-H), 7.74-7.76 (m, 2H), 7.82-7.84 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 82.0, 113.5, 116.7 (q, ³J_{C-F} = 2.0 Hz), 117.8, 120.4 (q, ¹J_{C-F} = 269.5 Hz), 127.0, 133.2, 142.6, 146.7 (q, ²J_{C-F} = 39.3 Hz). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ -62.78 (s, CF₃). IR (neat) ν 2233, 1607, 1506, 1368, 1230, 1185, 1126, 1092, 980, 846, 813 cm⁻¹. ESI-MS (*m/z*): 364.0 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd for C₁₁H₅F₃IN₃ (363.1): C 36.39, H 1.39, N 11.57; found: C 36.24, H 1.55, N 11.71.

4-(5-Iodo-3-trifluoromethylpyrazol-1-yl)-benzenesulfonamide (**5g**)³: Following our previous report, 4/5-unsubstituted pyrazole **3g** (1.0 mmol) in a mixture of dry THF (5 mL) and TMEDA (0.45 mL) was reacted with excess *n*-BuLi (2.5M in hexane, 1.2 mL, 3.0 mmol), at -78 °C, and treated with a solution of I₂ (812 mg, 3.2 mmol) in dry THF to give after standard work-up (performed according to General Procedure C) crude product **5g** which was purified by column chromatography (CC).



CC (SiO₂, hexane/EtOAc 3:1 gradient 3:2); colorless solid, 270 mg (65%); mp 165-167 °C. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.34 (s, 1H, 4-H), 7.57 (s_{br}, 2H, NH₂), 7.82-7.85 (m, 2H), 8.00-8.04 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 89.0, 115.6 (br), 120.8 (q, ¹J_{C-F} = 269.2 Hz), 126.8, 127.2, 141.4, 144.3 (q, ²J_{C-F} = 38.0 Hz), 144.9. ¹⁹F NMR (565 MHz, DMSO-*d*₆): δ -61.08 (s, CF₃). NMR spectra of **5g** in full accordance to the literature data.³

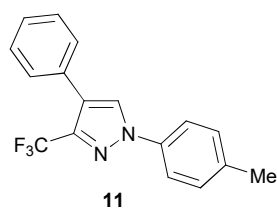
5-Iodo-1-(*p*-methoxyphenyl)-3-trifluoromethylpyrazole (**5h**)³:



CC (SiO₂, hexane/EtOAc 9:1); colorless solid, 327 mg (89%); mp 84-85 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 3.87 (s, 3H), 6.85 (s, 1H, 4-H), 6.98-7.01 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 55.7, 83.7, 114.3, 114.9 (q, ³J_{C-F} = 2.1 Hz), 120.8 (q, ¹J_{C-F} = 269.2 Hz), 128.0, 132.6, 145.3 (q, ²J_{C-F} = 38.9 Hz), 145.3. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ -62.50 (s, CF₃). NMR spectra of **5h** in full accordance to the literature data.³

Synthesis of diaryl 3-trifluoromethyl pyrazoles 11 and 12 through Suzuki-Miyaura cross-coupling: A solution of **4a** or **5a** (88 mg, 0.25 mmol), solid K₂CO₃ (138 mg, 1.0 mmol) and phenylboronic acid (46 mg, 0.38 mmol) in THF/H₂O (4:1 mixture, 10 mL) was degassed by a repeated procedure of freeze-pump-thaw, and Pd(PPh₃)₄ (87 mg, 30 mol% with respect to iodopyrazole) was added. The mixture was refluxed for 2 d, cooled to room temperature, diluted with H₂O (20 mL), and the resulting was extracted with DCM (3 x 5 mL). Combined organics were dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvents were removed under reduced pressure. Crude product was purified by standard column chromatography (CC).

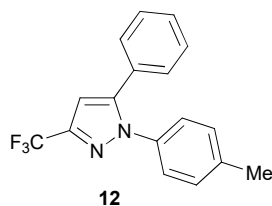
4-Phenyl-1-(*p*-tolyl)-3-trifluoromethylpyrazole (**11**):



CC (SiO₂, hexane/DCM 9:1); colorless solid, 42 mg (56%); mp 69-71 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (s, 3H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 2H),

7.47-7.50 (m, 2H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.96 (s, 1H, 5-H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 21.1, 119.8, 121.8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269.7$ Hz), 123.7 (br, C-4), 127.6, 128.0, 128.7, 128.8 (br, *ortho*-CH), 130.3, 130.5, 137.1, 137.9, 140.2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36.7$ Hz). ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3): δ -59.40 (s, CF_3). IR (neat) ν 1521, 1476, 1402, 1293, 1223, 1156, 1118, 1070, 980, 816, 764, 693 cm^{-1} . ESI-MS (m/z): 303.3 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2$ (302.3): C 67.54, H 4.33, N 9.27; found: C 67.63, H 4.34, N 9.04.

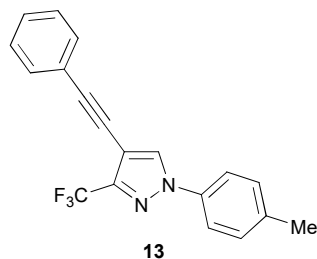
5-Phenyl-1-(*p*-tolyl)-3-trifluoromethylpyrazole (12**):**



CC (SiO_2 , hexane/DCM 9:1); colorless solid, 47 mg (62%); mp 83-85 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 2.37 (s, 3H), 6.74 (s, 1H, 4-H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 21.3, 105.5 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.1$ Hz), 121.5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269.1$ Hz), 125.5, 128.8, 128.9, 129.0, 129.5, 129.8, 137.0, 138.6, 143.1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38.3$ Hz), 144.7. ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3): δ -62.15 (s, CF_3). IR (neat) ν 1506, 1454, 1379, 1275, 1230, 1126, 1074, 969, 820, 764, 690 cm^{-1} . ESI-MS (m/z): 303.3 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2$ (302.3): C 67.54, H 4.33, N 9.27; found: C 67.57, H 4.51, N 9.31.

Synthesis of tri-substituted pyrazoles **13 and **14** through Sonogashira cross-coupling:** A solution of iodopyrazole **4a** or **5a** (88 mg, 0.20 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 mg, 0.02), and CuI (3.8 mg, 0.02 mmol) in a mixture of dry Et_3N (1.5 mL) and dry THF (2.0 mL) was degassed by a repeated procedure of freeze-pump-thaw. Meanwhile, phenylacetylene (25.5 mg, 0.25 mmol) was dissolved in dry THF (2.0 mL) in a separate flask, under argon, and the resulting mixture was added dropwise to the first reaction flask. The mixture was heated at 80 °C for 24 h, cooled to room temperature, diluted with H_2O (10 mL), and extracted with DCM (3 x 15 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, the solvents were removed in vacuo, and the resulting crude product was purified by column chromatography (CC).

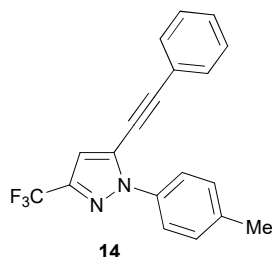
4-Phenylethynyl-1-(*p*-tolyl)-3-trifluoromethylpyrazole (13**):**



CC (SiO_2 , hexane/DCM 4:1); colorless solid, 62 mg (95%); mp 104-106 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 2.41 (s, 3H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 3H), 7.52-7.55

(m, 2H), 7.56-7.58 (m, 2H), 8.07 (s, 1H, 5-H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 21.1, 77.1, 93.8, 104.2 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 1.7$ Hz), 119.9, 121.0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270.2$ Hz), 122.9, 128.5, 128.8, 130.3, 130.9, 131.7, 136.8, 138.4, 144.1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 37.1$ Hz). ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3): δ -62.00 (s, CF_3). IR (neat) ν 1521, 1484, 1405, 1305, 1230, 1170, 1118, 1055, 962, 816, 760, 690 cm^{-1} . ESI-MS (m/z): 327.3 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2$ (326.3): C 69.93, H 4.02, N 8.58; found: C 69.84, H 4.00, N 8.40.

5-Phenylethynyl-1-(*p*-tolyl)-3-trifluoromethylpyrazole (**14**):



CC (SiO_2 , hexane/DCM 9:1); colorless solid, 60 mg (92%); mp 74-76 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 2.44 (s, 3H), 6.91 (s, 1H, 4-H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 3H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.69-7.72 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 21.3, 77.3, 97.4, 110.0 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.2$ Hz), 121.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269.0$ Hz), 121.6, 123.9, 126.6, 128.7, 129.6, 129.7, 131.6, 136.9, 138.9, 143.0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38.8$ Hz). ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3): δ -62.28 (s, CF_3). IR (neat) ν 1498, 1375, 1282, 1230, 1185, 1163, 1111, 1036, 973, 820, 753, 690 cm^{-1} . ESI-MS (m/z): 327.3 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2$ (326.3): C 69.93, H 4.02, N 8.58; found: C 70.01, H 4.15, N 8.52.

3. Copies of NMR spectra

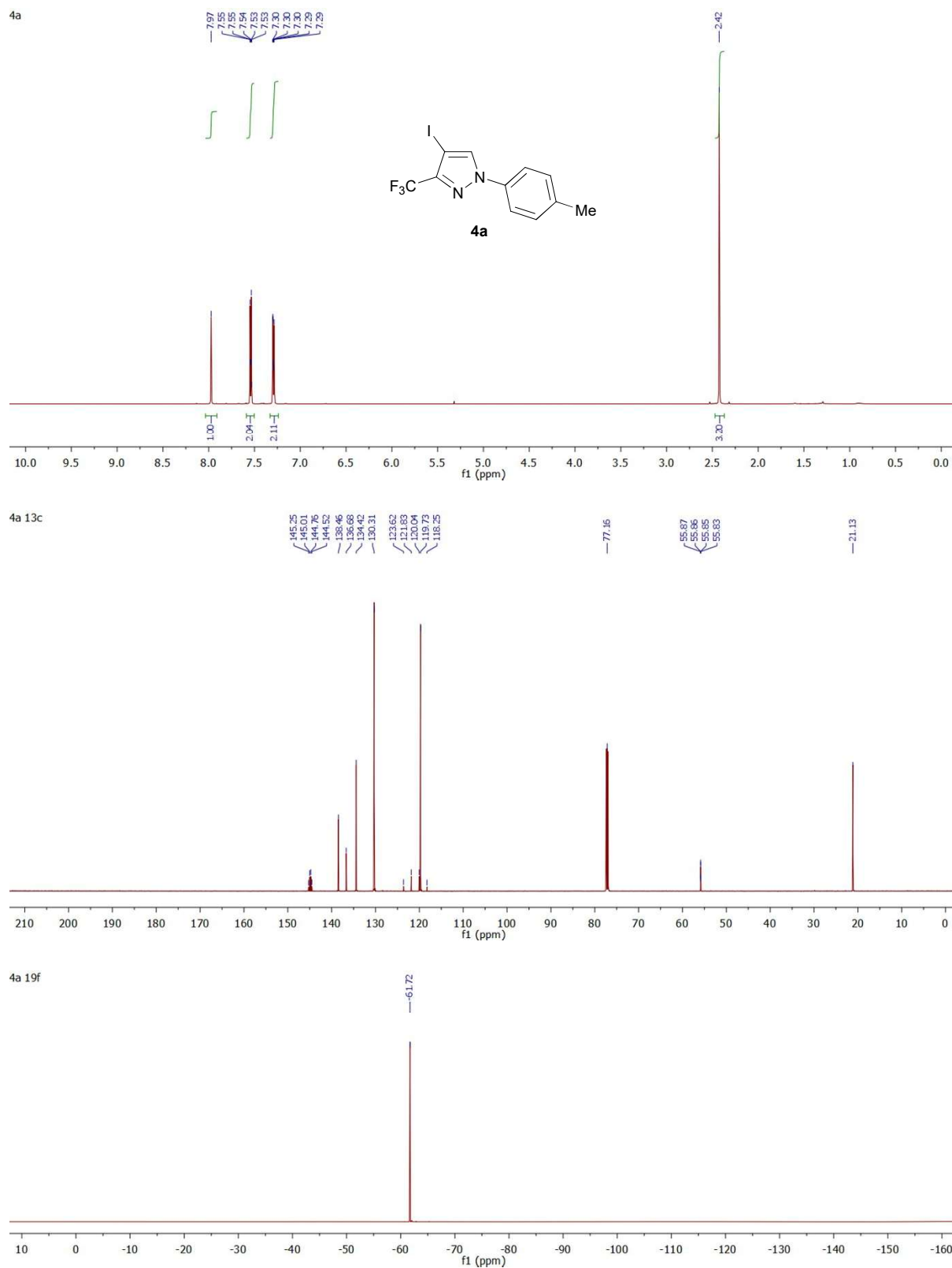


Fig S1. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **4a**.

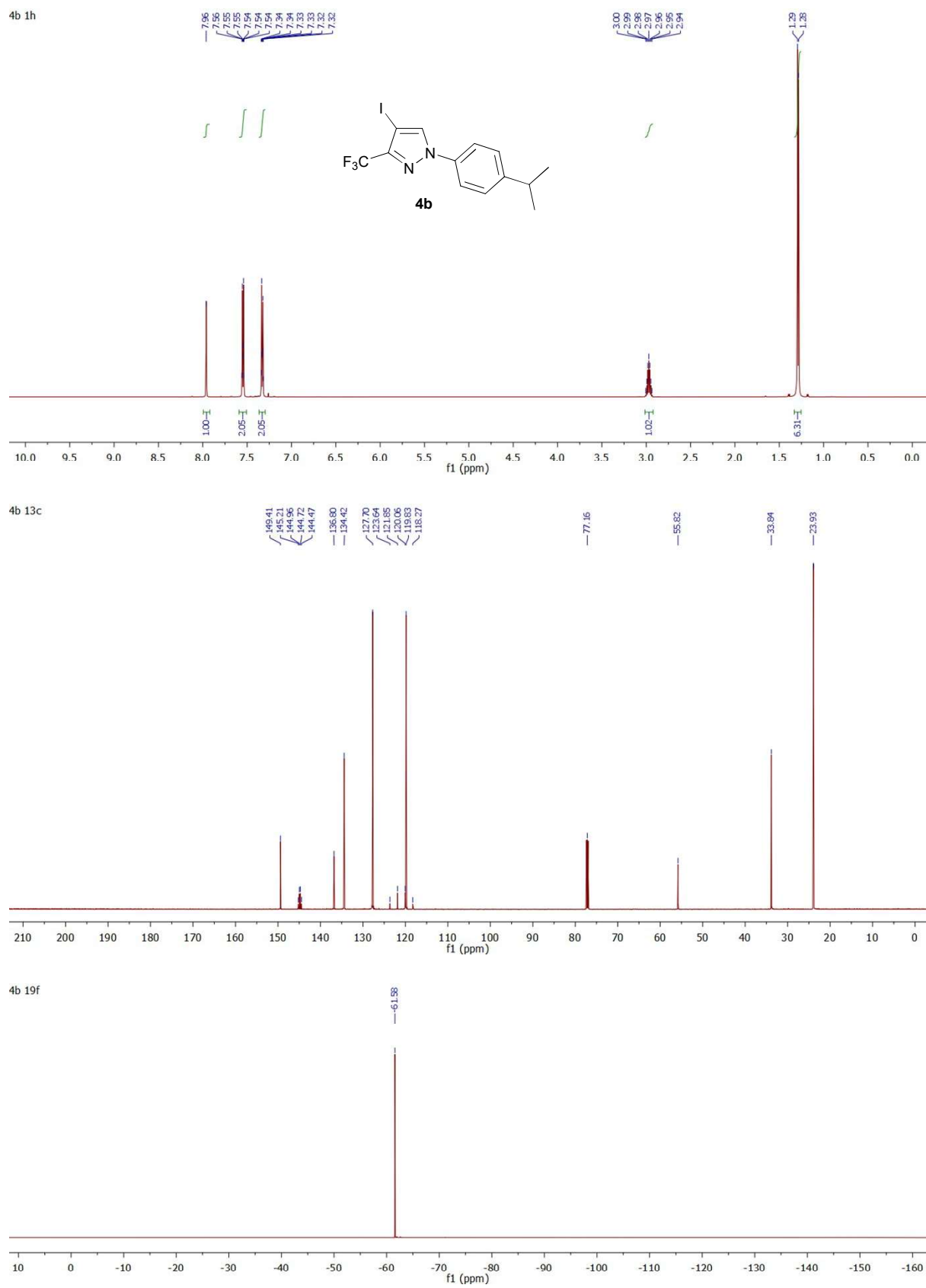


Fig S2. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **4b**.

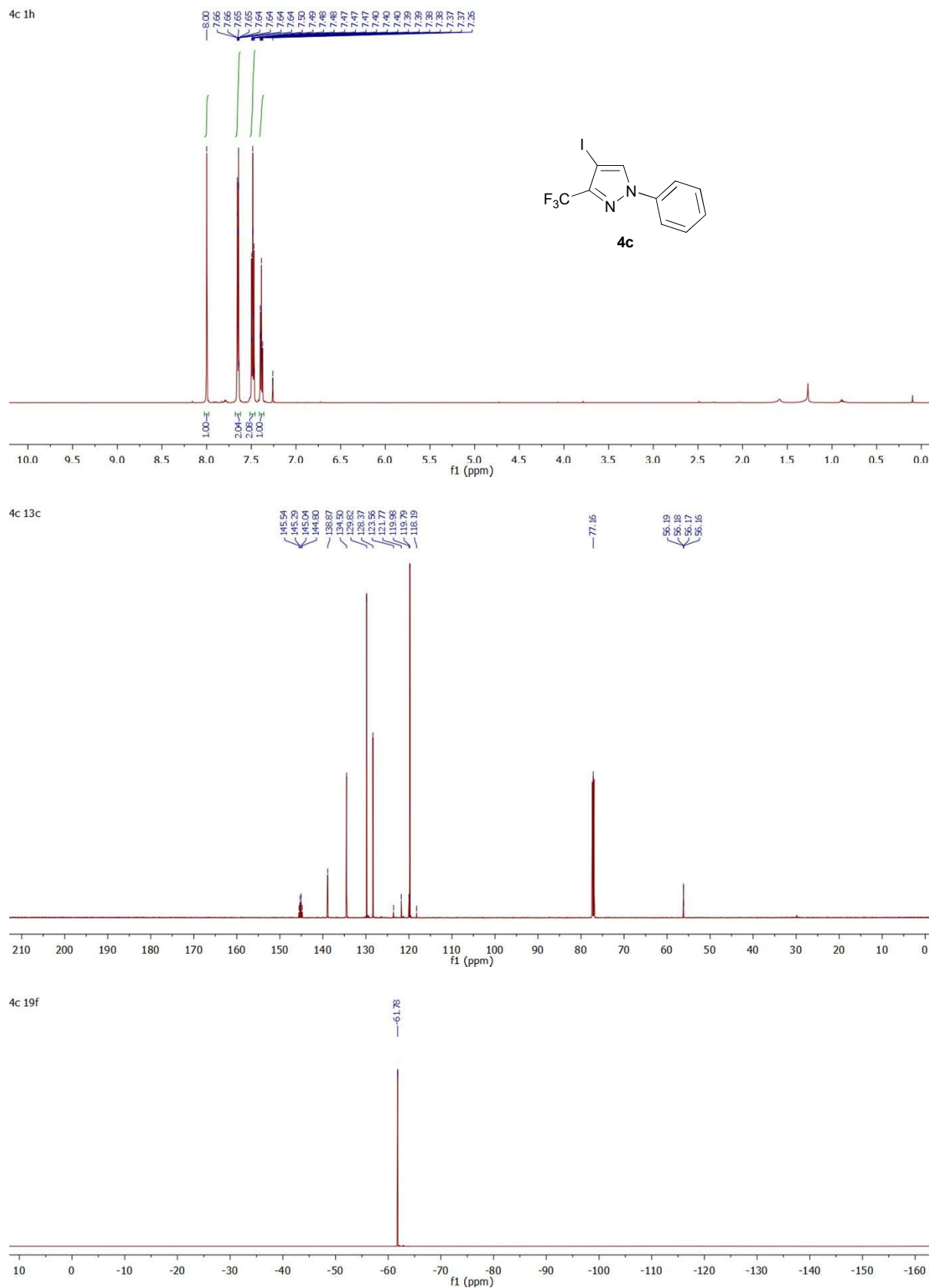


Fig S3. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **4c**.

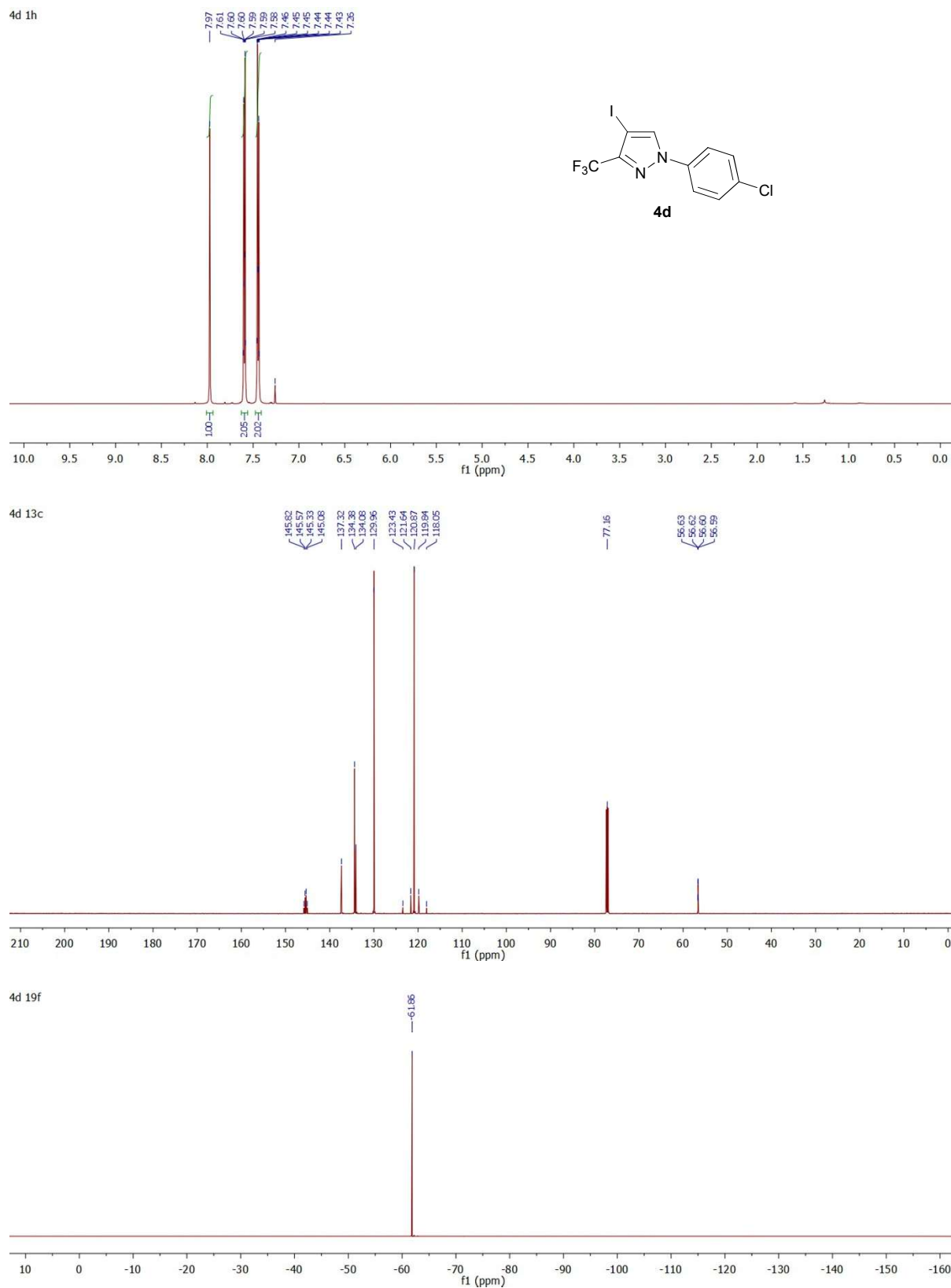


Fig S4. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **4d**.

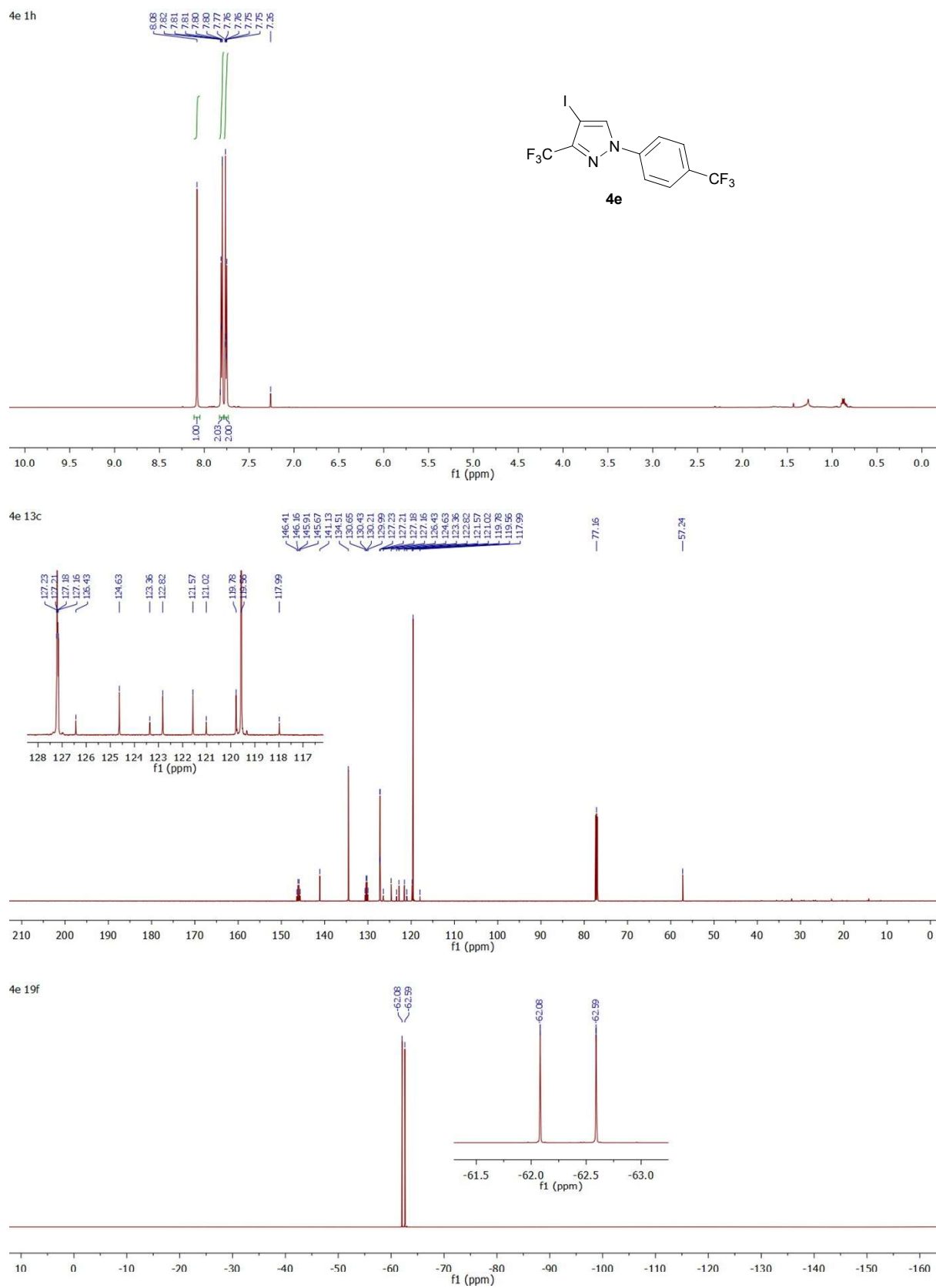
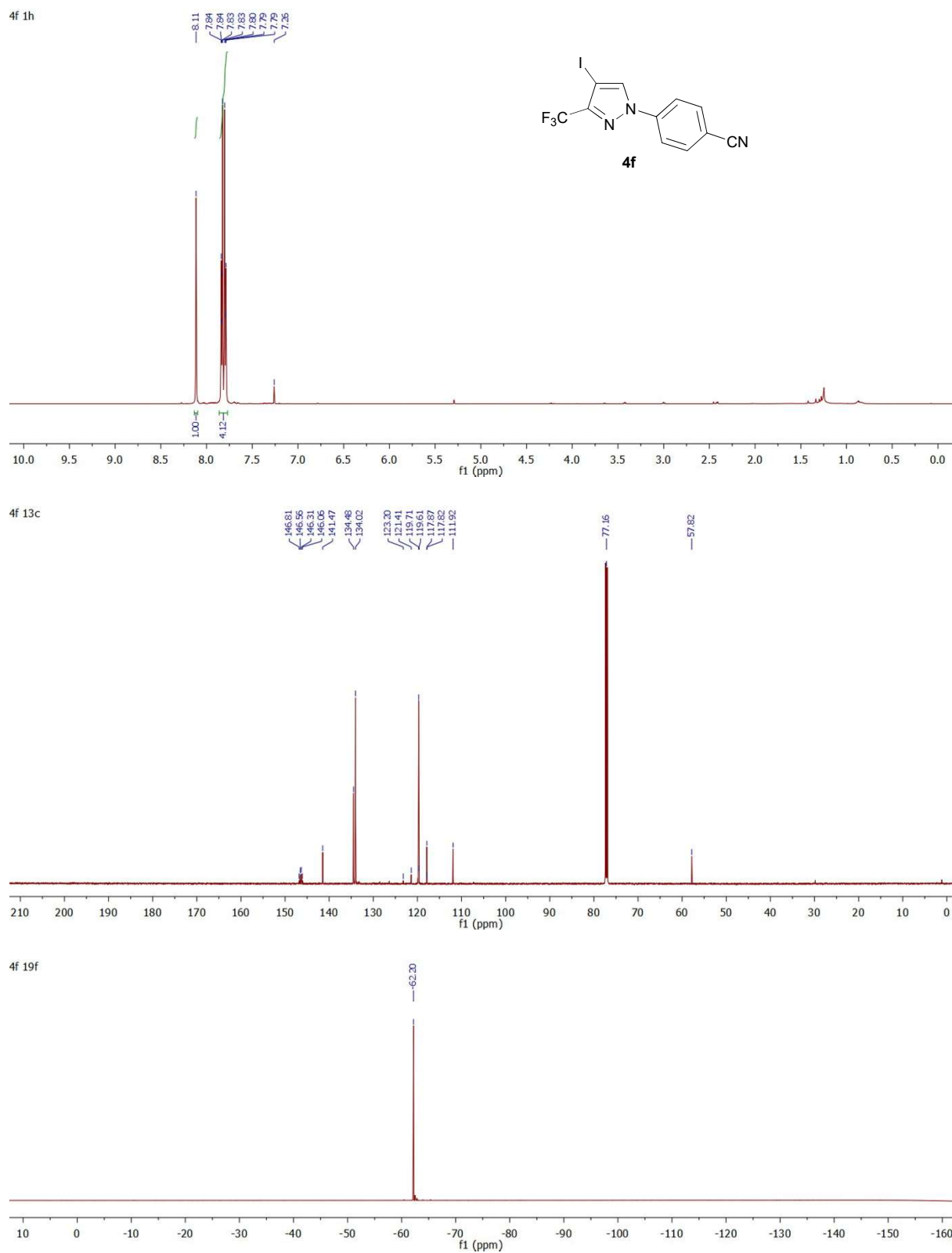


Fig S5. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **4e**.



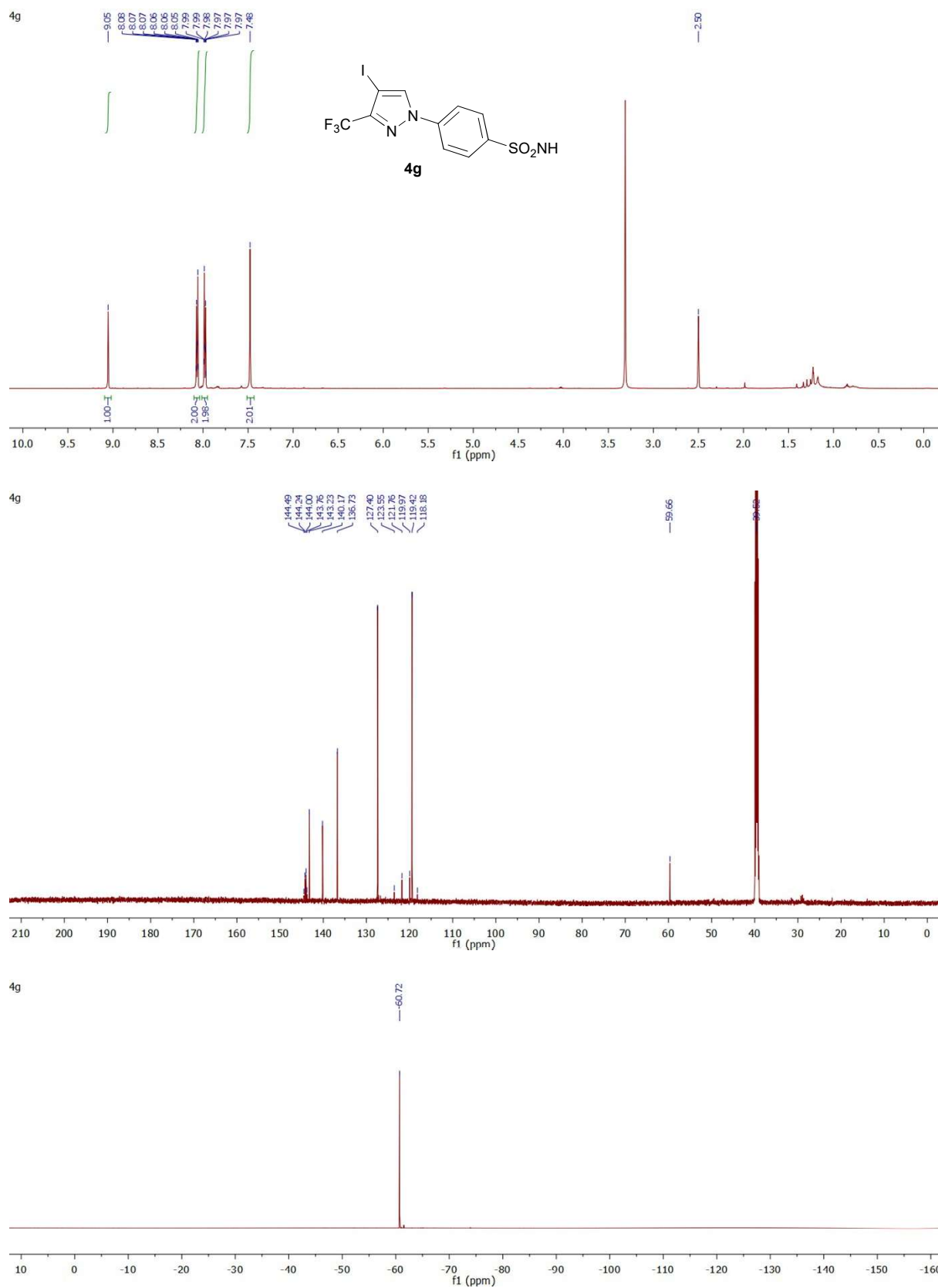


Fig S7. ^1H NMR (600 MHz), ^{13}C NMR (151 MHz) and ^{19}F NMR (565 MHz) spectra for compound **4g**, taken in $\text{DMSO}-d_6$.

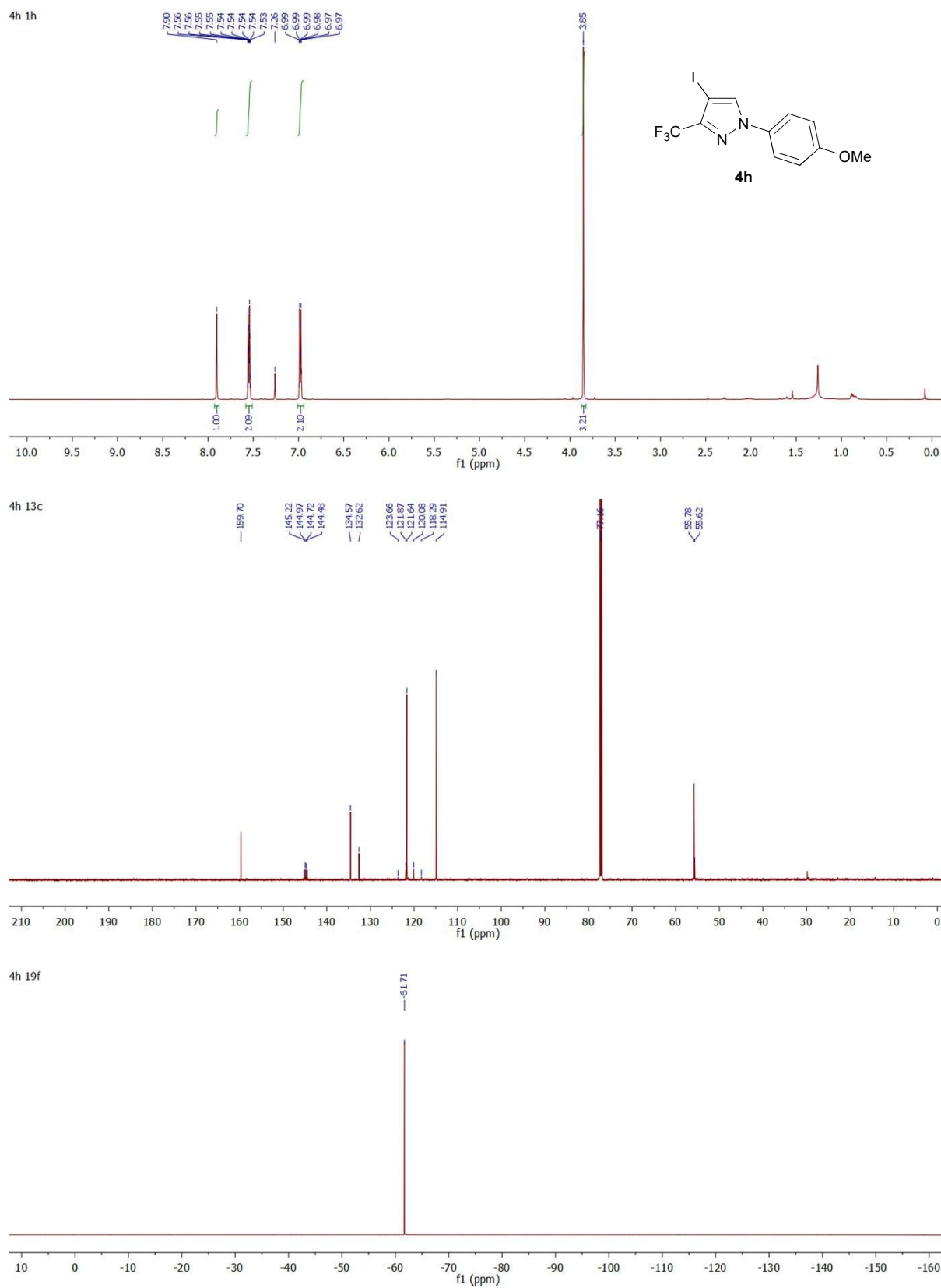


Fig S8. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **4h**.

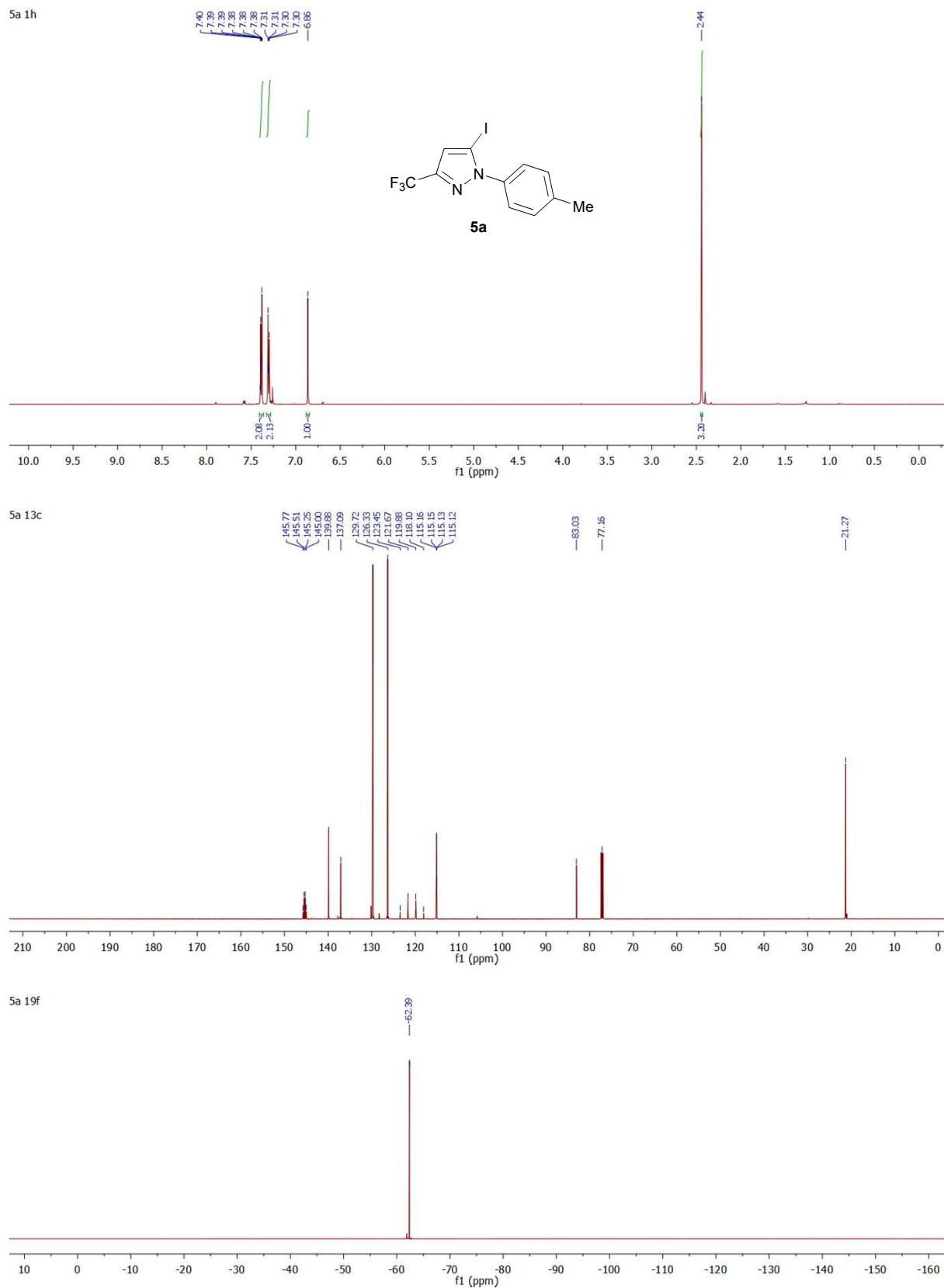


Fig S9. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **5a**.

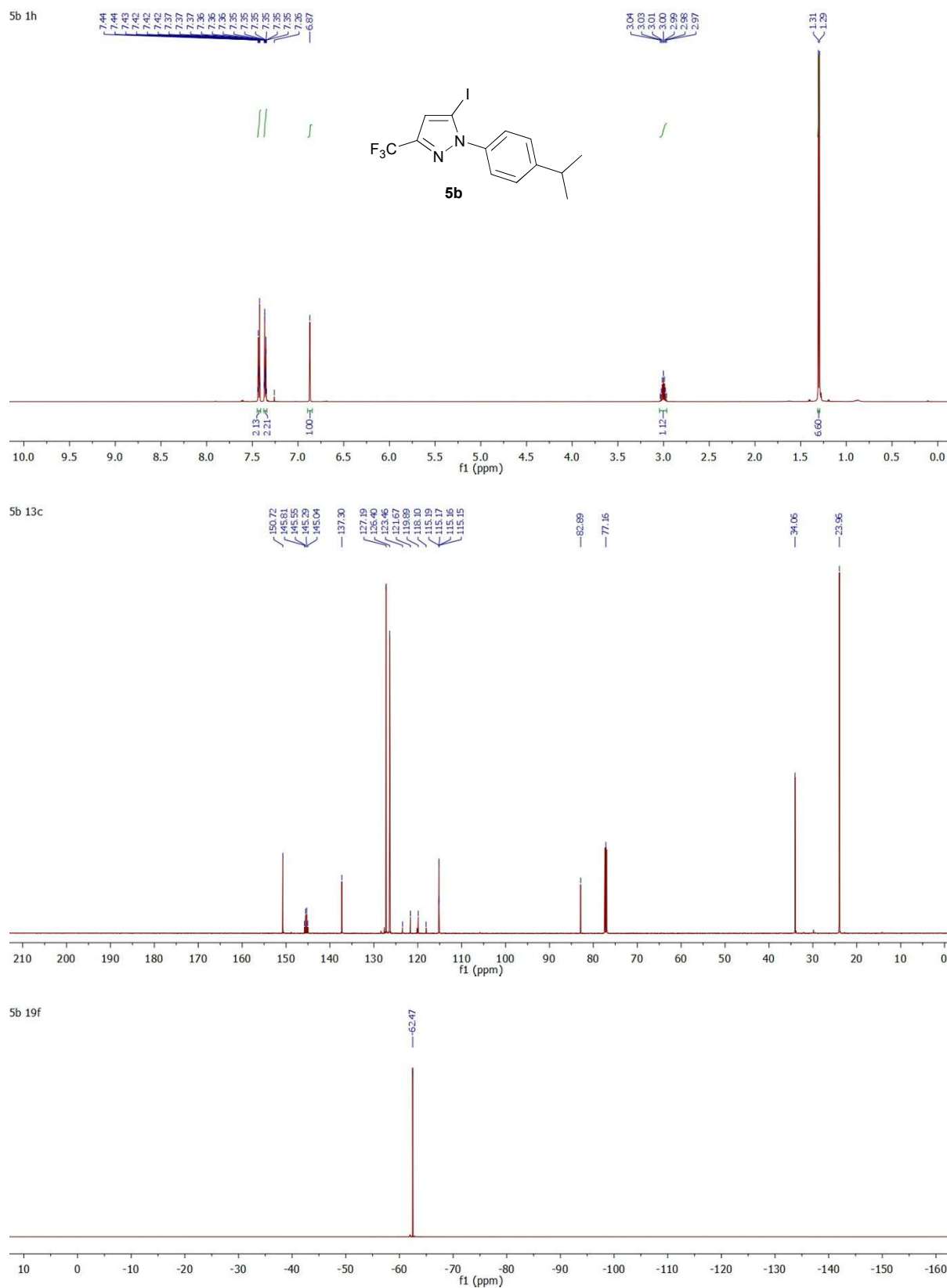


Fig S10. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **5b**.

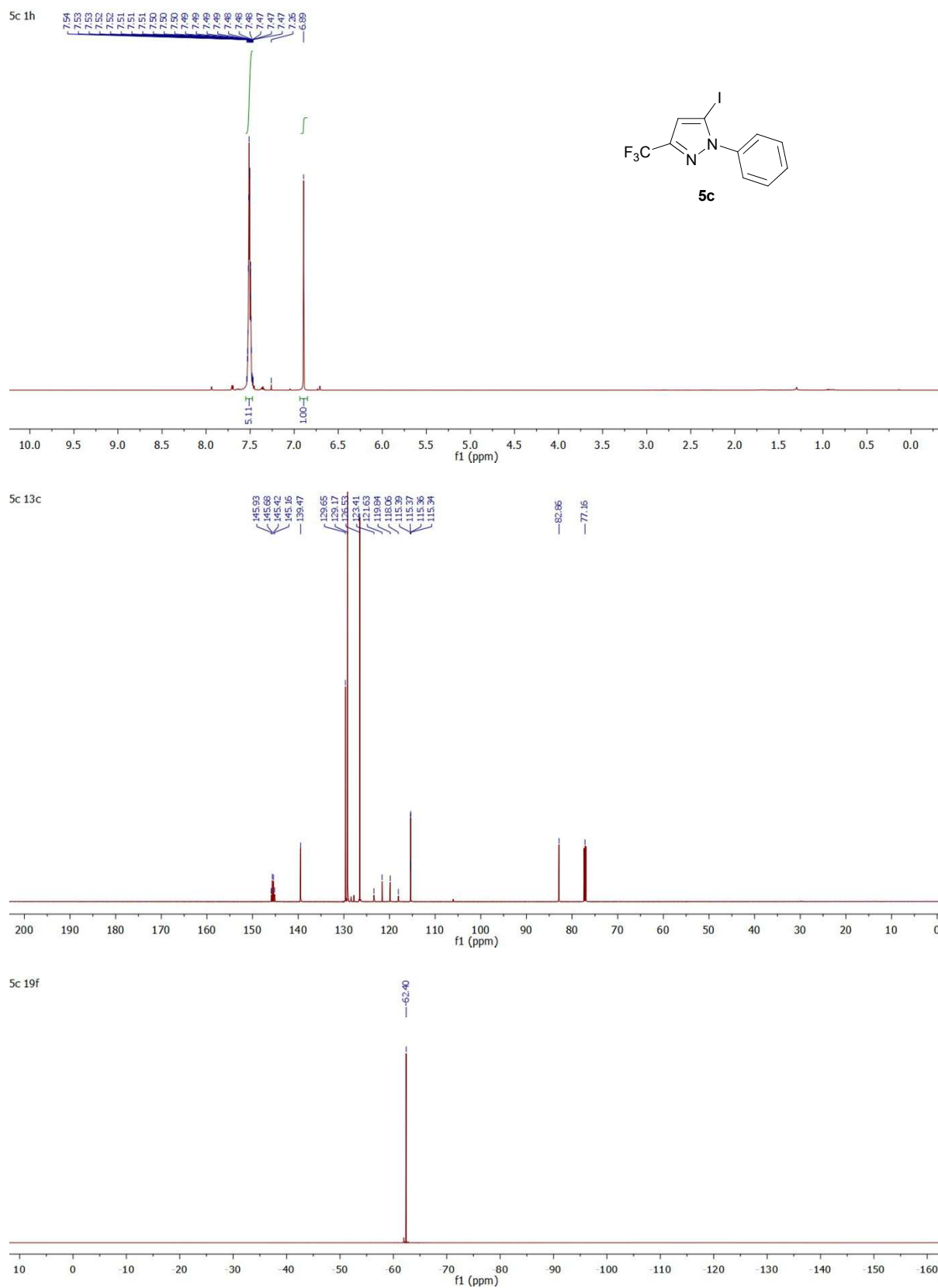


Fig S11. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **5c**.

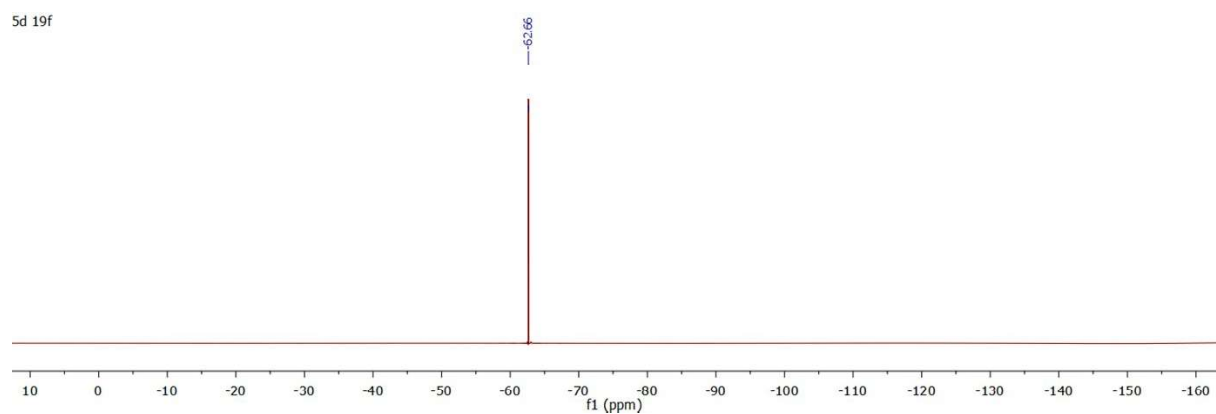
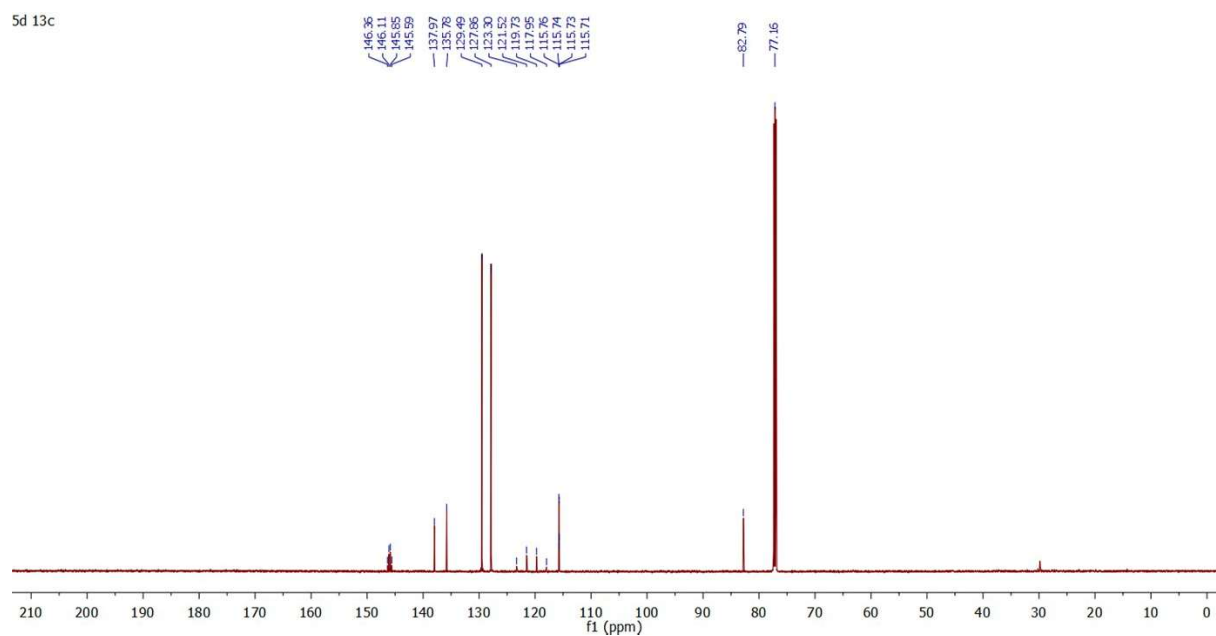
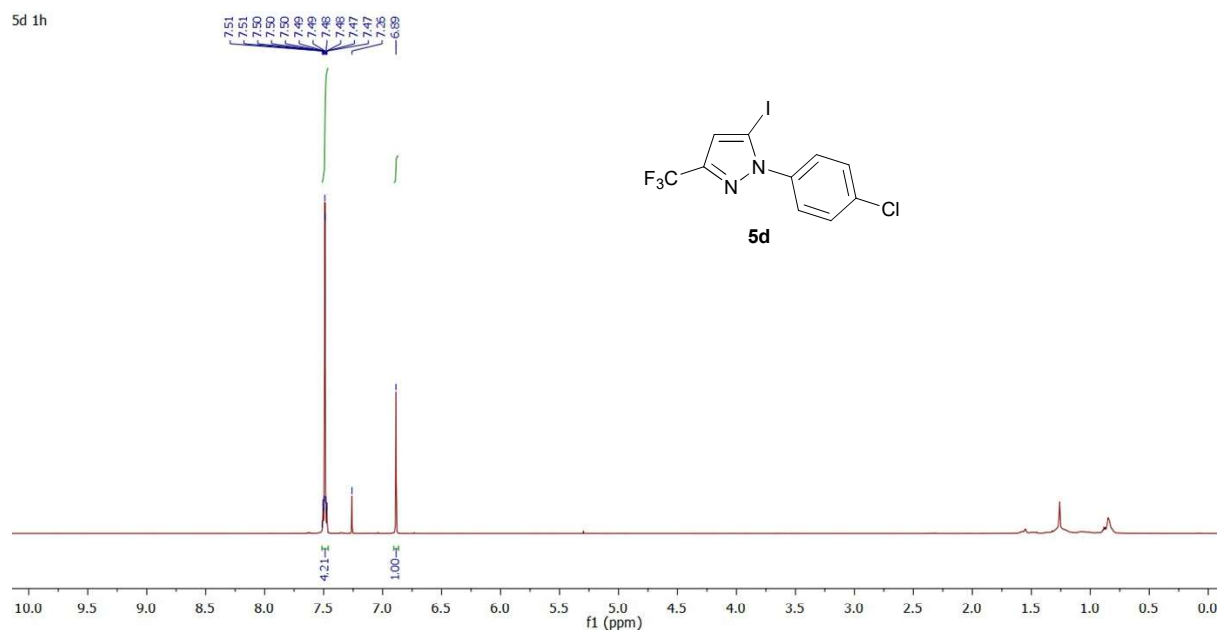


Fig S12. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **5d**.

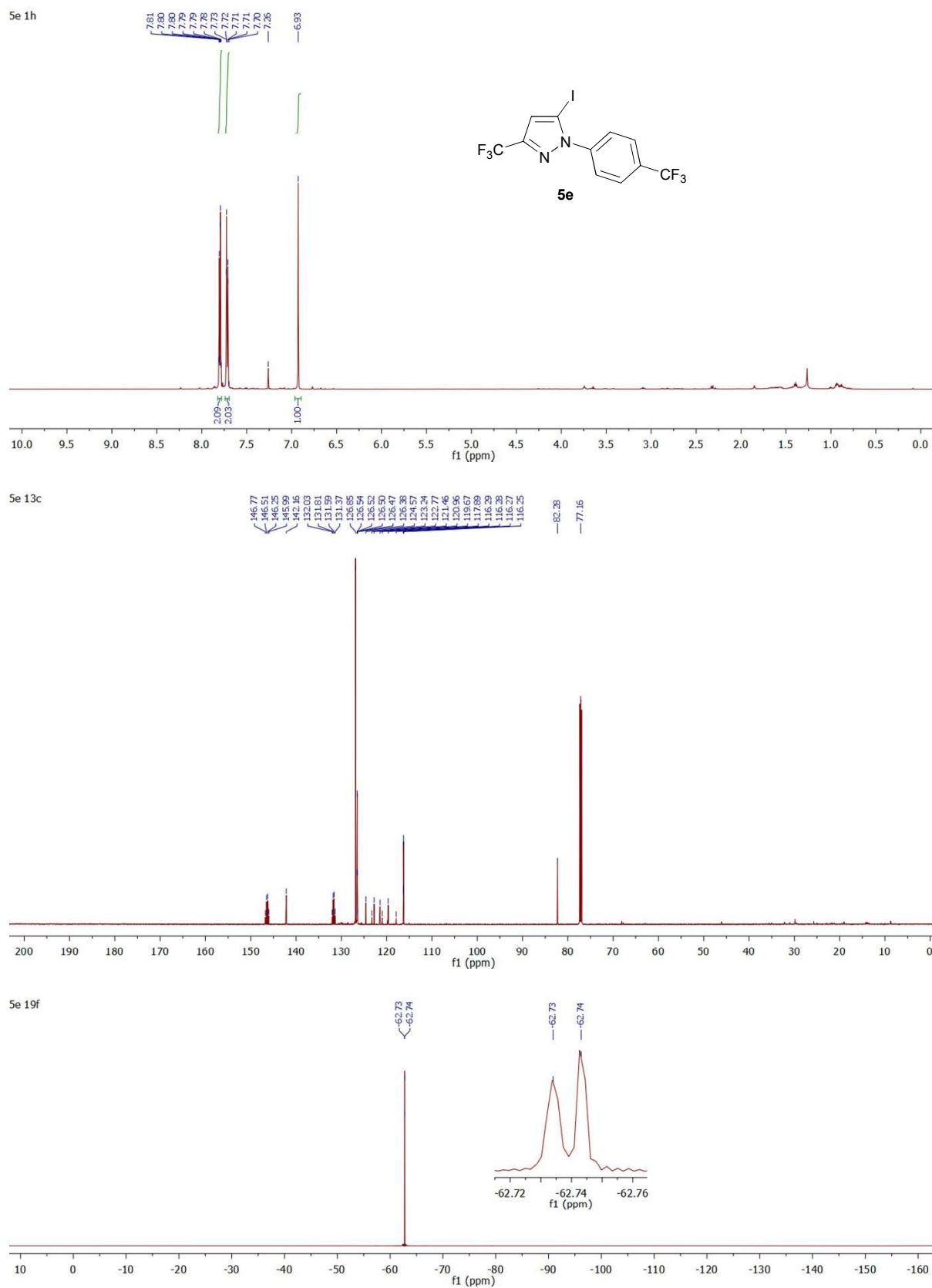


Fig S13. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **5e**.

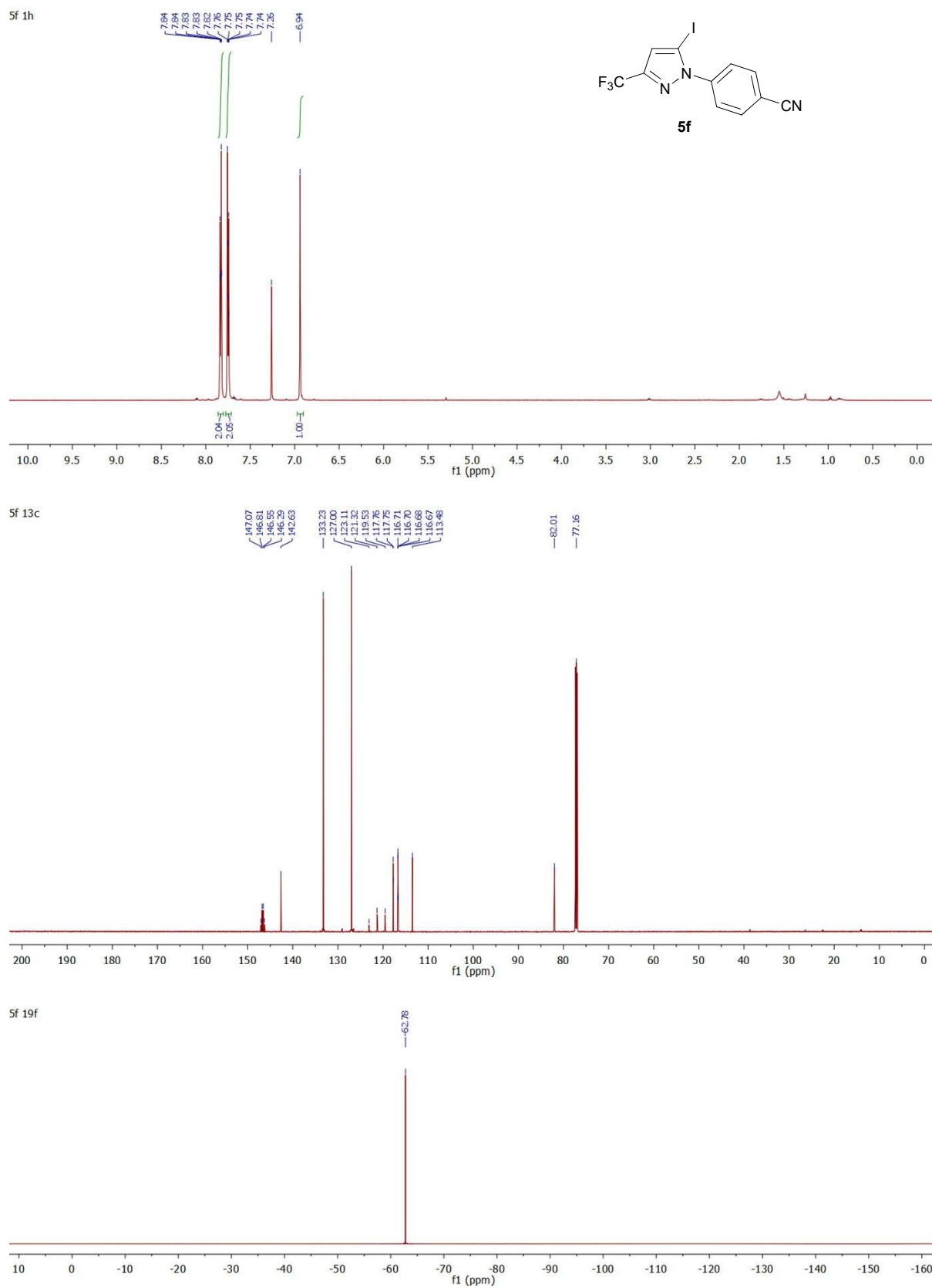


Fig S14. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **5f**.

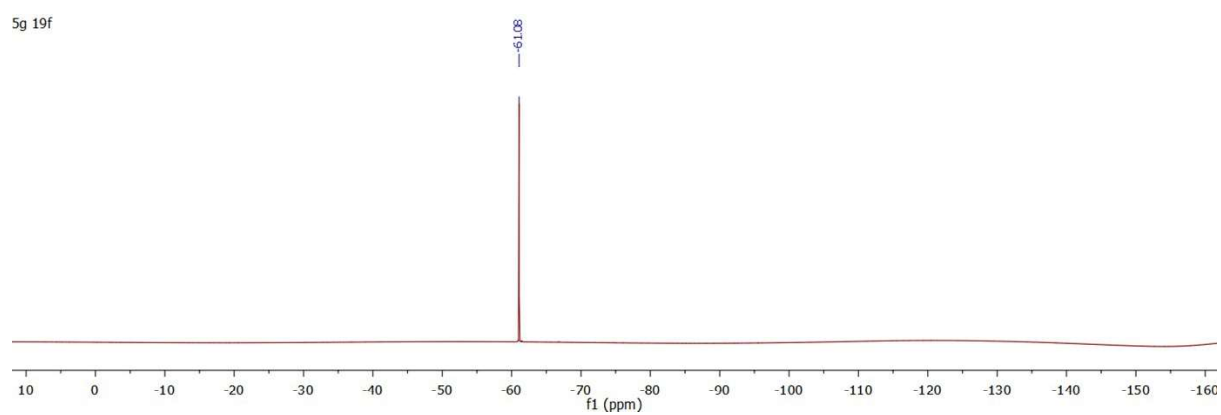
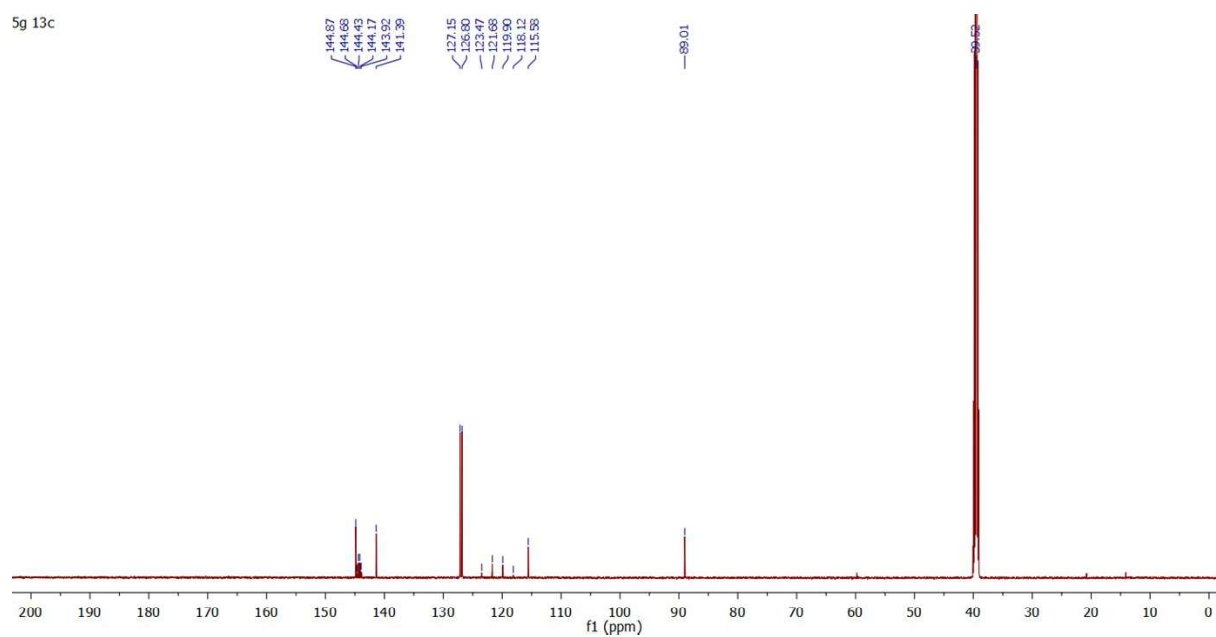
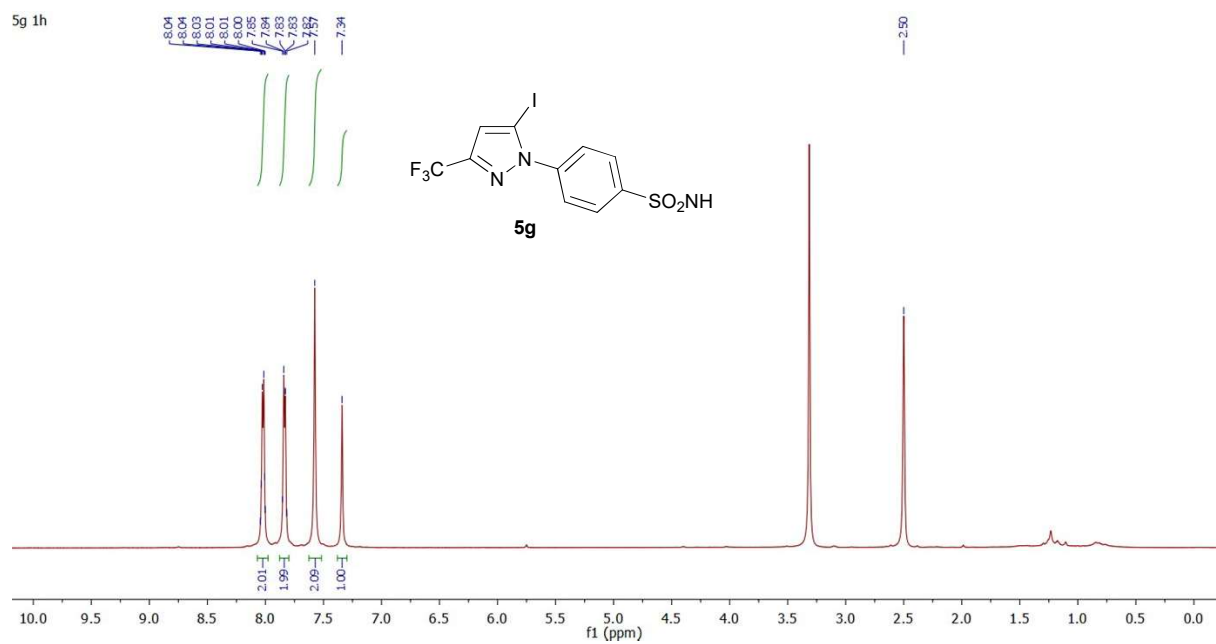


Fig S15. ^1H NMR (600 MHz), ^{13}C NMR (151 MHz), and ^{19}F NMR (565 MHz) spectra for compound **5g**, taken in $\text{DMSO-}d_6$.

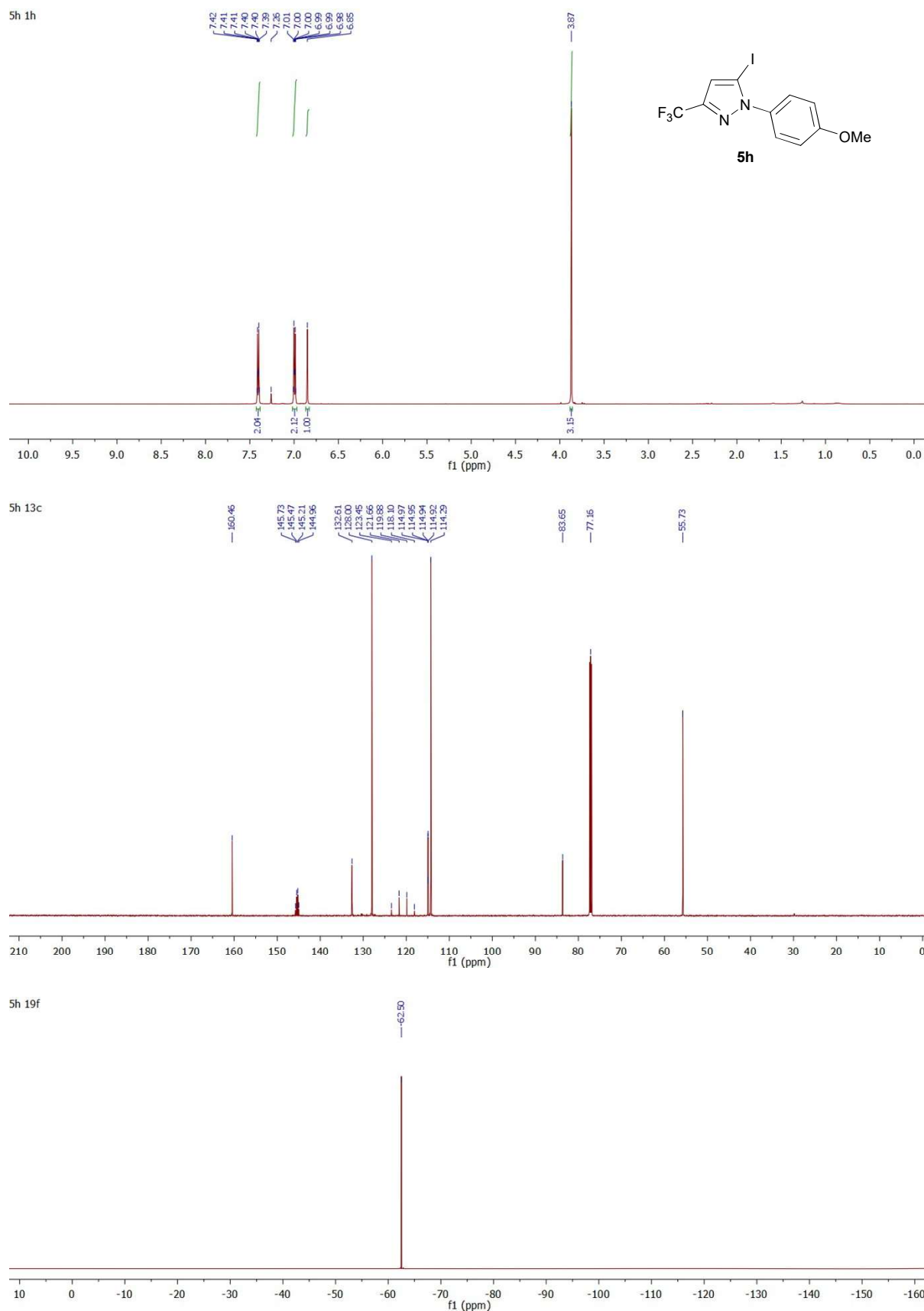


Fig S16. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **5h**.

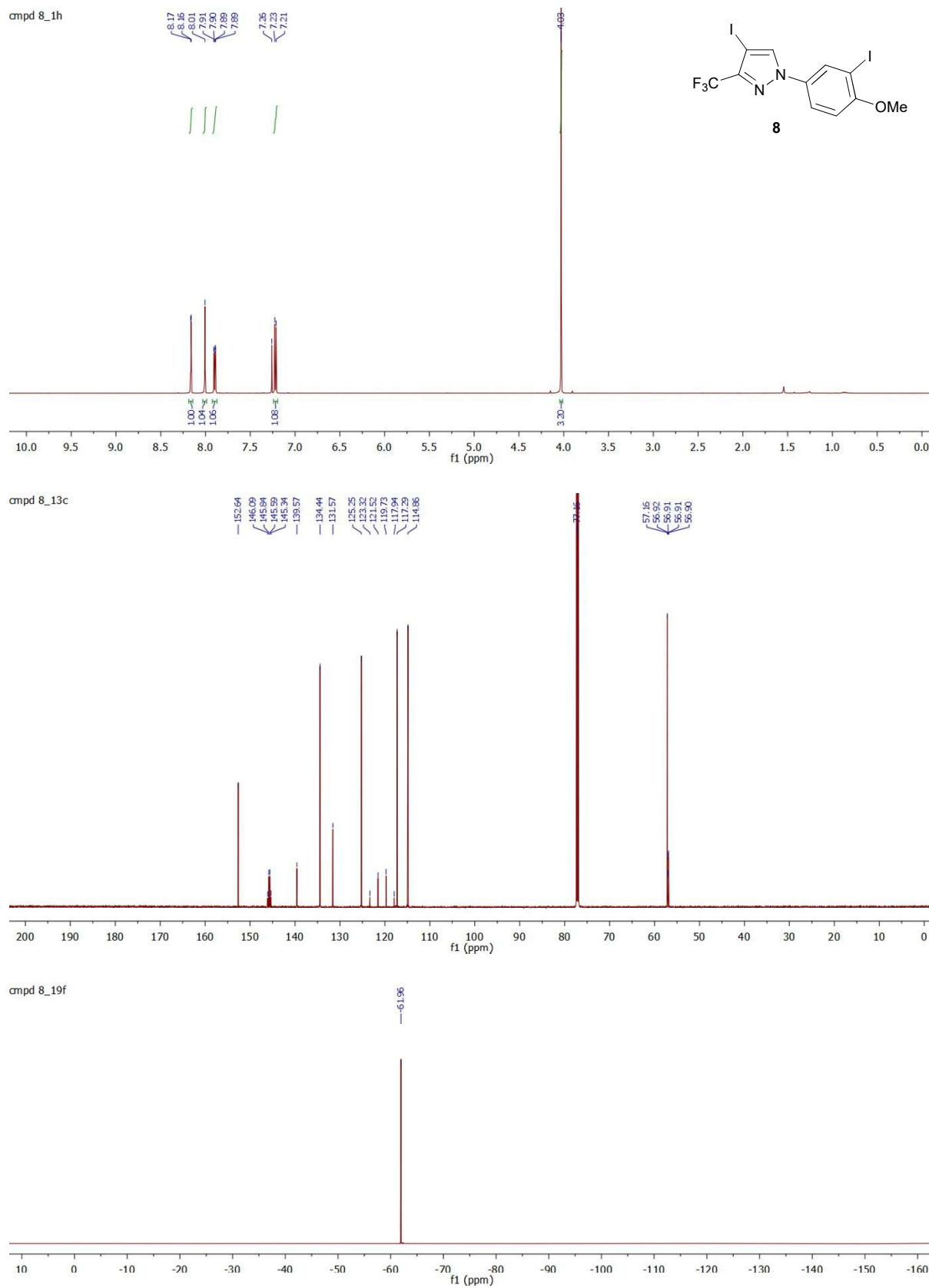


Fig S17. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **8**.

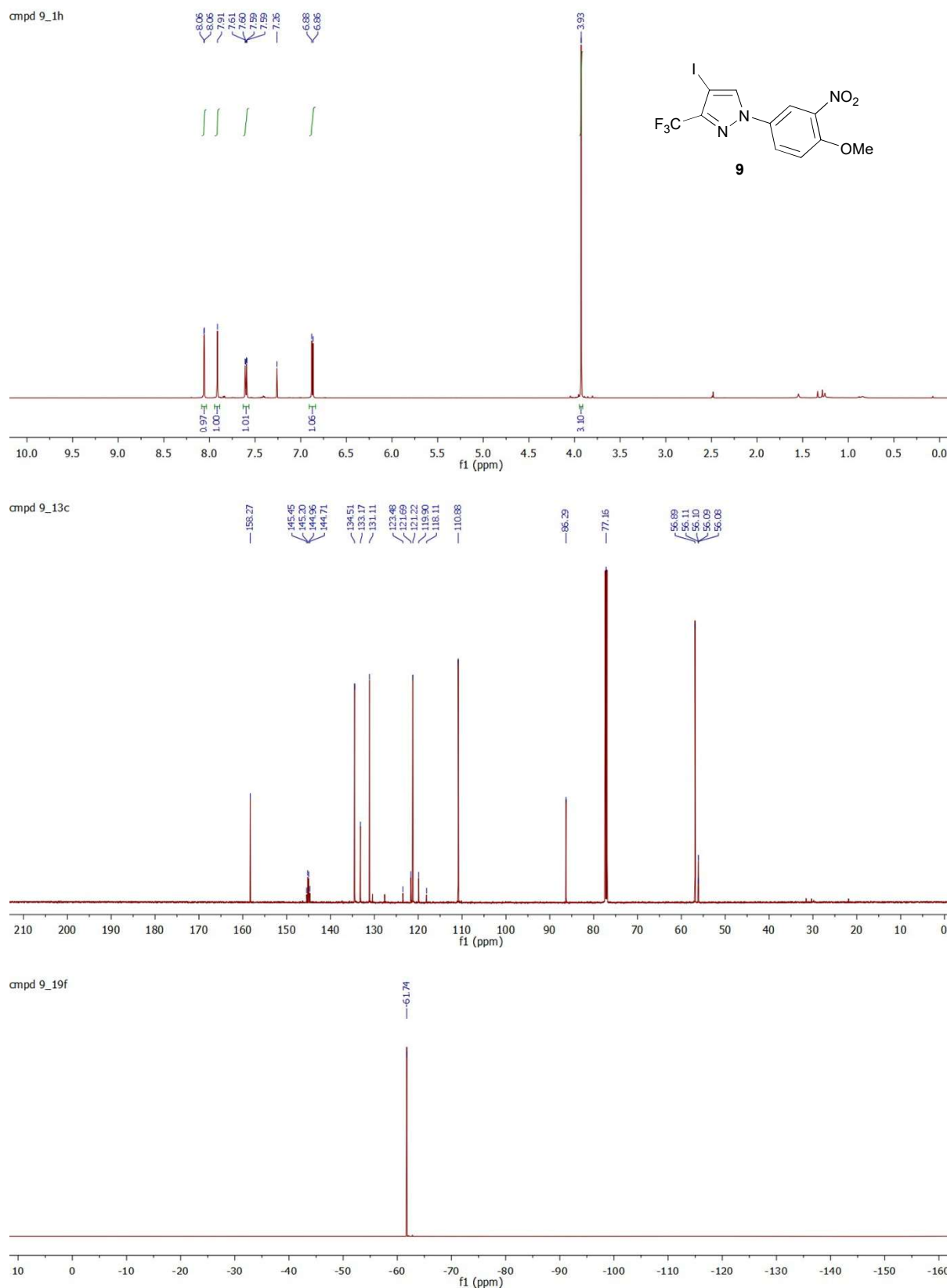


Fig S18. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound 9.

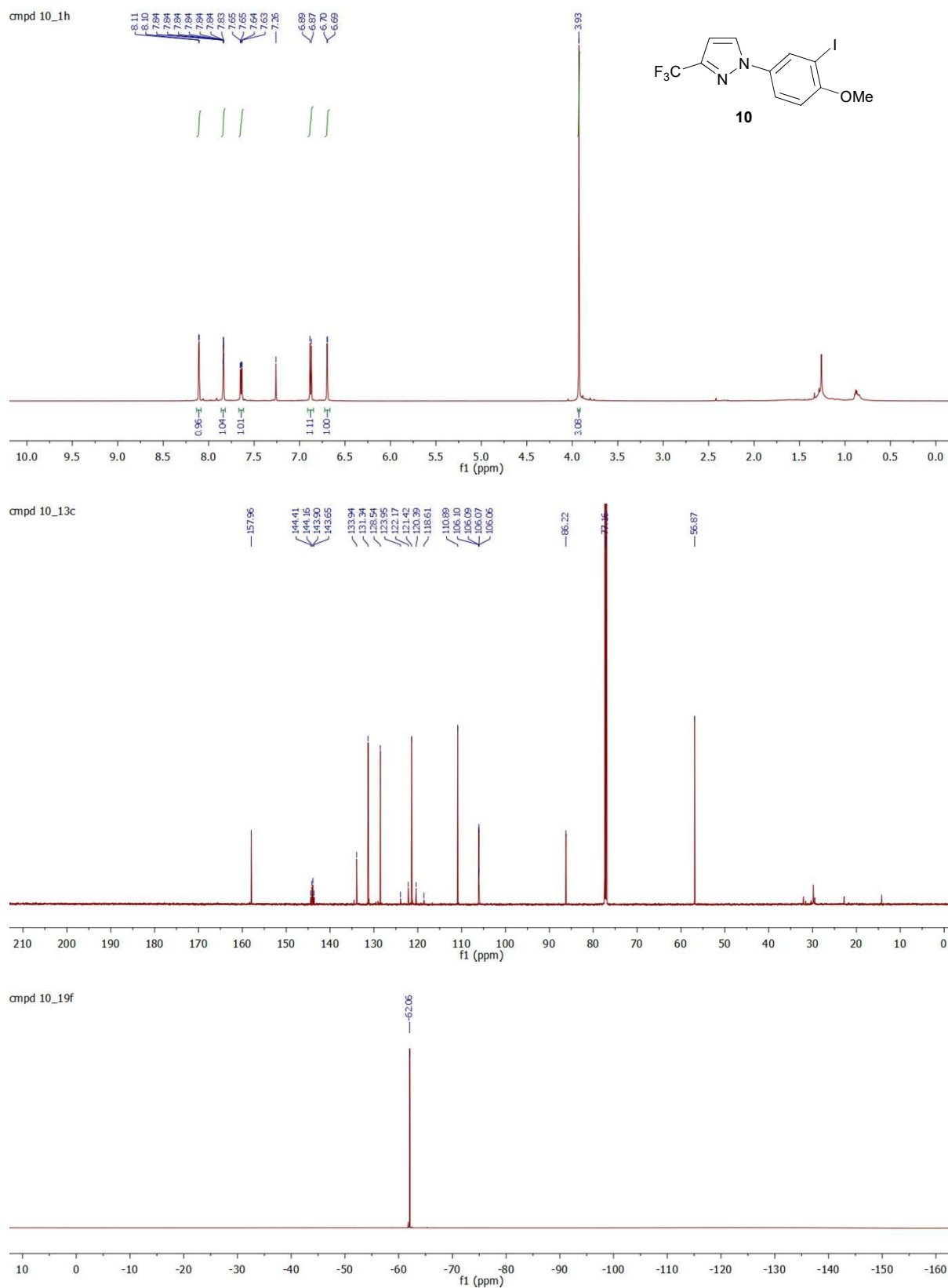


Fig S19. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **10**.

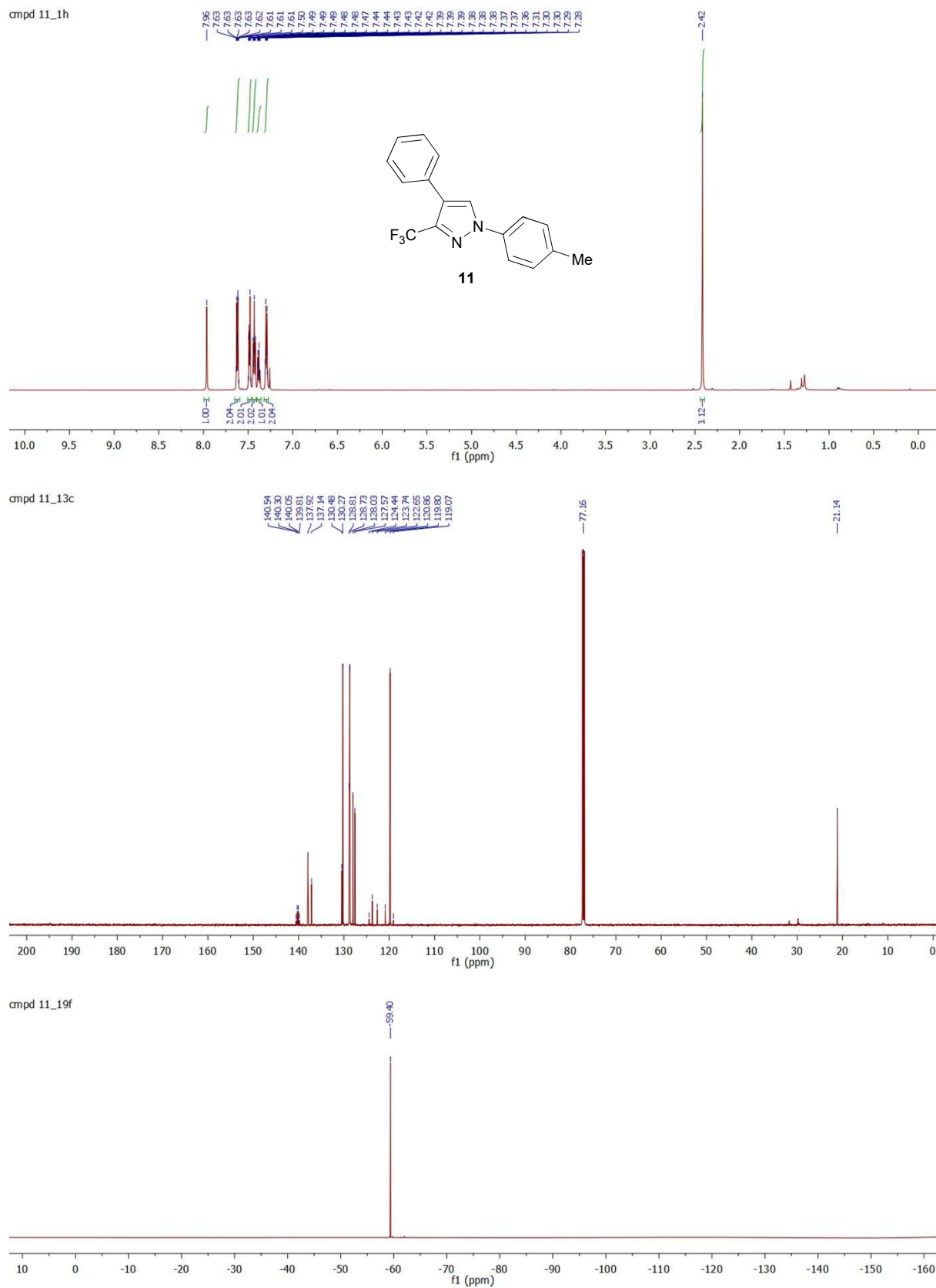


Fig S20. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **11**.

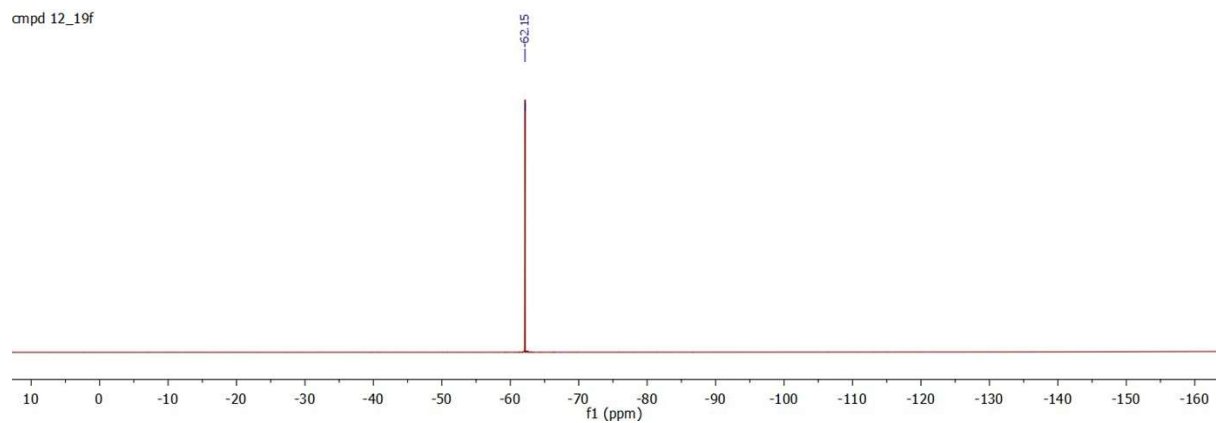
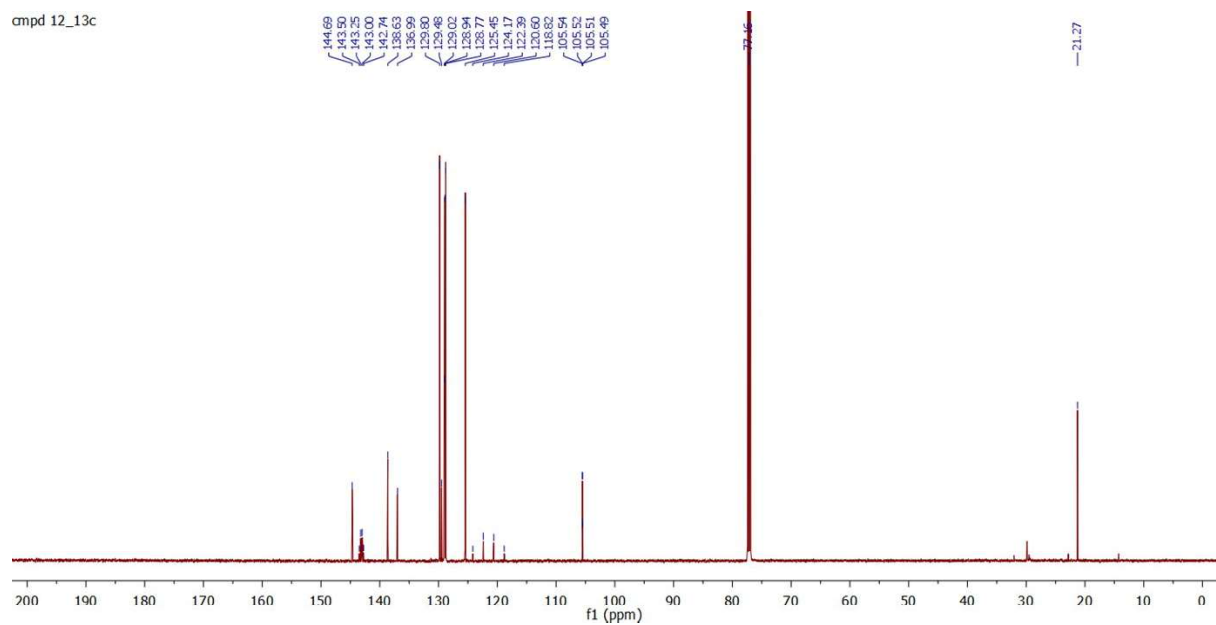
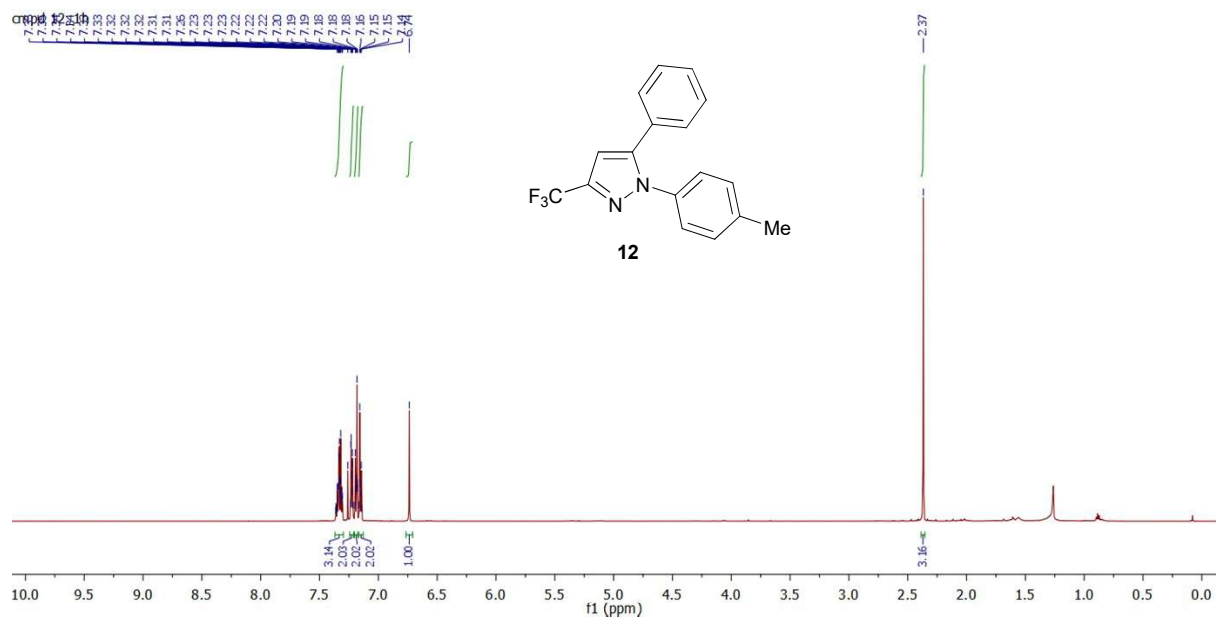


Fig S21. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **12**.

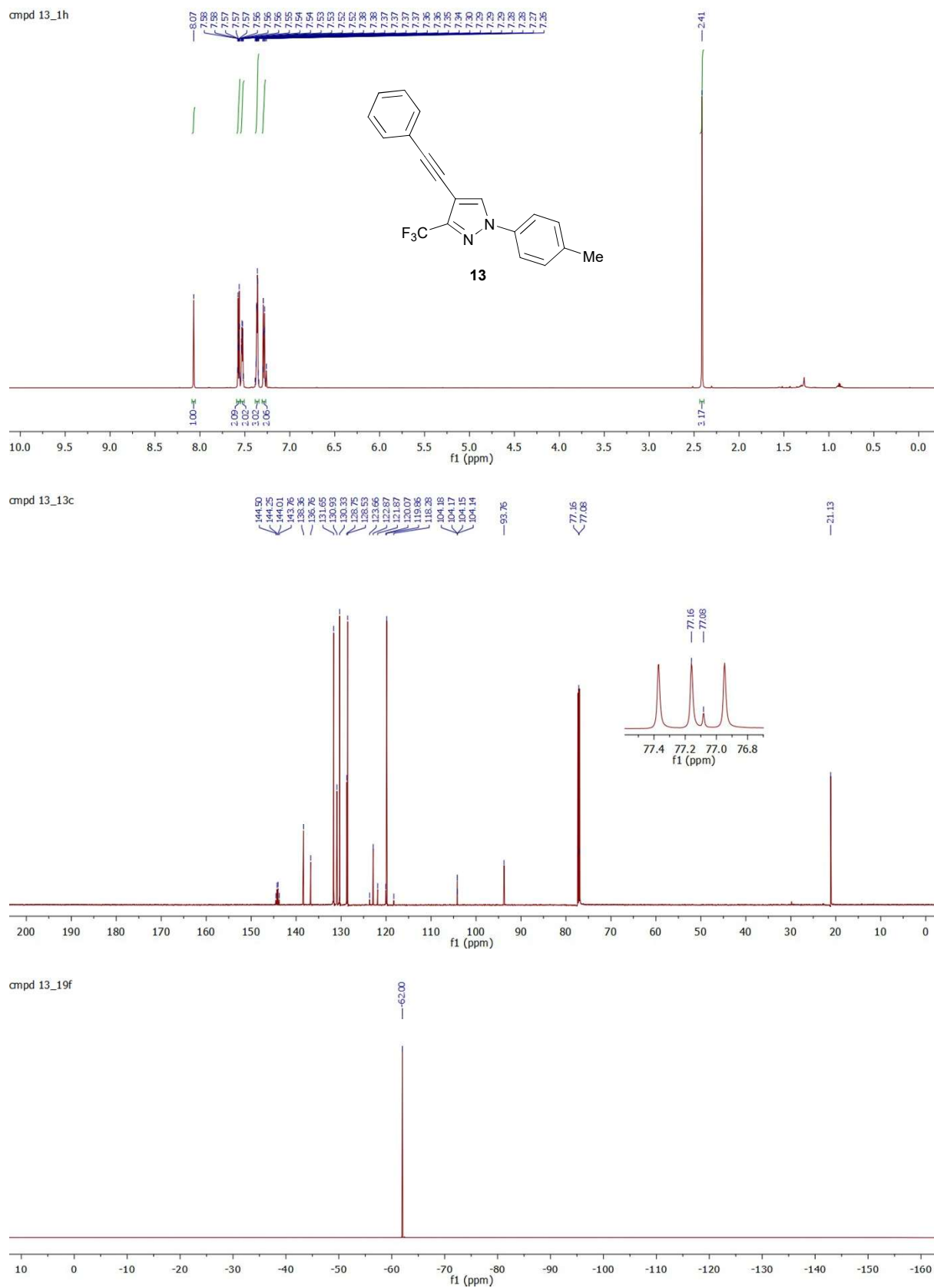


Fig S22. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **13**.

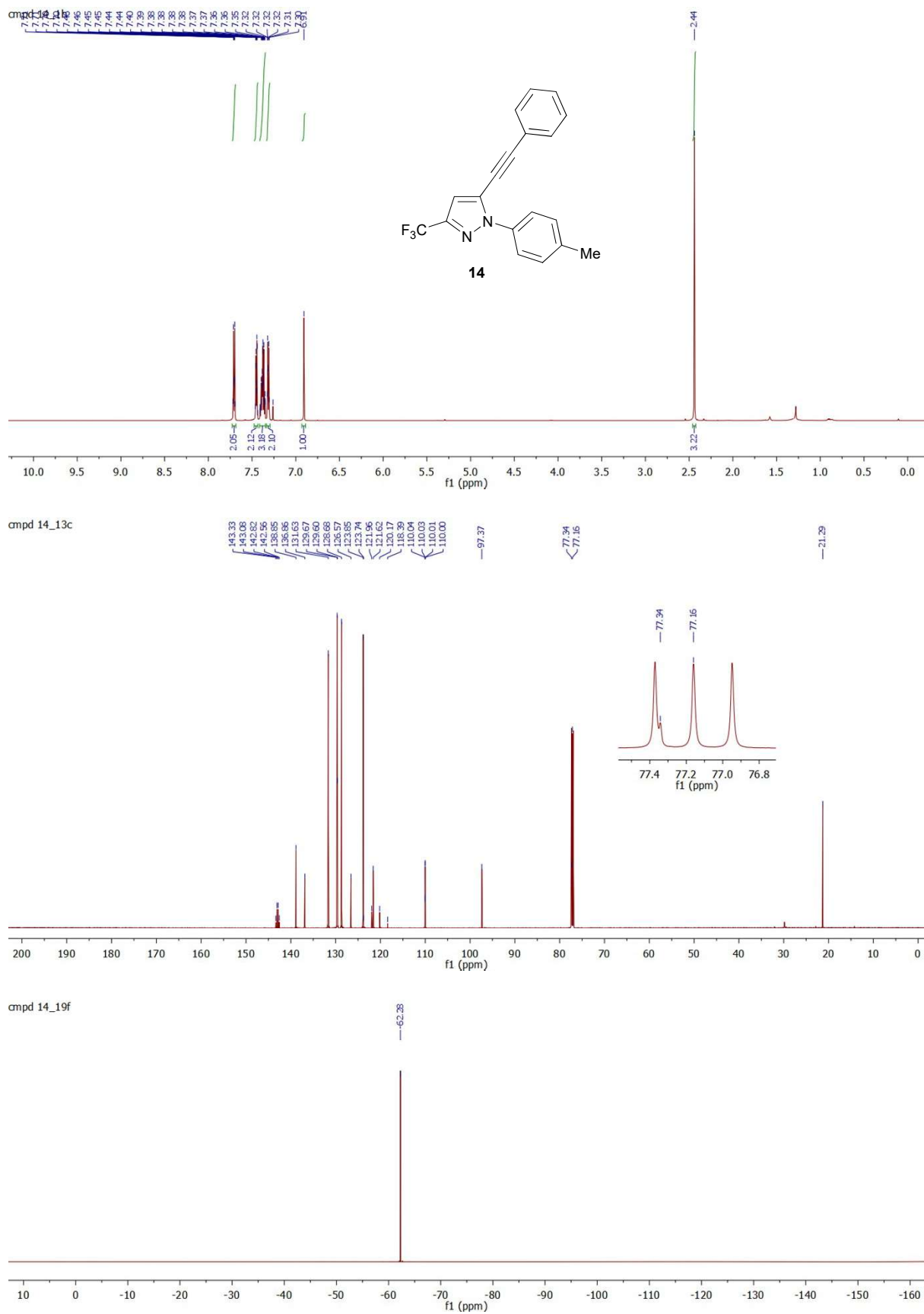


Fig S23. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **14**.

5. References

1. G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw and K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, 29, 2176.
2. (a) G. Mlostoń, K. Urbaniak, G. Utecht, D. Lentz and M. Jasiński, *J. Fluorine Chem.* **2016**, 192, 147; (b) A. Wojciechowska, M. Jasiński and P. Kaszyński, *Tetrahedron* **2015**, 71, 2349.
3. K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Palusiak, J.-A. Ma and M. Jasiński, *Org. Lett.* **2023**, 25, 4462.

K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, B. Olszewska, K. Gach-Janczak, M. Jasiński, *Assembly of CF₃-pyrazole-triazole hybrids through (3+3)-cycloaddition/ring contraction and click chemistry, J. Org. Chem.***2026**, 91, 3321.

Assembly of CF₃-Pyrazole–Triazole Hybrids through (3 + 3)-Cycloaddition/Ring Contraction and Click Chemistry

Kamil Świątek, Greta Utecht-Jarzyńska, Barbara Olszewska, Katarzyna Gach-Janczak, and Marcin Jasiński*



Cite This: *J. Org. Chem.* 2026, 91, 3321–3328



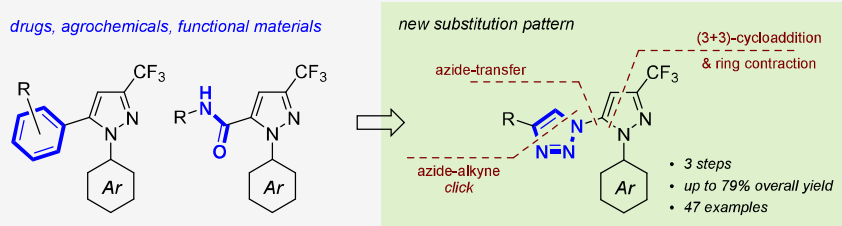
Read Online

ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information



ABSTRACT: A concise three-step approach for the construction of trifluoromethylated pyrazole–1,2,3-triazole hybrids, considered a promising platform for the discovery of new pharmaceuticals and agrochemicals, is described. The sequence involves (i) (3 + 3)-cycloaddition of *in situ*-generated nitrile imines with mercaptoacetaldehyde followed by spontaneous ring contraction, (ii) a C(5)-selective azide transfer, and (iii) a copper-catalyzed Huisgen–Meldal–Sharpless click cycloaddition. The devised protocol enables the preparation of a broad array of target structures, including drug-inspired analogues and chiral representatives, obtained in moderate to high overall yields. Subsequent functional group interconversions on the hybrids provide access to synthetically valuable motifs such as aldehydes, amines, carboxylic acids, esters, and amide. The structure of a representative product was confirmed by X-ray analysis.

INTRODUCTION

Fluorinated and fluoroalkylated pyrazoles have attracted remarkable attention as privileged scaffolds in the design of pharmaceutical agents, crop protection chemicals, and advanced functional materials.¹ In this context, the 1-aryl-3-trifluoromethylpyrazole core represents a particularly appealing structural motif for the discovery of new bioactive compounds (Figure 1).² Introduction of a (hetero)aryl substituent at C(5) has provided access to a broad spectrum of medically relevant molecules, including anti-inflammatory agents (e.g., celecoxib),^{2a} anticancer candidates (SC-560),^{2b} antibacterial^{2c} and antifungal compounds,^{2d} and veterinary medicines (mavacoxib).^{2e} Derivatives bearing a furan-2-yl unit (e.g., MPA14) exhibit pronounced COX-1 inhibitory activity,^{2f} whereas analogues incorporating pyridine or thiophene rings have been applied in the treatment of asthma.^{2g} In addition, more complex architectures featuring an additional azole ring, such as 1,3,4-oxadiazole or pyrazole, located at C(5) have been reported as promising coactivator-associated arginine methyltransferase 1 (CARM1) antagonists,^{2h} and ATP-binding cassette transporting modulators,²ⁱ respectively.

On the other hand, installation of an amide functionality at C(5) of the 1-aryl-3-CF₃-pyrazole framework has furnished a diverse series of compounds with considerable potential in both agrochemical and medicinal chemistry.³ Accordingly,

materials featuring herbicidal,^{3a} parasiticidal,^{3b} insecticidal,^{3c} and nematocidal^{3d} as well as antiproliferative^{3e} and CARM1 inhibitory^{3f} properties have been described. Among these, particular attention should be drawn to two marketed drugs: razaxaban,^{3g} an orally active inhibitor of coagulation factor Xa, and berotralstat,^{3h} a human plasma kallikrein inhibitor employed for the prophylactic treatment of hereditary angioedema (HAE).

Prompted by the well-documented biological activity of both aforementioned subclasses of 1-aryl-3-trifluoromethylpyrazoles, and taking into account the established significance of the 1,2,3-triazole motif in medicinal chemistry, frequently employed as bioisosteric replacement for amide (peptide) and related groups,⁴ we envisaged that the structurally related pyrazole–triazole hybrids of type 1 might represent a valuable platform for the discovery of new bioactive molecules (Scheme 1).

Received: December 12, 2025

Revised: January 26, 2026

Accepted: February 6, 2026

Published: February 16, 2026



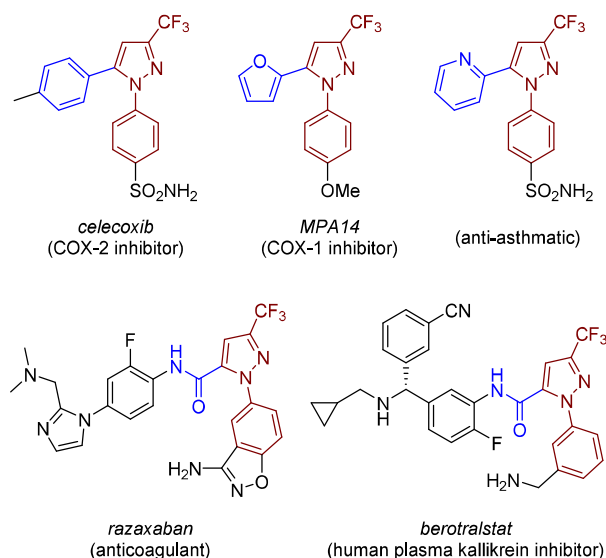
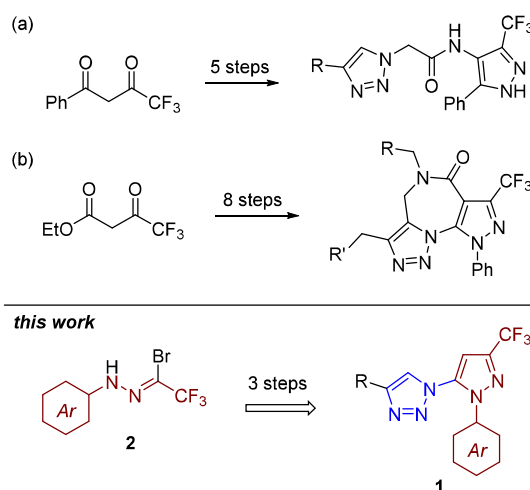


Figure 1. Selected bioactive 1-aryl-3- CF_3 -pyrazoles.

Scheme 1. Known Trifluoromethylated Pyrazole–[1,2,3]Triazoles and the Hybrids 1 Reported Herein



A variety of non-fluorinated pyrazole-based compounds bearing either a 1,2,3- or 1,2,4-triazole ring have been extensively investigated in recent years.⁵ The reported promising activities encompass anticonvulsant,^{5a} antimicrobial,^{5b} antifungal,^{5c} anticancer,^{5d,e} and tyrosinase inhibitory properties.^{5f} An elegant approach to cyclooxygenase inhibitors obtained via *in situ* click chemistry was demonstrated by Wuest,^{5g} in which the active site of the COX-2 isozyme served as a reaction vessel, enabling the identification of two highly potent and selective products. Because of their high nitrogen content, several pyrazole–triazole hybrids functionalized with amino, azo and/or nitro groups have also been described as thermally stable energetic materials of potential relevance to military, mining, and aerospace applications.⁶

In contrast, the corresponding fluoromethylated structural motifs remain only sparsely explored.⁷ In 2015, Atmakur et al. reported the synthesis of a library of CF_3 -functionalized pyrazoles linked to a 1,2,3-triazole ring through an acetamide-derived spacer (Scheme 1).^{7a} The designed products were obtained via a five-step sequence using 4,4,4-trifluoro-1-

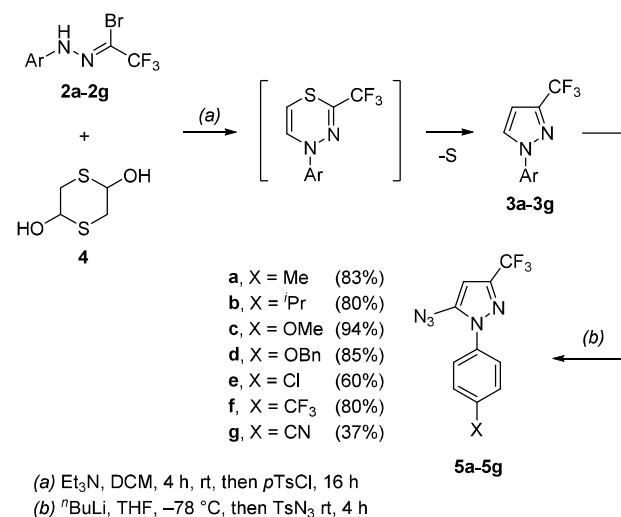
phenylbutane-1,3-dione as the key fluorinated substrate. Preliminary biological evaluation revealed several promising lead compounds exhibiting an *in vitro* antimycobacterial activity. Shortly thereafter, the same group disclosed a multistep synthesis of cytotoxic tricyclic diazepine derivatives comprising directly bonded pyrazole and 1,2,3-triazole units, starting with 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoate (Scheme 1).^{7b} This ester was also employed by the Rajashakar group in the synthesis of fully substituted 5-(1,2,3-triazol-1-yl)-3- CF_3 -pyrazole-4-carbaldehyde derivatives.^{7c}

However, a general protocol for the synthesis of trifluoromethylated pyrazole–triazole hybrids of type 1, closely resembling the well-established 5-(hetero)aryl- and 5-amino-carbonyl-functionalized pyrazoles of practical significance, has not been described. Moreover, CF_3 -functionalized hydrazonoyl bromides 2 have emerged as a convenient alternative to the classical 1,3-dicarbonyl substrates typically employed in pyrazole synthesis.⁸ Thus, in continuation of our study aimed at development of useful synthetic methodologies for fluorinated azoles,⁹ here we report a rapid route to pyrazoles 1 via a three-step sequence comprising the formation of the 1-aryl-3- CF_3 -pyrazole unit, its selective azidation, and a copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition.

RESULTS AND DISCUSSION

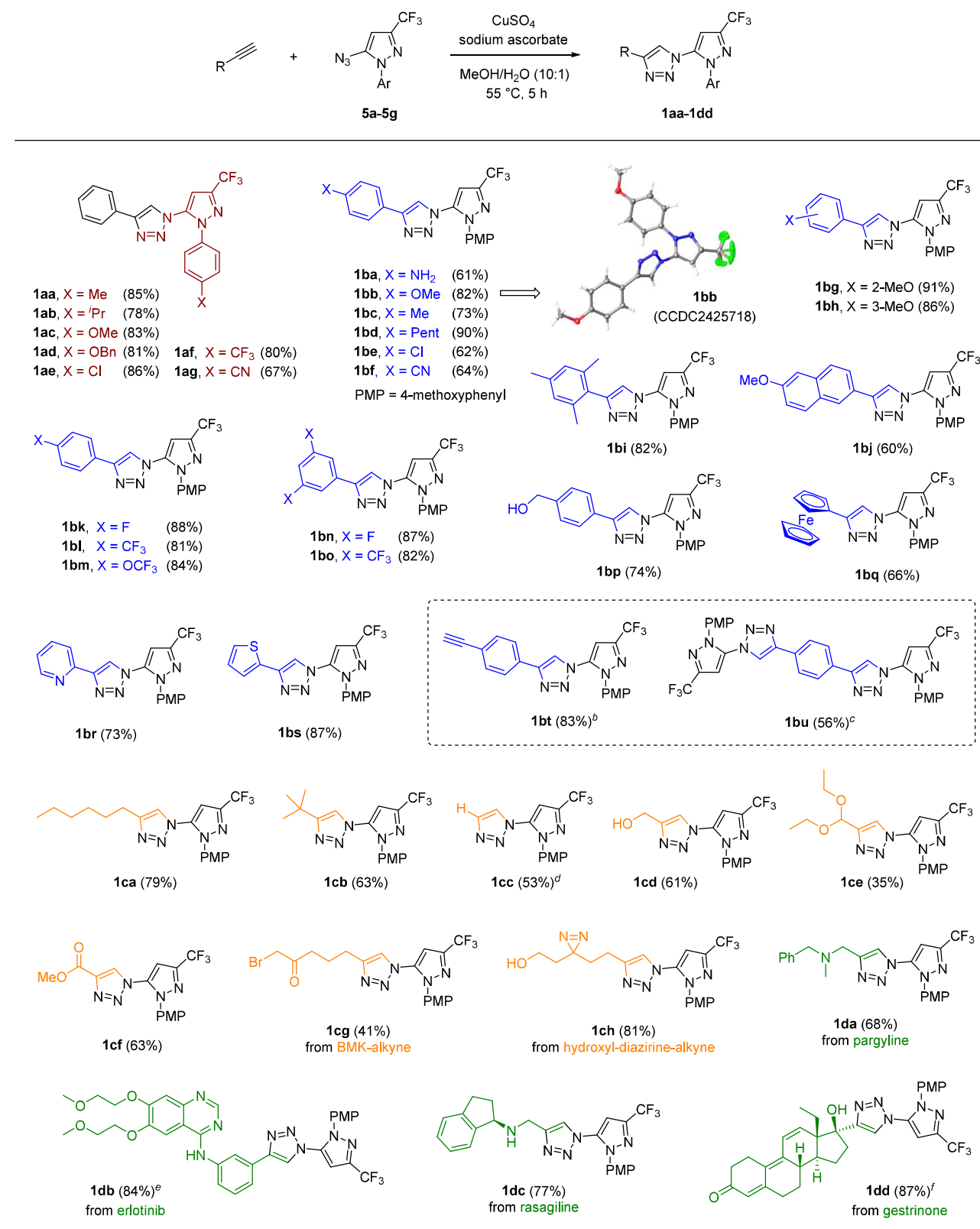
We commenced our study with 1-aryl-3-trifluoromethylpyrazoles 3, prepared according to the protocol recently developed in our laboratory.^{9a} The method relies on a one-pot (3 + 3)-cycloaddition of mercaptoacetaldehyde with the nitrile imine generated *in situ* via base-mediated dehydrohalogenation of the corresponding bromides 2, followed by a spontaneous Eschenmoser-type ring contraction of the first formed 1,3,4-thiadiazine intermediate (Scheme 2). Thus,

Scheme 2. Synthesis of 5-Azido-3- CF_3 -pyrazoles 5a–5g



starting from 1,4-dithiane-2,5-diol (4) (the dimer of mercaptoacetaldehyde) and nitrile imine precursors 2a–2g, we obtained a series of eight model pyrazoles 3a–3g bearing selected *para* substituents, i.e., X = Me (96%), ⁱPr (85%), OMe (92%), OBn (97%), Cl (86%), CF_3 (70%), and CN (71%). All products were isolated in high yield.

In the synthesis of the key azides 5, we benefited from the pronounced acidity of the C(5)–H in pyrazoles 3.^{9b} Selective

Scheme 3. Synthesis of Pyrazole–Triazole Hybrids 1aa–1dd via Click Azide–Alkyne (3 + 2)-Cycloaddition: Scope of Substrates^a

^aYields refer to analytically pure samples obtained by chromatography, followed by recrystallization. ^bUsing 1.6 equiv of 1,4-diethynylbenzene. ^cUsing 2.5 equiv of azide 5c. ^dTMS-acetylene was used as a reaction partner. ^e1.5 equiv of azide 5c, reaction time of 40 h. ^f1.5 equiv of azide 5c, reaction time of 16 h.

deprotonation with a slight excess of *n*-BuLi at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ furnished the corresponding lithium 5-pyrazolides, which upon treatment with *p*-toluenesulfonyl azide as an N_3 -transferring reagent underwent smooth functionalization to afford the desired series of 5-azidopyrazoles **5a–5g**. No significant influence of electronic effects on the reaction efficiency was observed; pyrazoles with aryl residues bearing strongly electron-donating (**5c**; $\text{X} = \text{OMe}$) and strongly electron-withdrawing (**5f**; $\text{X} = \text{CF}_3$) substituents delivered the expected azides in 94% and 80% yield, respectively. The chloro- and cyano-substituted substrates also provided the desired azides **5e** (60%) and **5g** (37%) in somewhat lower yields, presumably due to side reactions with *n*-BuLi (i.e., halogen–lithium exchange and nucleophilic addition, respectively). In the latter case, the formation of an unidentified byproduct was noted; despite repeated attempts, it could not be removed by standard chromatography or recrystallization due to limited stability of **5g**, and the material (ca. 90% purity) was therefore used in the next step without further purification. The reaction proved to be readily scalable, delivering **5c** ($\text{X} = \text{OMe}$) in a comparable 90% yield when performed on a gram scale (1.9 g, 6.6 mmol).

For the initial click experiments, we employed azide **5a** and phenylacetylene (Scheme 3). A brief screening of literature-reported conditions,^{7a,10} during which the solvent (DCM, MeCN, aqueous MeOH) and the copper source (CuSO_4 , $(\text{AcO})_2\text{Cu}$, CuI/DIPEA) were evaluated, allowed us to identify optimal reaction parameters. Thus, running the reaction with a slight excess of the alkyne and a CuSO_4 /ascorbate catalytic system, in a MeOH/ H_2O (10:1 mixture) at $55\text{ }^{\circ}\text{C}$, ensured complete consumption of the starting azide. The analytically pure sample of the expected (3 + 2)-cycloadduct **1aa** was isolated in high 85% yield after simple filtration of the crude product through a short plug of silica gel, followed by recrystallization from hexanes. With these conditions in hand, a first set of phenylacetylene-derived products **1aa–1ag** were obtained in good yields (67–86%), regardless of the electronic nature of the substituents or functional groups present in the starting azides.

Next, we examined the scope with respect to the alkyne reaction partners using 4-methoxyphenyl-substituted azide **5c** (Scheme 3). A series of *para*-substituted phenylacetylenes was checked, affording the corresponding 1,2,3-triazoles bearing primary amino (**1ba**), alkyl (**1bc–1bd**, Me, and *n*-Pent), halogen (**1be**, Cl), or cyano (**1bf**) groups. Introduction of an electron-rich OMe donor at the *para*, *meta*, or *ortho* position of the aromatic ring exerted only a marginal influence on the reaction efficiency, with the *ortho*-substituted product **1bg** isolated in 91% yield and an excellent 79% overall yield (for three steps). The structure of *para*-functionalized isomer **1bb** was unambiguously confirmed by X-ray diffraction (CCDC 2425718).

Both increased substitution, as in **1bi** (2,4,6-trimethyl), and extension of the π system, as in naphthyl derivative **1bj**, were well-tolerated. Electron-deficient fluorinated phenylacetylenes bearing one or two substituents, i.e., fluorine atoms or fluoroalkyl groups (CF_3 , OCF_3), did not hamper the reaction, consistently providing products **1bk–1bo** in yields exceeding 80%. In the case of 1,4-diethynylbenzene, the applied conditions furnished a mixture of two products, **1bt** (53%) and **1bu** (15%). Fine-tuning of the reactant stoichiometry provided excellent control over the reaction outcome, enabling the selective formation of the corresponding monocycloadducts (using 1.6 equiv of alkyne) and biscycloadducts (using

2.5 equiv of azide), which were isolated in 83% and 56%, respectively. Incorporation of pyridyl and thienyl units, as exemplary six- and five-membered heteroaryl substituents, furnished **1br** and **1bs** in 73% and 87% yield, respectively. Moreover, reaction of an acetylene bearing ferrocene moiety, selected as a representative organometallic counterpart, also proceeded smoothly to afford the expected cycloadduct (**1bq**, 66%).

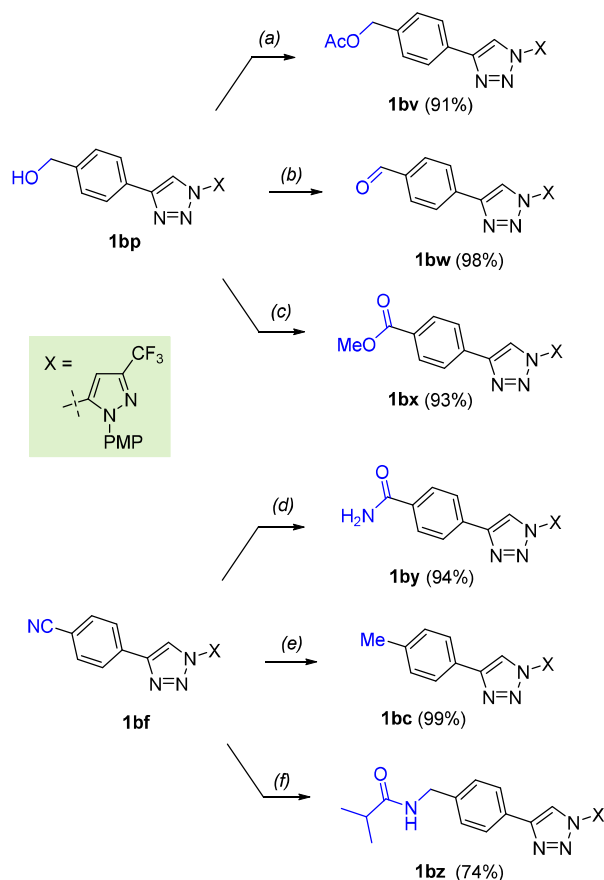
Aliphatic alkynes were checked as well; the (3 + 2)-cycloaddition reactions of 1-octyne and *tert*-butylacetylene delivered the expected products **1ca** and **1cb**, although in the latter case, the sterically crowded product was obtained in diminished yield. Trimethylsilylacetylene was used as a surrogate for acetylene; due to spontaneous cleavage of the C–Si bond during the aqueous workup, the desired hybrid **1cc**, lacking a substituent at C(4) of the 1,2,3-triazole ring, was isolated. Introduction of functional groups such as hydroxymethyl, diethoxymethyl, and methoxycarbonyl was readily accomplished by employing the respective acetylenes, although product **1ce** bearing a masked carbonyl group was accessed in a markedly lower yield (35%) due to partial hydrolysis of the acetal moiety. In addition, two multifunctional building blocks, BMK-alkyne and hydroxyl-diazirine-alkyne, often used as probes for selective modification of biological targets, were checked in reactions with model azide **5c** under the optimal reaction conditions (CuSO_4 /sodium ascorbate, MeOH/ H_2O , $55\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5 h). Accordingly, new derivatives **1cg** (41%) and **1ch** (81%) suitable for potential ^{19}F labeling of biomolecules were obtained.¹¹

To further assess the synthetic potential of 5-azido- CF_3 -pyrazole **5c** in the modification of more complex systems, a series of well-known pharmaceuticals bearing terminal alkyne functionality was involved in the study (Scheme 3). Two monoamine oxidase inhibitors, pargyline and rasagiline,^{12a} featuring secondary and tertiary amine groups, respectively, provided the expected cycloadducts **1da** (68%) and **1dc** (77%). Notably, the optical purity of the latter substrate remained unchanged during the (3 + 2)-cycloaddition step, leading to an enantiopure pyrazole–triazole hybrid. Moreover, erlotinib,^{12b} a tyrosine kinase inhibitor used as first-line therapy for advanced nonsmall-cell lung cancer, as well as gestrinone,^{12c} a synthetic steroid hormone approved for the treatment of endometriosis, provided the expected cycloadducts in excellent yields of 84% (**1db**) and 87% (**1dd**).

The presence of hydroxyl and cyano functionalities in the pyrazole–triazole hybrids **1bp** and **1bf**, respectively, offers several opportunities for postcyclization modifications of the heterocyclic framework (Scheme 4). For example, straightforward acylation of the hydroxy group in **1bp** with Ac_2O afforded ester **1bv** in 91% yield, whereas oxidation with the Corey–Suggs reagent furnished the corresponding aldehyde **1bw** almost quantitatively. The methoxycarbonyl moiety in **1bx** was introduced efficiently by permanganate-mediated oxidation in wet MeCN, followed by Fischer esterification, giving the product in an overall 93% yield.

For the transformation of the cyano group into the primary amide, we employed classical conditions of the Radziszewski-type reaction,¹³ relying on H_2O_2 -induced hydrolysis under basic conditions. Thus, treatment of **1bf** with an excess of hydrogen peroxide in the presence of Na_2CO_3 at room temperature furnished amide **1by** in an excellent yield of 94%.

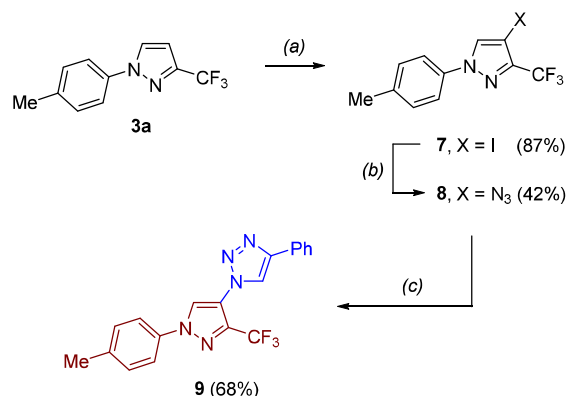
Exhaustive reduction of the cyano group, proceeding *via* reductive deamination of the initially formed amine,¹⁴ was

Scheme 4. Functional Group Transformations in **1bp** and **1bf**

^aAc₂O, DCM, 40 °C, 90 min. ^bPCC, DCM, rt, 3 h. ^cKMnO₄, MeCN, 80 °C, 2 h, then MeOH, H₂SO₄, reflux 12 h. ^dH₂O₂, Na₂CO₃, acetone rt, 2 h. ^eH₂ (70 psi), Pd/C, THF, rt, 5 h. ^fH₂, Raney-Ni, NH₃aq, rt, 2 h, then *i*-PrCOCl, Et₃N, THF, rt, 1 h.

observed upon catalytic hydrogenation at elevated pressure (70 psi) using palladium on charcoal as the catalyst. The corresponding product bearing the *p*-tolyl substituent was obtained quantitatively, and its identity with the original sample **1bc**, prepared independently through azide–alkyne (3 + 2)-cycloaddition reaction (Scheme 3) was confirmed by NMR analysis. The desired amine was accessible under milder hydrogenation conditions (H₂, slight positive pressure from balloon) employing Raney-Ni as the catalyst; the first formed product was subsequently acylated with isobutyl chloride to furnish the corresponding amide **1bz** in a fair overall yield of 74%. These experiments clearly demonstrate the remarkable stability of the designed 1-aryl-5-(1,2,3-triazol-1-yl)-3-CF₃-pyrazole core under both harsh reductive and oxidative conditions and establish these pyrazole hybrids as robust building blocks for construction of more elaborate molecular architectures.

Finally, to check whether the isomeric hybrids bearing the 1,2,3-triazole moiety at C(4) of the pyrazole core could be accessed, a plausible C(4)-iodination/lithiation/azide-transfer sequence was investigated. As depicted in Scheme 5, the representative substrate **3a** was converted in fully regioselective fashion into the corresponding iodide **7** using a slight excess of elemental iodine and ceric ammonium nitrate (CAN) as a mild

Scheme 5. Access to Isomeric Pyrazole–Triazole Hybrid **9**

^aI₂ (1.3 equiv), CAN (1.1 equiv), MeCN, reflux, 16 h. ^b*n*BuLi, THF, −78 °C, then TsN₃, rt, 4 h. ^cPh–C≡CH, CuSO₄, sodium ascorbate, MeOH/H₂O (10:1), 55 °C, 5 h.

oxidant.^{9b} To our delight, the subsequent iodine–lithium exchange in **7** (X = I) proceeded smoothly, and after N₃ transfer the expected azide **8** (X = N₃) was obtained, albeit in a moderate yield of 42%. Cu-catalyzed (3 + 2)-cycloaddition of **8** with phenylacetylene, furnishing the 4-(1,2,3-triazol-1-yl)pyrazole derivative **9** (68%), thus demonstrated the feasibility of the designed approach.

CONCLUSIONS

In summary, a method for the rapid assembly of trifluoromethylated pyrazole–triazole hybrids inspired by the structural motifs of numerous biologically relevant 3-CF₃-pyrazole derivatives of practical significance is presented. By employing a three-step sequence comprising a (3 + 3)-cycloaddition/Eschenmoser-type ring contraction cascade affording 1-arylpzazoles, followed by C(5)-selective azidation and Cu-catalyzed Huisgen cycloaddition, a broad set of variously functionalized hybrids was obtained in high overall yields. Sterically demanding substrates, including the synthetic steroidal drug gestrinone, as well as more challenging alkynes bearing additional (photo)labile functionalities or strongly electron-deficient and -rich substituents, were generally well tolerated. Moreover, selected functional group interconversions performed under harsh reductive or oxidative conditions demonstrated the remarkable stability of the bis-heterocyclic core and highlighted its robustness. Thus, the developed protocol can be recommended for the preparation of more advanced analogues. Biological evaluation of selected hybrids is currently underway in our laboratories and will be reported in a separate study.

EXPERIMENTAL SECTION

General

All commercially available reagents and solvents were used as received. Products were purified by filtration through a short plug of silica gel (FCC) or standard column chromatography (CC) (SiO₂, 230–400 mesh) by using freshly distilled solvents and recrystallized from appropriate solvents. NMR spectra were taken on a Bruker AVIII instrument (¹H at 600 MHz, ¹³C at 151 MHz, and ¹⁹F NMR at 565 MHz); chemical shifts are reported relative to the solvent residual peaks [for CDCl₃: ¹H NMR: δ = 7.26, ¹³C NMR: δ = 77.16; for DMSO-*d*₆: ¹H NMR: δ = 2.50, ¹³C NMR: δ = 39.52] or to CFCl₃ (δ = 0.00) used as an external standard. The IR spectra were taken with an Agilent Cary 630 FTIR spectrometer, in neat. (ESI)-MS was

performed with a Varian 500-MS LC ion trap; high-resolution MS (ESI-TOF) measurements were performed with a Waters Synapt G2-Si mass spectrometer. Combustion analyses were obtained with a Vario EL III (Elementar Analysensysteme GmbH) instrument. Optical rotations were determined with a PerkinElmer 241 polarimeter at the temperatures indicated. Melting points were determined in capillaries with a MEL-TEMP apparatus (Laboratory Devices) or with a polarizing optical microscope (POM) (Opta-Tech) and are uncorrected. Single crystals of **1bb** were measured on a XtaLAB Synergy, Dualflex, Pilatus 300 K diffractometer using mirror-focused Cu K α radiation. Crystallographic data have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Center as supplementary publication number CCDC 2425718. These data can be obtained free of charge from the CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, U.K.; fax: + 44 (0) 1223 336 033; email: deposit@ccdc.cam.ac.uk (or via <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html>).

General Procedure for Synthesis of Pyrazole–Triazole Hybrids 1. A mixture of 5-azidopyrazole **5** (1.00 mmol), acetylene (1.20 mmol), copper(II) sulfate pentahydrate (38 mg, 0.15 mmol), and sodium L-ascorbate (59.5 mg, 0.30 mmol) in MeOH/H₂O (10:1, 14 mL) was stirred at 55 °C (oil bath) until the starting pyrazole was fully consumed (typically up to 5 h; TLC monitoring). The solvents were then evaporated, and the crude reaction mixture was dissolved in DCM (20 mL), dried over Na₂SO₄, and filtered through a Celite pad, which was washed with additional portions of DCM (2 $\times$ 8 mL). After the solvent was removed *in vacuo*, product **1** was purified by flash column chromatography (FCC) and recrystallized.

4-Phenyl-1-(1-(*p*-tolyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-1*H*-1,2,3-triazole (1aa). FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1); colorless solid, 314 mg (85%); mp 120–122 °C (hexane). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.80–7.79 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.45–7.43 (m, 2H), 7.39–7.36 (m, 1H), 7.20–7.17 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 2.35 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 148.5, 143.0 (q, ²J_{C–F} = 39.6 Hz), 140.2, 135.8, 134.5, 130.3, 129.4, 129.2, 129.1, 126.1, 124.3, 121.6, 120.7 (q, ¹J_{C–F} = 269.6 Hz), 103.0 (q, ³J_{C–F} = 2.2 Hz), 21.3. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ –62.76 (s, CF₃). IR (neat): ν 3153, 2963, 1580, 1502, 1364, 1238, 1156, 1139, 1014 cm^{–1}. (+)-ESI-MS (*m/z*): 370.4 (100, [M + H]⁺). Anal. Calcd for C₁₉H₁₄F₃N₅ (369.4): C, 61.79; H, 3.82; N, 18.96. Found: C, 61.70; H, 3.98; N, 19.07.

General Procedure for Synthesis of Azides 5. To a solution of 1-aryl-3-(trifluoromethyl)pyrazole **3** (1.00 mmol) in anhydrous THF (10 mL), at –78 °C, under argon, was added *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 0.52 mL, 1.30 mmol). After 5 min, a solution of tosyl azide (405 mg, 2.05 mmol) in dry THF (5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 4 h. The reaction was quenched with 1 M NH₄Cl(aq) solution (15 mL) and extracted with DCM (3 $\times$ 20 mL). The combined organic layers were washed with water (3 $\times$ 10 mL), dried over Na₂SO₄, and filtered, and the solvents were removed *in vacuo*. The crude product **5** was purified by standard column chromatography on silica gel (CC).

5-Azido-1-(*p*-tolyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole (5a). CC (SiO₂, hexane/DCM 4:1); red solid, 222 mg (83%); mp 45–47 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.48–7.45 (m, 2H), 7.29–7.27 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 2.41 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 142.9 (q, ²J_{C–F} = 38.7 Hz), 139.4, 139.0, 134.9, 129.8, 124.0, 120.9 (q, ¹J_{C–F} = 268.7 Hz), 94.1 (q, ³J_{C–F} = 2.5 Hz), 21.3. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ –63.02 (s, CF₃). IR (neat): ν 2922, 2136 (N₃), 1517, 1472, 1282, 1233, 1162, 1107, 972, 816 cm^{–1}. (+)-ESI-MS (*m/z*): 268.3 (100, [M + H]⁺); Anal. Calcd for C₁₁H₈F₃N₅ (267.2): C, 49.44; H, 3.02; N, 26.21. Found: C, 49.40; H, 3.02; N, 26.19.

■ ASSOCIATED CONTENT

Data Availability Statement

The data underlying this study are available in the published article and its [Supporting Information](#).

■ Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.5c03120>.

Synthetic procedures, characterization data, NMR spectra of all new compounds, and crystallographic analysis (PDF)

FAIR data, including the primary NMR FID files, for compounds **1aa–1dd**, **5a–5g**, **8**, and **9** (ZIP)

■ Accession Codes

Deposition number 2425718 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via the joint Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) and Fachinformationszentrum Karlsruhe [Access Structures](#) service.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

Marcin Jasiński – Department of Organic and Applied Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Lodz, 91403 Łódź, Poland; orcid.org/0000-0002-8789-9690; Phone: +48-42-6355766; Email: mjasinski@uni.lodz.pl

Authors

Kamil Świątek – Department of Organic and Applied Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Lodz, 91403 Łódź, Poland

Greta Utecht-Jarzyńska – Department of Organic and Applied Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Lodz, 91403 Łódź, Poland; orcid.org/0000-0003-4444-7544

Barbara Olszewska – Department of Organic and Applied Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Lodz, 91403 Łódź, Poland

Katarzyna Gach-Janczak – Department of Biomolecular Chemistry, Medical University of Lodz, 92215 Łódź, Poland

Complete contact information is available at:

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.5c03120>

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

This project was supported by the University of Lodz (IDUB Grants #8/DGB/2022 to K.S. and #19/IGB/2024 to M.J.).

■ REFERENCES

- (a) Amin, P. H.; Vekariya, R. H.; Dhakhda, S. K. Recent advances in development of bioactive pyrazole derivatives: A review. *ChemistrySelect* **2024**, 9, No. e202403478. (b) Mykhailiuk, P. K. Fluorinated pyrazoles: From synthesis to applications. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 1670. (c) Kaur, K.; Kumar, V.; Gupta, G. K. Trifluoromethylpyrazoles as anti-inflammatory and antibacterial agents: A review. *J. Fluorine Chem.* **2015**, 178, 306. (d) *Fluorine in Life Sciences: Pharmaceuticals, Medical Diagnostics, and Agrochemicals*; Haufe, G., Leroux, F. R., Eds.; Elsevier, 2019. (e) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2008. (f) Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004.
- (a) Sharma, K.; Kumar, D.; Chandna, N.; Kapoor, J. K. Celecoxib reimagined: Multifunctional roles in advanced drug delivery and therapeutics. *ChemistrySelect* **2025**, 10, No. e02652. (b) Li, W.; Wan, L.; Zhai, L.-Y.; Wang, J. Effects of SC-560 in combination with cisplatin or taxol on angiogenesis in human ovarian cancer xenografts.

- Int. J. Mol. Sci.* **2014**, *15*, 19265. (c) Sangepu, B.; Gandu, B.; Anupoju, G.; Jetti, V. Synthesis of isoxazole, 1,2,4-oxadiazole and (1*H*-pyrazol-4-yl)-methanone oxime derivatives from *N*-hydroxy-1*H*-pyrazole-4-carbimidoyl chloride and their biological activity. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 754. (d) Ma, Y.; Yang, L.; Liu, X.; Yang, J.; Sun, X. Development of ofcelecoxib-derived antifungals for crop protection. *Bioorg. Chem.* **2020**, *97*, No. 103670. (e) Payne-Johnson, M.; Becskei, C.; Chaudhry, Y.; Stegemann, M. R. Comparative efficacy and safety of mavacoxib and carprofen in the treatment of canine osteoarthritis. *Vet. Rec.* **2015**, *176*, 284. (f) Perrone, M. G.; Vitale, P.; Malerba, P.; Altomare, A.; Rizzi, R.; Lavecchia, A.; Di Giovanni, C.; Novellino, E.; Scilimati, A. Diarylheterocycle core ring features effect in selective COX-1 inhibition. *ChemMedChem* **2012**, *7*, 629. (g) Talley, J. J.; et al. (Zoetis Services). Substituted pyrazolyl benzenesulfonamides for the treatment of asthma. US 6413960 B1, 2002. (h) Huynh, T.; et al. Optimization of pyrazole inhibitors of coactivator associated arginine methyltransferase 1 (CARM1). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2924. (i) Vangoor, F. F.; et al. Pyrazole modulators of ATP-binding cassette transporters. WO 2004080972 A1, 2004.
- (3) (a) Ma, H.-J.; Zhang, J.-H.; Xia, X.-D.; Kang, J.; Li, J.-H. Design, synthesis and herbicidal evaluation of novel 4-(1*H*-pyrazol-1-yl)-pyrimidine derivatives. *Pest. Manage. Sci.* **2015**, *71*, 1189. (b) Ivanova, A. E.; Burgart, Ya.V.; Saloutin, V. I. 3-Polyfluoroalkyl-1,5-diphenylpyrazoles in Suzuki cross-coupling reactions. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1265. (c) Ren, J.; Ji, X.; Gao, W.; Yu, Z.; Li, K.; Xiong, L.; Yang, N.; Li, Y.; Li, Z.; Fan, Z. 3D-QSAR-Based molecular design to discover ultrahigh active *N*-phenylpyrazoles as insecticide candidates. *J. Agric. Food Chem.* **2023**, *71*, 4258. (d) Zhao, W.; Shen, Z.-H.; Xing, J.-H.; Yang, G.; Xu, T.-M.; Peng, W.-L.; Liu, X.-H. Synthesis and nematocidal activity of novel 1-(3-choropyridin-2-yl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamide derivatives. *Chem. Pap.* **2017**, *71*, 921. (e) Aggarwal, R.; Kumar, S.; Mittal, A.; Sadana, R.; Dutt, V. Synthesis, characterization, in vitro DNA photocleavage and cytotoxicity studies of 4-arylazo-1-phenyl-3-(2-thienyl)-5-hydroxy-5-trifluoromethylpyrazolines and regioisomeric 4-arylazo-1-phenyl-5(3)-(2-thienyl)-3(5)-trifluoromethylpyrazoles. *J. Fluorine Chem.* **2020**, *236*, No. 109573. (f) Purandare, A. V.; Chen, Z.; Huynh, T.; Pang, S.; Geng, J.; Vaccaro, W.; Poss, M. A.; Oconnell, J.; Nowak, K.; Jayaraman, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4438. (g) Quan, M. L.; et al. Discovery of 1-(3'-amnobenzisoxazol-5'-yl)-3-trifluoromethyl-*N*-(2-fluoro-4-[(2'-dimethylaminomethyl)imidazol-2-yl]phenyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide hydrochloride (razaxaban), a highly potent, selective, and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1729. (h) Ding, L.; Zhang, M.-J.; Rao, G.-W. Summary and future of medicine for hereditary angioedema. *Drug Discovery Today* **2024**, *29*, No. 103890.
- (4) (a) Bonandi, E.; Christodoulou, M. S.; Fumagalli, G.; Perdicchia, D.; Rastelli, G.; Passarella, D. The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry. *Drug Discovery Today* **2017**, *22*, 1572. (b) Kumari, S.; Carmona, A. V.; Tiwari, A. K.; Trippier, P. C. Amide bond bioisosteres: Strategies, synthesis, and successes. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 12290. (c) Rani, A.; Singh, G.; Singh, A.; Maqbool, U.; Kaur, G.; Singh, J. CuAAC-ensembled 1,2,3-triazole-linked isosteres as pharmacophores in drug discovery: review. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 5610.
- (5) For selected examples, see: (a) Eldehna, W. M.; et al. Identification of novel triazole-pyrazole conjugates as potential anticonvulsant agents: Synthesis and biological evaluations. *ACS Chem. Neurosci.* **2025**, *16*, 3038. (b) Kolukula, G. B. N. V. N.; Subramanyam, S.; Allaka, T. R.; Ahmed, M. Z. Exploring the antimicrobial potential of novel 1,2,4-triazole conjugates with pyrazole: Synthesis, biological activity and in silico docking. *Chem. Biodiversity* **2025**, *22*, No. e202401810. (c) Draoui, Y.; et al. Coordination complexes built from a ditopic triazole-pyrazole ligand with antibacterial and antifungal performances. *Molecules* **2023**, *28*, No. 6801. (d) Selvakumar, S.; Prabakaran, A.; Manikandan, P.; Nikpassand, M. Anticancer potential od pyrazole-triazole derivatives: A multidisciplinary approach combining quantum chemistry, spectroscopy, and molecular docking. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2025**, *770*, No. 151989. (e) Kahk, N. M.; Mohamed, F. E. A.; Abdelhakeem, M. M.; Bakr, R. B. Optimization of pyrazole/1,2,4-triazole as dual EGFR/COX-2 inhibitors: Design, synthesis, anticancer potential, apoptosis induction and cell cycle analysis. *Eur. J. Med. Chem.* **2025**, *287*, No. 117340. (f) Zhang, J.; Yang, W.; He, M.; Peng, Z.; Wang, G. Development of novel pyrazole-1,2,4-triazole derivatives as tyrosinase inhibitors: Design, preparation, mechanism of action and anti-browning application. *Food Chem.* **2024**, *460*, No. 140722. (g) Bhardwaj, A.; Kaur, J.; Wuest, M.; Wuest, F. In situ click chemistry generation of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, No. 1. (h) Gräßle, S.; Holzhauer, L.; Wippert, N.; Fuhr, O.; Nieger, M.; Jung, N.; Bräse, S. Synthesis of substituted triazole-pyrazole hybrids using triazenylpyrazole precursors. *Beilstein J. Org. Chem.* **2024**, *20*, 1396.
- (6) (a) Xiong, J.; Cai, J.; Lai, Q.; Yin, P.; Pang, S. Asymmetric assembly of pyrazole and 1,2,3-triazole with a methylene bridge: regioisomerism and energetic properties. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 10647. (b) Dai, C.; Chen, J.; Tang, J.; Cheng, G.; Yang, H. Combining 1,2,4-triazole and pyrazole frameworks for new insensitive energetic materials. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 17960. (c) Tang, J.; Xiong, H.; Tang, Y.; Yang, H.; Cheng, G. The design and synthesis of new advanced energetic materials based on pyrazole-triazole backbones. *Dalton Trans.* **2023**, *52*, 3169.
- (7) (a) Emmadi, N. R.; Bingi, C.; Kotapalli, S. S.; Ummanni, R.; Nanubolu, J. B.; Atmakur, K. Synthesis and evaluation of novel fluorinated pyrazolo-1,2,3-triazole hybrids as antimycobacterial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2918. (b) Bingi, C.; Kale, A.; Poornachandra, Y.; Kumar, C. G.; Atmakur, K. Synthesis and cytotoxicity evaluation of novel tricyclic dihydropyrazolo[4,3-*f*]-[1,2,3]triazolo diazepines. *Lett. Drug Des. Discovery* **2018**, *15*, 1020. (c) Rajashakar, V.; Babu, G.; Kumar, K. N.; Eswaraiiah, M. C. Synthesis of novel 4-substituted-1,2,3-triazole tagged 1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde derivatives. *World J. Pharm. Pharm. Sci.* **2018**, *7*, 641. (d) Mustafa, G.; Angeli, A.; Ziaur-Rehman, M.; Akbar, N.; Ishtiaq, S.; Supuran, C. T. An efficient method for the synthesis of novel derivatives 4-{5-[4-(4-amino-5-mercapto-4*H*-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl}benzenesulfonamide and their anti-inflammatory potential. *Bioorg. Chem.* **2019**, *91*, No. 103110.
- (8) (a) Tanaka, K.; Maeno, S.; Mitsuhashi, K. Preparation of trifluoroacetone nitrile phenylimine and its reactions with some dipolarophiles. *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 543. (b) Utecht, G.; Fruziński, A.; Jasiński, M. Polysubstituted 3-trifluoromethylpyrazoles: regioselective (3 + 2)-cycloaddition of trifluoroacetonitrile imines with enol ethers and functional group transformations. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1252. (c) Tian, Y.-C.; Li, J.-K.; Zhang, F.-G.; Ma, J.-A. Regioselective decarboxylative cycloaddition route to fully substituted 3-CF₃-pyrazoles from nitrilimines and isoxazolidinediones. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 2093. (d) Kowalczyk, A.; Utecht-Jarzyńska, G.; Młostoń, G.; Jasiński, M. Trifluoromethylated pyrazoles via sequential (3 + 2)-cycloaddition of fluorinated nitrile imines with chalcones and solvent-dependent deacylative oxidation reactions. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2499. (e) Zhang, N.; Ma, H.; Cheung, C. W.; Zhang, F.-G.; Jasiński, M.; Ma, J.-A.; Nie, J. Regioselective [3 + 2] cycloaddition of di/trifluoromethylated hydrazonoyl chlorides with fluorinated nitroalkenes: a facile access to 3-di/trifluoroalkyl-5-fluoropyrazoles. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 5040. (f) Luo, W.-J.; Liang, X.; Chen, M.; Wang, K.-H.; Huang, D.; Wang, J.; Chen, D.-P.; Hu, Y. [3 + 2] Cycloaddition reaction of vinylsulfonium salts with hydrazonoyl halides: Synthesis of pyrazoles. *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 10066. (g) Wang, R.; Jin, P.; Yang, G.; Fan, Y.; Bai, Z.; Huang, D.; Wang, K.-H.; Wang, J.; Hu, Y. Synthesis of 3,5-bis(fluoroalkyl)pyrazoles/pyrazolines via [3 + 2] cycloaddition of di/trifluoroacetylhydrazonoyl bromides and trifluoromethyl-substituted alkenes. *Org. Biomol. Chem.* **2025**, *23*, 638. (h) Utecht-Jarzyńska, G.; Jarzyński, S.; Jasiński, M. Trapping *in situ* generated CF₃-nitrile imines with maleimides under solvent-free mechanochemical conditions. *RSC Mechanochem* **2025**, *2*, 79. (i) Dongxu, Z. Trifluoromethylated hydrazones and acylhydra-

zones as potent nitrogen-containing fluorinated building blocks. *Beilstein J. Org. Chem.* **2023**, *19*, 1741.

(9) (a) Świątek, K.; Utecht-Jarzyńska, G.; Palusiak, M.; Ma, J.-A.; Jasiński, M. One-pot synthesis of 1-aryl-3-trifluoromethylpyrazoles using nitrile imines and mercaptoacetaldehyde as a surrogate of acetylene. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 4462–4467. (b) Świątek, K.; Utecht-Jarzyńska, G.; Jasiński, M. Exercise in 1-aryl-3-CF₃-1H-pyrazoles: regioselective synthesis of 4-/5-iodides and cross-coupling reactions. *RSC Adv.* **2025**, *15*, 9225. (c) Poper, W. K.; Ma, J.-A.; Jasiński, M. One-pot telescoping S-transfer and trifluoromethylation for the synthesis of 2-CF₃S-imidazoles with N-oxides as convenient precursors. *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 15331. (d) Poper, W. K.; Denel-Bobrowska, M.; Olejniczak, A. B.; Jasiński, M. First lepidiline-inspired 1,3-dibenzyl 2-CF₃S-imidazoliums: Design, synthesis and cytotoxic activity study. *Biomed. Pharmacother.* **2025**, *192*, No. 118606.

(10) (a) Ito, S.; Satoh, A.; Nagatomi, Y.; Hirata, Y.; Suzuki, G.; Kimura, T.; Satow, A.; Maehara, S.; Hikichi, H.; Hata, M.; Kawamoto, H.; Ohta, H. Discovery and biological profile of 4-(1-aryl-1,2,3,4-tetrahydropyridines as an orally active new class of metabotropic glutamate receptor 1 antagonist. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9817. (b) Krzywik, J.; Nasulewicz-Goldeman, A.; Mozga, W.; Wietrzyk, J.; Huczyński, A. Novel double-modified colchicine derivatives bearing 1,2,3-triazole: Design, synthesis, and biological activity evaluation. *ACS Omega* **2021**, *6*, 26583. (c) Vala, D. P.; Vala, R. M.; Patel, H. M. Versatile synthetic platform for 1,2,3-triazole chemistry. *ACS Omega* **2022**, *7*, 36945.

(11) (a) Marsh, E. N. G.; Suzuki, Y. Using ¹⁹F NMR to probe biological interactions of proteins and peptides. *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 1242. (b) Werle, Y.; Kovermann, M. Fluorine labeling and ¹⁹F NMR spectroscopy to study biological molecules and molecular complexes. *Chem.—Eur. J.* **2025**, *31*, No. e202402820.

(12) (a) Bhawna; Kumar, A.; Bhatia, M.; Kapoor, A.; Kumar, P.; Kumar, S. Monoamine oxidase inhibitors: A concise review with special emphasis on structure activity relationship studies. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *242*, No. 114655. (b) Ganjoo, K. N.; Wakelee, H. Review of erlotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Biol. Targets Ther.* **2007**, *1*, 335. (c) Fagundes, V. L.; Barreiro Marques, N. C.; Franco de Lima, A.; de Fátima Cobre, A.; Stumpf Tonin, F.; Luna Lazo, R. E.; Pontarolo, R. Safety profile of gestrinone: A systematic review. *Pharmaceutics* **2025**, *17*, No. 638.

(13) (a) Radziszewski, B. Ueber die Oxydation mittelst Wasserstoffsuperoxyd. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18* (18), 355. (b) McIsaac, J. A., Jr.; Ball, R. E.; Behrman, E. J. Mechanism of the base-catalyzed conversion of nitriles to amides by hydrogen peroxide. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3048.

(14) (a) McMillan, L.; Gilpin, L. F.; Baker, J.; Brennan, C.; Hall, A.; Lundie, D. T.; Lennon, D. The application of a supported palladium catalyst for the hydrogenation of aromatic nitriles. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2016**, *411*, 239. (b) Gupta, N.; Ding, Y.; Feng, Z.; Su, D. Palladium supported on nanodiamonds as an efficient catalyst for the hydrogenating deamination of benzonitrile and related compounds. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 922.



CAS BIOFINDER DISCOVERY PLATFORM™

CAS BIOFINDER HELPS YOU FIND YOUR NEXT BREAKTHROUGH FASTER

Navigate pathways, targets, and
diseases with precision

Explore CAS BioFinder



A division of the
American Chemical Society

Supporting Information

for

Assembly of CF₃-pyrazole-triazole hybrids through (3+3)-cycloaddition/ring contraction and *click* chemistry

Kamil Świątek,^a Greta Utecht-Jarzyńska,^a Barbara Olszewska,^a Katarzyna Gach-Janczak,^b
and Marcin Jasiński^{a,*}

^a University of Lodz, Faculty of Chemistry, Department of Organic and Applied Chemistry, Tamka 12, 91403 Łódź, Poland;

^b Department of Biomolecular Chemistry, Medical University of Lodz, Mazowiecka 6/8, 92215 Łódź, Poland

* Corresponding author:

Marcin Jasiński – University of Lodz, Faculty of Chemistry, Department of Organic and Applied Chemistry, Tamka 12, 91403 Łódź, Poland; <https://orcid.org/0000-0002-8789-9690>; Phone: +48 42 635 5766;
Email: marcin.jasinski@chemia.uni.lodz.pl

Content

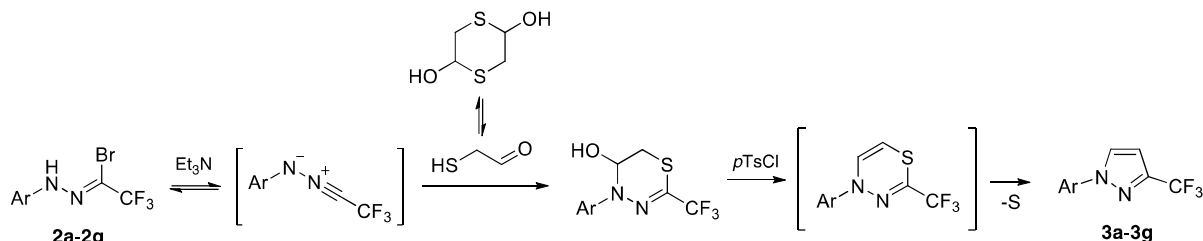
1. General information	S2
2. Synthetic procedures and characterization data	S3
3. Copies of NMR spectra	S26
4. Crystallographic analysis	S80
5. References	S87

1. General information

Experimental procedures: All commercially available reagents and solvents were used as received. Products were purified by filtration through a short plug of silica gel (FCC) or standard column chromatography (CC; SiO₂, 230-400 mesh) by using freshly distilled solvents, and recrystallized from appropriate solvents. NMR spectra were taken on a Bruker AVIII instrument (¹H at 600 MHz, ¹³C at 151 MHz, and ¹⁹F NMR at 565 MHz); chemical shifts are reported relative to the solvent residual peaks [for CDCl₃: ¹H NMR: δ = 7.26, ¹³C NMR: δ = 77.16; for DMSO-*d*₆: ¹H NMR: δ = 2.50, ¹³C NMR: δ = 39.52]¹ or to CFCl₃ (δ = 0.00) used as external standard. The IR spectra were taken with an Agilent Cary 630 FTIR spectrometer, in neat. (ESI)-MS were performed with a Varian 500-MS LC Ion Trap; high resolution MS (ESI-TOF) measurements were performed with a Waters Synapt G2-Si mass spectrometer. Combustion analyses were obtained with a Vario EL III (Elementar Analysensysteme GmbH) instrument. Optical rotations were determined with a Perkin-Elmer 241 polarimeter at the temperatures indicated. Melting points were determined in capillaries with a MEL-TEMP apparatus (Laboratory Devices) or with a polarizing optical microscope (POM, Opta-Tech) and are uncorrected. Single crystals of **1bb** were measured on a XtaLAB Synergy, Dualflex, Pilatus 300K diffractometer using mirror-focused Cu K α radiation. Crystallographic data have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Center as supplementary publication number CCDC-2425718. These data can be obtained free of charge from the CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 (0) 1223 336 033; email: deposit@ccdc.cam.ac.uk (or via <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html>).

Starting materials: The hydrazonoyl bromides **2a-2g** were prepared by NBS-mediated bromination of the azomethine group of the corresponding fluoral arylhydrazones.² Key 1-aryl-3-trifluoromethylpyrazoles **3a-3g** were obtained following a general literature procedure via condensation of mercaptoacetaldehyde (used in the form of its dimer, 1,4-thiane-2,5-diol) with nitrile imines generated *in situ* by base-mediated dehydrohalogenation of the corresponding bromides **2**, followed by spontaneous ring-contraction of the initially formed 1,3,4-thiadiazines (Scheme S1).³ The desired pyrazoles were isolated in high yield: **3a** (X = Me; 96%), **3b** (X = *i*Pr; 85%), **3c** (X = OMe; 92%), **3d** (X = OBn; 97%), **3e** (X = Cl; 86%), **3f** (X = CF₃; 70%), **3g** (X = CN; 71%). The NMR data of the products **3a-3g** were in full agreement with those reported in the literature.³

Cautionary note: Organic azides can be explosive and toxic, and they should be handled on small scale according to safety protocols. Direct heating of organic azides as well as treatment with strong acids should be avoided.⁴

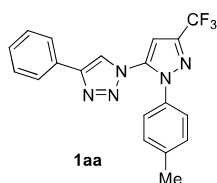


Scheme S1. One-pot synthesis of key 3-CF₃-pyrazoles **3a-3g**.³

2. Synthetic procedures and characterization data

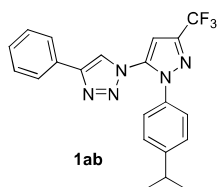
General procedure for synthesis of pyrazole-triazole hybrids 1: A mixture of 5-azidopyrazole **1** (1.00 mmol), acetylene (1.20 mmol), copper(II) sulfate pentahydrate (38 mg, 0.15 mmol) and sodium L-ascorbate (59.5 mg, 0.30 mmol) in MeOH/H₂O (10:1, 14 mL) was stirred at 55 °C (oil bath) until the starting pyrazole was fully consumed (typically up to 5 h; TLC monitoring). The solvents were then evaporated, and the crude reaction mixture was dissolved in DCM (20 mL), dried over Na₂SO₄, and filtered through a Celite pad, which was washed with an additional portions of DCM (2 × 8 mL). After removal of the solvent in vacuo, product **1** was purified by flash column chromatography (FCC) and recrystallized from hexane.

4-Phenyl-1-(1-(*p*-tolyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-1*H*-1,2,3-triazole (**1aa**):



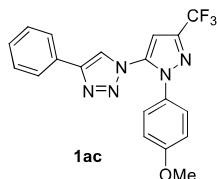
FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1); colourless solid, 314 mg (85%); mp 120-122 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.79 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 2.35 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 148.5, 143.0 (q, ²J_{C-F} = 39.6 Hz), 140.2, 135.8, 134.5, 130.3, 129.4, 129.2, 129.1, 126.1, 124.3, 121.6, 120.7 (q, ¹J_{C-F} = 269.6 Hz), 103.0 (q, ³J_{C-F} = 2.2 Hz), 21.3. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.76 (s, CF₃). IR (neat) ν 3153, 2963, 1580, 1502, 1364, 1238, 1156, 1139, 1014 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 370.4 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd. for C₁₉H₁₄F₃N₅ (369.4): C 61.79, H 3.82, N 18.96; found: C 61.70, H 3.98, N 19.07.

1-(1-(4-Isopropylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole (**1ab**)



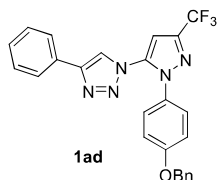
FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1); colourless solid, 309 mg (78%); mp 89-91 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.78 (m, 3H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 2.91 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 150.9, 148.4, 142.9 (q, ²J_{C-F} = 39.5 Hz), 135.7, 134.6, 129.3, 129.2, 129.1, 127.8, 126.1, 124.3, 121.7, 120.6 (q, ¹J_{C-F} = 269.2 Hz), 103.0 (q, ³J_{C-F} = 2.2 Hz), 34.0, 23.9. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ -62.75 (s, CF₃). IR (neat) ν 3131, 2967, 2930, 1599, 1506, 1379, 1241, 1141, 1021, 969 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 398.3 (100, [M+H]⁺), 420.3 (69, [M+Na]⁺). Anal. calcd. for C₂₁H₁₈F₃N₅ (397.4): C 63.47, H 4.57, N 17.62; found: C 63.42, H 4.47, N 17.68.

1-(1-(4-Methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (**1ac**):



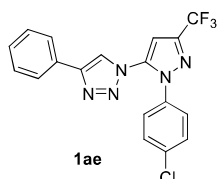
FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1); colourless solid, 320 mg (83%); mp 100-102 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.78 (m, 3H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.88-6.85 (m, 2H), 3.78 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 148.4, 142.8 (q, ²J_{C-F} = 39.5 Hz), 135.8, 129.7, 129.3, 129.14, 129.09, 126.1, 126.0, 121.6, 120.6 (q, ¹J_{C-F} = 269.5 Hz), 114.8, 102.8 (q, ³J_{C-F} = 2.7 Hz), 55.7. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.71 (s, CF₃). IR (neat) ν 3124, 3075, 2968, 1584, 1502, 1238, 1156, 1126, 1021, 969 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 386.3 (100, [M+H]⁺), 408.2 (30, [M+Na]⁺). Anal. calcd. for C₁₉H₁₄F₃N₅O (385.4): C 59.22, H 3.66, N 18.17; found: C 59.17, H 3.57, N 18.09.

1-(1-(4-(Benzyloxy)phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (**1ad**):



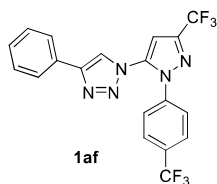
FCC (SiO₂, hexane/EtO Ac4:1); colourless solid, 373 mg (81%); mp 132-133 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.79 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 5H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 5.05 (s, 2H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 159.7, 148.4, 142.9 (q, ²J_{C-F} = 39.8 Hz), 136.2, 135.8, 129.9, 129.3, 129.2, 129.1, 128.8, 128.4, 127.6, 126.1, 126.0, 121.6, 120.6 (q, ¹J_{C-F} = 269.8 Hz), 115.8, 102.8 (q, ³J_{C-F} = 2.2 Hz), 70.5. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.74 (s, CF₃). IR (neat): ν 3096, 2941, 2887, 1580, 1521, 1502, 1390, 1238, 1141, 1100, 1006, 973 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 462.4 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd. for C₂₅H₁₈F₃N₅O (461.4): C 65.07, H 3.93, N 15.18; found: C 65.08, H 3.81, N 15.16.

1-(1-(4-Chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (**1ae**):



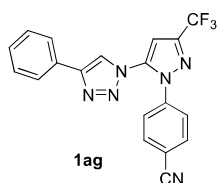
FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1); colourless solid, 335 mg (86%); mp 117-118 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.00 (s, 1H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 148.7, 143.4 (q, ²J_{C-F} = 39.8 Hz), 135.9, 135.7, 135.4, 130.0, 129.3, 129.2, 129.0, 126.1, 125.5, 121.7, 120.5 (q, ¹J_{C-F} = 269.2 Hz), 103.5 (q, ³J_{C-F} = 2.7 Hz). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ -62.87 (s, CF₃). IR (neat) ν 3124, 3083, 2975, 1595, 1491, 1387, 1241, 1185, 1137, 1088, 1014, 969 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 390.3 (100, [M{³⁵Cl}+H]⁺), 392.3 (25, [M{³⁷Cl}+H]⁺). Anal. calcd. for C₁₈H₁₁ClF₃N₅ (389.8): C 55.47; H 2.84; N 17.97 found: C 55.38; H 2.69, N 17.94.

4-Phenyl-1-(3-(trifluoromethyl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-1*H*-1,2,3-triazole (**1af**):



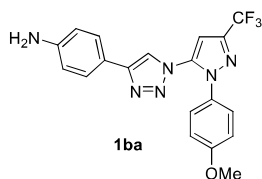
FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1); colourless solid, 338 mg (80%); mp 136-138 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 5H), 7.03 (s, 1H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 148.9, 143.9 (q, ²J_{C-F} = 40.1 Hz), 139.7, 135.8, 131.7 (q, ²J_{C-F} = 33.2 Hz), 129.4, 129.3, 128.9, 127.0 (q, ³J_{C-F} = 3.8 Hz), 126.1, 124.3, 123.5 (q, ¹J_{C-F} = 272.5 Hz), 121.8, 120.4 (q, ¹J_{C-F} = 269.8 Hz), 104.0 (q, ³J_{C-F} = 2.7 Hz). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.84, -62.96 (2s, 2CF₃). IR (neat) ν 3142, 2972, 1580, 1506, 1480, 1390, 1323, 1249, 1159, 1126, 1066, 1018, 973 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 424.3 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd. for C₁₉H₁₁F₆N₅ (423.3): C 53.91, H 2.62, N 16.54; found: C 53.97, H 2.46, N 16.60.

4-(5-(4-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)benzonitrile (**1ag**):



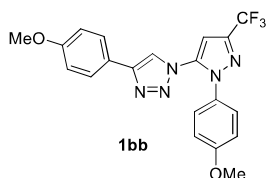
FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1); colourless solid, 255 mg (67%); mp 167-169 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 3H), 7.03 (s, 1H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 149.0, 144.1 (q, ²J_{C-F} = 40.3 Hz), 140.2, 135.8, 133.7, 129.5, 129.3, 128.8, 126.1, 124.3, 121.8, 120.3 (q, ¹J_{C-F} = 269.8 Hz), 117.5, 113.5, 104.2 (q, ³J_{C-F} = 2.2 Hz). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.99 (s, CF₃). IR (neat) ν 3086, 3049, 2935, 2233 (CN), 1595, 1498, 1387, 1241, 1129, 1018, 969 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 381.3 (100, [M+H]⁺), 403.3 (29, [M+Na]⁺). Anal. calcd. for C₁₉H₁₁F₃N₆ (380.3): C 60.00, H 2.92, N 22.10; found: C 60.01, H 2.98, N 22.06.

4-(1-(1-(4-Methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)aniline (**1ba**):



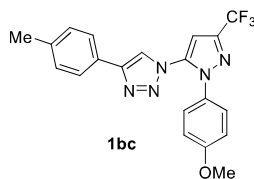
FCC (SiO₂, washed with 5% Et₃N in hexane prior to use; hexane/EtOAc 1:1); yellow solid, 245 mg (61%); mp 160-162 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (s, 1H), 7.57-7.56 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.87-6.85 (m, 2H), 6.71-6.69 (m, 2H), 3.82 (s_{br}, 2H), 3.78 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.4, 148.7, 147.4, 142.7 (q, ²J_{C-F} = 39.5 Hz), 136.0, 129.8, 127.3, 125.9, 120.7 (q, ¹J_{C-F} = 269.3 Hz), 120.1, 119.4, 115.3, 114.8, 102.6 (q, ³J_{C-F} = 2.7 Hz), 55.7. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.70 (s, CF₃). IR (neat) ν 3347, 3235, 3109, 2967, 2936, 1584, 1495, 1238, 1133, 1103, 1025, 977 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 401.4 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd. for C₁₉H₁₅F₃N₆O (400.4): C 57.00, H 3.78, N 20.99; found: C 56.90, H 3.61, N 20.77.

4-(4-Methoxyphenyl)-1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazole (**1bb**):



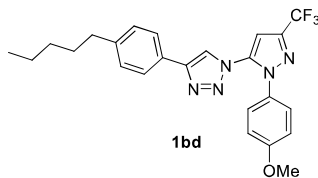
FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1); colourless solid, 340 mg (82%); mp 103-105 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.70 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.97-6.95 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 160.4, 148.3, 142.8 (q, ²J_{C-F} = 39.5 Hz), 135.9, 129.8, 127.5, 126.0, 121.9, 120.7, 120.7 (q, ¹J_{C-F} = 269.8 Hz), 114.8, 114.6, 102.7 (q, ³J_{C-F} = 2.2 Hz), 55.7, 55.5. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.74 (s, CF₃). IR (neat) ν 3070, 2956, 2941, 2840, 1599, 1498, 1297, 1238, 1148, 1085, 1025, 969 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 416.3 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd. for C₂₀H₁₆F₃N₅O₂ (415.4): C 57.83, H 3.88, N 16.86; found: C 57.85, H 3.66, N 16.76. Crystals of **1bb** suitable for X-ray measurements were obtained from hexane solution by slow evaporation of the solvent.

1-(1-(4-Methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-4-(*p*-tolyl)-1H-1,2,3-triazole (**1bc**):



FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1); colourless solid, 291 mg (73%); mp 136-138 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.68-7.67 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 6.87-6.85 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 148.4, 142.7 (q, ²J_{C-F} = 39.8 Hz), 139.1, 135.9, 129.8, 129.7, 126.4, 126.0*, 121.2, 120.7 (q, ¹J_{C-F} = 269.2 Hz, CF₃), 114.8, 102.7 (q, ³J_{C-F} = 2.7 Hz), 55.6, 21.4; *higher intensity. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.71 (s, CF₃). IR (neat) ν 3135, 3086, 2945, 2908, 2855, 1580, 1498, 1301, 1241, 1126, 1103, 1025, 969 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 400.3 (100, [M+H]⁺), 422.2 (70, [M+Na]⁺). Anal. calcd. for C₂₀H₁₆F₃N₅O (399.4): C 60.15, H 4.04, N 17.54; found: C 60.24, H 4.08, N 17.45.

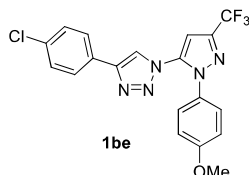
1-(1-(4-Methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-4-(4-pentylphenyl)-1H-1,2,3-triazole (**1bd**):



FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1); colourless solid, 410 mg (90%); mp 111-113 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s_{br}, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 6.88-6.86 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.63 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.37-1.30 (m, 4H), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 148.5 (br), 144.2, 142.8 (q, ²J_{C-F} = 39.6 Hz), 135.9, 129.7,

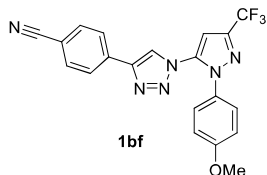
129.2, 126.7, 126.00, 125.97, 121.3 (br), 120.7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269.2$ Hz), 114.8, 102.8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.2$ Hz), 55.7, 35.9, 31.6, 31.2, 22.7, 14.1. ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -62.73 (s, CF_3). IR (neat) ν 3086, 2930, 2855, 1603, 1502, 1461, 1375, 1234, 1156, 1126, 1100, 1018, 973 cm^{-1} . (+)-ESI-MS (m/z): 456.4 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ (455.5): C 63.29, H 5.31, N 15.38; found: C 63.52, H 5.32, N 15.32.

4-(4-Chlorophenyl)-1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazole (**1be**):



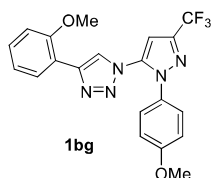
FCC (SiO_2 , hexane/EtOAc 4:1); colourless solid, 260 mg (62%); mp 141-143 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.89-6.87 (m, 2H), 3.80 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 160.7, 147.4, 142.9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 39.8$ Hz), 135.7, 135.0, 129.7, 129.4, 127.8, 127.4, 126.1, 121.7, 120.7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269.2$ Hz), 114.9, 102.8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.7$ Hz), 55.7. ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -62.78 (s, CF_3). IR (neat) ν 3127, 2967, 2932, 2844, 1580, 1498, 1465, 1387, 1238, 1178, 1129, 1100, 1021, 969 cm^{-1} . (+)-ESI-MS (m/z): 420.2 (100, $[\text{M}\{^{35}\text{Cl}\}+\text{H}]^+$), 422.3 (34, $[\text{M}\{^{37}\text{Cl}\}+\text{H}]^+$). Anal. calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}$ (419.8): C 54.36, H 3.12, N 16.68; found: C 54.32, H 2.95, N 16.48.

4-(1-(1-(4-Methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzonitrile (**1bf**):



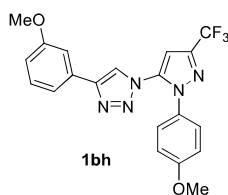
FCC (SiO_2 , hexane/DCM 1:4); colourless solid, 263 mg (64%); mp 162-164 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.91-7.90 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.89-6.88 (m, 2H), 3.80 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 160.7, 146.5, 142.9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 39.8$ Hz), 135.4, 133.6, 133.0, 129.5, 126.5, 126.1, 122.8, 120.6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269.2$ Hz), 118.5, 114.9, 112.6, 102.9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.5$ Hz), 55.7. ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -62.74 (s, CF_3). IR (neat) ν 3127, 2971, 2937, 2225 (CN), 1580, 1502, 1387, 1241, 1141, 1103, 1029, 969 cm^{-1} . (+)-ESI-MS (m/z): 411.4 (39, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 433.3 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ (410.4): C 58.54, H 3.19, N 20.48; found: C 58.57, H 3.14, N 20.45.

4-(2-Methoxyphenyl)-1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazole
(**1bg**):



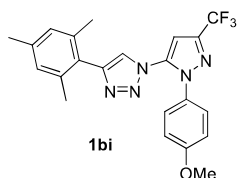
FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1); yellow solid, 378 mg (91%); mp 98-100 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.36-8.34 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.26-7.25 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.99 (s_{br}, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.4, 155.9, 143.7, 142.7 (q, ²J_{C-F} = 39.8 Hz), 136.2, 129.9, 129.8, 127.9, 126.2, 125.0, 121.3, 120.7 (q, ¹J_{C-F} = 269.2 Hz), 118.2, 114.7, 111.0, 102.4 (q, ³J_{C-F} = 2.5 Hz), 55.7, 55.4. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.71 (s, CF₃). IR (neat) ν 3161, 3127, 2937, 2840, 1580, 1502, 1454, 1360, 1238, 1159, 1126, 1021, 973 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 416.3 (100, [M+H]⁺), 438.2 (48, [M+Na]⁺). Anal. calcd. for C₂₀H₁₆F₃N₅O₂ (415.4): C 57.83, H 3.88, N 16.86; found: C 57.93, H 3.89, N 16.89.

4-(3-Methoxyphenyl)-1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazole
(**1bh**):



FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1); colourless solid, 357 mg (86%); mp 123-125 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, 1H), 7.41 (m_c, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 160.3, 148.2, 142.8 (q, ²J_{C-F} = 39.8 Hz), 135.8, 130.5, 130.2, 129.7, 126.0, 121.8, 120.6 (q, ¹J_{C-F} = 269.2 Hz), 118.4, 115.0, 114.8, 111.4, 102.8 (q, ³J_{C-F} = 2.7 Hz), 55.7, 55.5. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.73 (s, CF₃). IR (neat) ν 3159, 3004, 2959, 2930, 2840, 1580, 1521, 1484, 1357, 1312, 1252, 1156, 1129, 1021, 969 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 416.3 (100, [M+H]⁺), 438.2 (33, [M+Na]⁺). Anal. calcd. for C₂₀H₁₆F₃N₅O₂ (415.4): C 57.83, H 3.88, N 16.86; found: C 57.69, H 3.87, N 16.96.

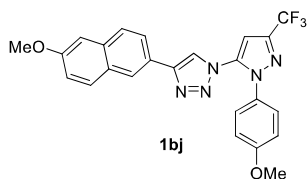
4-Mesityl-1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazole (**1bi**):



FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1); colourless solid, 350 mg (82%); mp 126-128 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.92 (s_{br}, 2H), 6.89-6.86 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.00 (s, 6H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.6, 146.2, 142.9 (q, ²J_{C-F} = 39.5 Hz), 139.0, 137.8, 136.1, 129.6, 128.6, 126.1, 125.7, 124.8, 120.7 (q, ¹J_{C-F} = 269.5 Hz), 114.9,

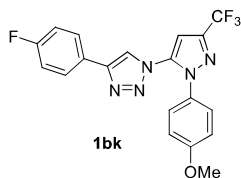
102.6 (q, $^3J_{C-F} = 2.2$ Hz), 55.8, 21.2, 20.7. ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -62.75 (s, CF_3). IR (neat) ν 3135, 3101, 2982, 2937, 1580, 1502, 1364, 1301, 1241, 1137, 1100, 1025, 977 cm^{-1} . (+)-ESI-MS (m/z): 428.3 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 450.3 (33, $[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ (427.4): C 61.82, H 4.72, N 16.39; found: C 61.88, H 4.78, N 16.44.

4-(6-Methoxynaphthalen-2-yl)-1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazole (**1bj**):



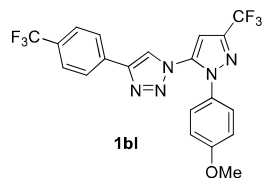
FCC (SiO_2 , hexane/DCM 1:1); pale yellow solid, 278 mg (60%); mp 169-171 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 3H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.88-6.86 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.77 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 160.5, 158.5, 148.6, 142.8 (q, $^2J_{C-F} = 39.5$ Hz), 135.9, 134.9, 129.9, 129.0, 127.7, 126.9, 126.0, 125.1, 124.4, 124.3, 121.4, 120.7 (q, $^1J_{C-F} = 269.2$ Hz), 119.8, 114.8, 106.0, 102.8 (q, $^3J_{C-F} = 2.2$ Hz), 55.7, 55.5. ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -62.71 (s, CF_3). IR (neat) ν 3131, 2922, 2855, 1599, 1506, 1450, 1390, 1305, 1238, 1152, 1092, 1025 cm^{-1} . (+)-ESI-MS (m/z): 466.3 (40, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 488.3 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$). HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 466.1491; found: 466.1490.

4-(4-Fluorophenyl)-1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazole (**1bk**):



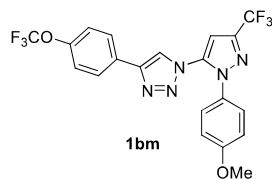
FCC (SiO_2 , hexane/EtOAc 4:1); pale yellow solid, 355 mg (88%); mp 122-123 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.75 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 3.79 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 163.2 (d, $^1J_{C-F} = 249.0$ Hz), 160.6, 147.5, 142.8 (q, $^2J_{C-F} = 39.5$ Hz), 135.7, 129.7, 127.9 (d, $^3J_{C-F} = 8.2$ Hz), 126.0, 125.5 (d, $^4J_{C-F} = 3.3$ Hz), 121.4, 120.6 (q, $^1J_{C-F} = 269.8$ Hz), 116.2 (d, $^2J_{C-F} = 21.8$ Hz), 114.8, 102.8 (q, $^3J_{C-F} = 2.5$ Hz), 55.7. ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -62.73 (s, CF_3), -111.99 (m, F). IR (neat) ν 3079, 2968, 2929, 1584, 1495, 1390, 1238, 1148, 1122, 1088, 1025, 969 cm^{-1} . (+)-ESI-MS (m/z): 404.3 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$ (403.3): C 56.58, H 3.25, N 17.36; found: C 56.45, H 3.43, N 17.45.

1-(1-(4-Methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-1,2,3-triazole (**1bl**):



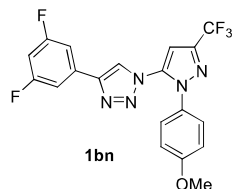
FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1); colourless solid, 367 mg (81%); mp 151-153 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.90 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 3.80 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.6, 147.0, 142.9 (q, ²J_{C-F} = 39.8 Hz), 135.5, 132.7, 131.0 (q, ²J_{C-F} = 33.0 Hz), 129.6, 126.3, 126.2 (q, ³J_{C-F} = 4.1 Hz), 126.1, 124.0 (q, ¹J_{C-F} = 271.9 Hz), 122.4, 120.6 (q, ¹J_{C-F} = 269.2 Hz), 114.9, 102.9 (q, ³J_{C-F} = 2.7 Hz), 55.7. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.81 (s, CF₃), -62.84 (s, CF₃). IR (neat) ν 3105, 2971, 2919, 2848, 1580, 1498, 1327, 1238, 1156, 1103, 1066, 1014, 977 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 454.2 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd. for C₂₀H₁₃F₆N₅O (453.3): C 52.99, H 2.89, N 15.45; found: C 52.88, H 2.74, N 15.24.

1-(1-(4-Methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1*H*-1,2,3-triazole (**1bm**):



FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1); pale yellow solid, 394 mg (84%); mp 83-85 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.83-7.80 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 3.79 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.6, 149.7 (q, ³J_{C-F} = 2.2 Hz), 147.1, 142.9 (q, ²J_{C-F} = 39.8 Hz), 135.6, 129.6, 128.0, 127.6, 126.0, 121.8, 121.7, 120.62 (q, ¹J_{C-F} = 269.2 Hz), 120.56 (q, ¹J_{C-F} = 257.8 Hz), 114.9, 102.8 (q, ³J_{C-F} = 2.7 Hz), 55.7. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -57.85 (s, OCF₃), -62.76 (s, CF₃). IR (neat) ν 3146, 2940, 2908, 1580, 1525, 1498, 1241, 1203, 1156, 1129, 1014, 977 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 470.2 (100, [M+H]⁺), 492.2 (26.5, [M+Na]⁺). Anal. calcd. for C₂₀H₁₃F₆N₅O₂ (469.3): C 51.18, H 2.79, N 14.92; found: C 51.22, H 2.80, N 14.84.

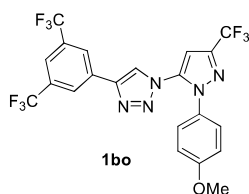
4-(3,5-Difluorophenyl)-1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-1*H*-1,2,3-triazole (**1bn**):



FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1); pale yellow solid, 366 mg (87%); mp 151-153 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 3.80 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 163.5 (dd, ^{1,3}J_{C-F} = 249.3, 12.8 Hz), 160.7,

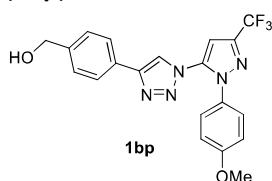
146.4 (t, $^4J_{\text{C-F}} = 3.5$ Hz), 142.9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 39.8$ Hz), 135.4, 132.3 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10.6$ Hz), 129.5, 126.1, 122.4, 120.6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269.5$ Hz), 114.9, 109.0 (dd, $^2,^4J_{\text{C-F}} = 21.0, 5.7$ Hz), 104.4 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.3$ Hz), 102.9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.7$ Hz), 55.7. ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -62.76 (s, CF_3), -108.47 - -108.42 (m, 2F). IR (neat) ν 3135, 3101, 3027, 2948, 2851, 1577, 1525, 1465, 1249, 1182, 1133, 1092, 1029, 973 cm^{-1} . (+)-ESI-MS (m/z): 422.2 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}$ (421.3): C 54.16, H 2.87, N 16.62; found: C 54.06, H 2.85, N 16.47.

4-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazole (**1bo**):



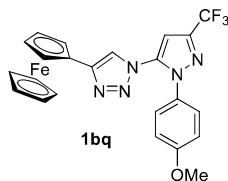
FCC (SiO_2 , hexane/EtOAc 4:1); pale yellow solid, 427 mg (82%); mp 97-99 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 3.79 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 160.7, 145.7, 142.9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 39.8$ Hz), 135.2, 132.7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33.5$ Hz, i-C), 131.5, 129.5, 126.1, 126.0 (m), 123.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273.0$ Hz), 122.9, 122.5 (m), 120.6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269.2$ Hz), 114.9, 103.1 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.7$ Hz), 55.7. ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -62.79 (s, CF_3), -63.10 (s, 2 CF_3). IR (neat) ν 3142, 2952, 2905, 1525, 1502, 1383, 1275, 1241, 1185, 1126, 1029, 969 cm^{-1} . (+)-ESI-MS (m/z): 522.3 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{F}_9\text{N}_5\text{O}$ (521.3): C 48.38, H 2.32, N 13.43; found: C 48.51, H 2.29, N 13.37.

(4-(1-(1-(4-Methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)methanol (**1bp**):



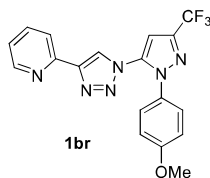
FCC (SiO_2 , hexane/EtOAc 1:1); colourless solid, 307 mg (74%); mp 123-125 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.75 (m, 3H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.88-6.85 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.92 (s_{br} , 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 160.5, 148.1, 142.8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 39.5$ Hz), 141.9, 135.8, 129.7, 128.5, 127.6, 126.2, 126.0, 121.6, 120.6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269.2$ Hz), 114.8, 102.8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.2$ Hz), 65.0, 55.7. ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -62.72 (s, CF_3). IR (neat) ν 3403 (OH), 3109, 2907, 1580, 1506, 1245, 1193, 1148, 1107, 1029, 977 cm^{-1} . (+)-ESI-MS (m/z): 416.4 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 438.3 (40, $[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ (415.4): C 57.83, H 3.88, N 16.86; found: C 57.78, H 3.83, N 16.91.

4-(Ferrocenyl)-1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazole (**1bq**):



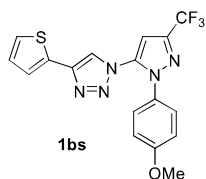
FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1); orange solid, 326 mg (66%); mp 155-157 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (s, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.91-6.88 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.01 (s, 5H), 3.77 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.6, 148.0, 142.8 (q, ²J_{C-F} = 39.8 Hz), 136.0, 129.7, 126.0, 120.7 (q, ¹J_{C-F} = 269.8 Hz), 120.5, 114.8, 102.7 (q, ³J_{C-F} = 2.2 Hz), 73.6, 69.8, 69.3, 67.0, 55.7. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.73 (s, CF₃). IR (neat) ν 3131, 1588, 1521, 1498, 1465, 1375, 1308, 1238, 1163, 1133, 1092, 969, 820 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 493.2 (70, [M]⁺), 494.2 (100, [M+H]⁺), 516.2 (60, [M+Na]⁺). Anal. calcd. for C₂₃H₁₈F₃FeN₅O (493.3): C 56.00, H 3.68, N 14.20; found: C 56.06, H 3.60, N 14.41.

2-(1-(1-(4-Methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridine (**1br**):



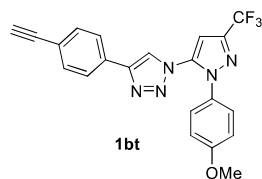
FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1); pale yellow solid, 282 mg (73%); mp 109-111 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.55-8.54 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.87-6.84 (m, 2H), 3.77 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 149.7, 149.1, 148.9, 142.7 (q, ²J_{C-F} = 39.8 Hz), 137.2, 135.7, 129.7, 126.0, 124.3, 123.7, 120.7, 120.6 (q, ¹J_{C-F} = 269.2 Hz), 114.8, 102.9 (q, ³J_{C-F} = 2.2 Hz), 55.6. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.70 (s, CF₃). IR (neat) ν 3094, 2972, 2949, 1595, 1506, 1469, 1428, 1375, 1238, 1163, 1133, 1098, 1025, 973 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 387.3 (100, [M+H]⁺), 409.3 (75, [M+Na]⁺). Anal. calcd. for C₁₈H₁₃F₃N₆O (386.3): C 55.96, H 3.39, N 21.75; found: C 55.93, H 3.37, N 21.67.

1-(1-(4-Methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-4-(thiophen-3-yl)-1H-1,2,3-triazole (**1bs**):



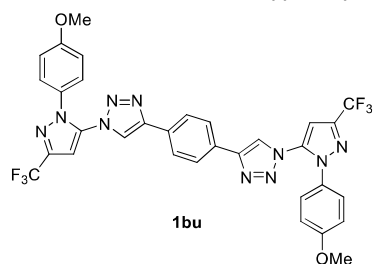
FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 1:1); colourless solid, 341 mg (87%); mp 116-118 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (m_c, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.40-7.39 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 3.80 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 144.5, 142.8 (q, ²J_{C-F} = 39.5 Hz), 135.7, 130.4, 129.7, 127.0, 126.0, 125.8, 122.5, 121.3, 120.6 (q, ¹J_{C-F} = 269.5 Hz), 114.9, 102.8 (q, ³J_{C-F} = 2.5 Hz), 55.7. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.74 (s, CF₃). IR (neat) ν 3101, 2971, 2937, 2840, 1588, 1506, 1387, 1238, 1182, 1126, 1029, 973 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 392.3 (100, [M+H]⁺), 414.3 (12, [M+Na]⁺). Anal. calcd. for C₁₇H₁₂F₃N₅OS (391.4): C 52.17, H 3.09, N 17.89, S 8.19; found: C 52.17, H 3.12, N 17.77, S 8.18.

4-(4-Ethynylphenyl)-1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazole (**1bt**):



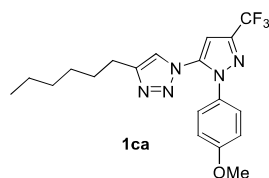
Following the general procedure, azide **5c** (283 mg, 1.00 mmol) was reacted with 1,4-diethynylbenzene (202 mg, 1.60 mmol). FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1); pale yellow solid, 340 mg (83%); mp 143-145 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.89-6.87 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.15 (s, 1H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.6, 147.6, 142.9 (q, ²J_{C-F} = 39.5 Hz), 135.7, 132.9, 129.64, 129.55, 126.0, 125.9, 122.8, 121.9, 120.6 (q, ¹J_{C-F} = 269.2 Hz), 114.9, 102.8 (q, ³J_{C-F} = 2.2 Hz), 83.2, 78.7, 55.7. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.74 (s, CF₃). IR (neat) ν 3295, 3150, 2961, 2948, 1580, 1502, 1238, 1129, 1010, 977 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 410.3 (60, [M+H]⁺), 432.2 (100, [M+Na]⁺). Anal. calcd. for C₂₁H₁₄F₃N₅O (409.4): C 61.61, H 3.45, N 17.11; found: C 61.75, H 3.46, N 17.25.

1,4-Bis(1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzene (**1bu**):



Following the general procedure, azide **5c** (708 mg, 2.50 mmol) was reacted with 1,4-diethynylbenzene (126 mg, 1.00 mmol). Crude product **1bu** was washed with hexane; yellow solid, 388 mg (56%); mp 227 °C (decomp.). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 2H), 7.97 (s, 4H), 7.64 (s, 2H), 7.35-7.32 (m, 4H), 7.02-6.99 (m, 4H), 3.76 (s, 6H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 159.9, 146.2, 140.9 (q, ²J_{C-F} = 38.4 Hz), 136.0, 129.43, 129.39, 126.2, 126.1, 124.9, 120.8 (q, ¹J_{C-F} = 268.7 Hz), 114.6, 103.6 (br), 55.5. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -61.28 (s, CF₃). IR (neat) ν 3131, 2949, 1580, 1502, 1390, 1238, 1133, 1029, 969 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 693.3 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd. for C₃₂H₂₂F₆N₁₀O₂ (692.6): C 55.50, H 3.20, N 20.22; found: C 55.54, H 3.12, N 20.19.

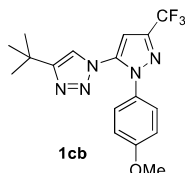
4-Hexyl-1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazole (**1ca**):



FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1); pale yellow solid, 311 mg (79%); mp 66-68 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (s, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.87-6.84 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.70 (t, ³J_{H-H} ≈ 7.6 Hz, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 6H), 0.89-0.85 (m, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.4, 149.1, 142.7 (q, ²J_{C-F} = 39.8 Hz), 136.1, 129.8, 125.9, 123.0, 120.7 (q, ¹J_{C-F} = 269.8 Hz), 114.7,

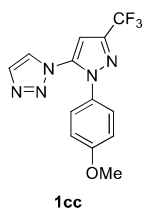
102.6 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.7$ Hz), 55.7, 31.6, 29.1, 28.7, 25.4, 22.6, 14.1. ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -62.78 (s, CF_3). IR (neat) ν 2948, 2926, 2851, 1506, 1464, 1387, 1238, 1133, 1092, 1040, 973 cm^{-1} . (+)-ESI-MS (m/z): 394.3 (15, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 416.3 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ (393.4): C 58.01, H 5.64, N 17.80; found: C 57.95, H 5.66, N 17.78.

4-(*Tert*-butyl)-1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-1*H*-1,2,3-triazole (**1cb**):



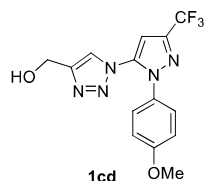
FCC (SiO_2 , hexane/EtOAc 4:1); thick yellow oil, 230 mg (63%). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (s, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.87-6.85 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.31 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 160.4, 158.5, 142.7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 39.5$ Hz), 136.2, 129.9, 125.8, 121.0, 120.7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269.2$ Hz), 114.6, 102.6 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.5$ Hz), 55.7, 31.0, 30.2. ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -62.78 (s, CF_3). IR (neat) ν 2967, 1580, 1502, 1461, 1364, 1245, 1170, 1139, 1093, 1029, 973 cm^{-1} . (+)-ESI-MS (m/z): 366.4 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ (365.4): C 55.89, H 4.97, N 19.17; found: C 55.98, H 4.99, N 19.13.

1-(1-(4-Methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-1*H*-1,2,3-triazole (**1cc**):



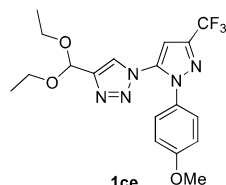
Following the general procedure, azide **5c** (283 mg, 1.00 mmol) was reacted with TMS-acetylene (118 mg, 1.20 mmol). FCC (SiO_2 , hexane/EtOAc 4:1); colourless solid, 164 mg (53%); mp 115-117 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 0.9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 0.9$ Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.88-6.85 (m, 2H), 3.80 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 160.6, 142.8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 39.5$ Hz), 135.8, 134.3, 129.6, 126.1, 126.0, 120.6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269.5$ Hz), 114.8, 102.8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.5$ Hz), 55.7. ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -62.77 (s, CF_3). IR (neat) ν 3135, 1595, 1506, 1387, 1238, 1170, 1126, 1018, 969 cm^{-1} . (+)-ESI-MS (m/z): 310.2 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 332.1 (40, $[\text{M}+\text{Na}]^+$). HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 310.0916; found: 310.0915.

(1-(1-(4-Methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methanol (**1cd**):



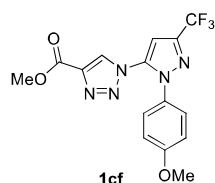
FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 3:7); colourless solid, 207 mg (61%); mp 73-75 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.17 (s_{br}, 1H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.6, 148.3, 142.8 (q, ²J_{C-F} = 39.5 Hz), 135.8, 129.6, 126.1, 124.1, 120.6 (q, ¹J_{C-F} = 269.8 Hz), 114.8, 102.7 (q, ³J_{C-F} = 2.7 Hz), 56.4, 55.7. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.76 (s, CF₃). IR (neat) ν 3269, 3060, 2967, 2926, 1521, 1498, 1387, 1238, 1178, 1133, 1089, 1018, 973 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 340.2 (50, [M+H]⁺), 362.2 (100, [M+Na]⁺). Anal. calcd. for C₁₄H₁₂F₃N₅O₂ (339.3): C 49.56, H 3.57, N 20.64; found: C 49.70, H 3.60, N 20.49.

4-(Diethoxymethyl)-1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazole (**1ce**):



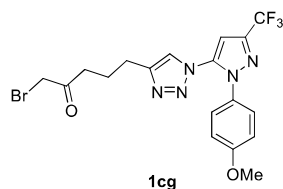
FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1); colourless solid, 144 mg (35%); mp 75-77 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 7.19-7.17 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.87-6.84 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (m, 4H), 1.20 (t, ³J_{H-H} ≈ 7.1 Hz, 6H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.6, 147.8, 142.8 (q, ²J_{C-F} = 39.8 Hz), 135.8, 129.7, 126.1, 124.8, 120.6 (q, ¹J_{C-F} = 269.2 Hz), 114.7, 102.8 (q, ³J_{C-F} = 2.7 Hz), 96.3, 61.9, 55.7, 15.2. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.78 (s, CF₃). IR (neat) ν 2974, 2919, 1599, 1502, 1357, 1238, 1133, 1036, 1006, 969 cm⁻¹. (-)-ESI-MS (*m/z*): 410.4 (100, [M-H]⁻). Anal. calcd. for C₁₈H₂₀F₃N₅O₃ (411.4): C 52.55, H 4.90, N 17.02; found: C 52.53, H 4.81, N 17.09.

Methyl 1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate (**1cf**):



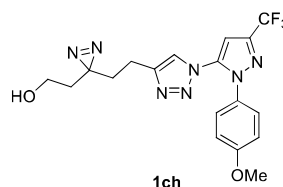
FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 4:1); colourless solid, 232 mg (63%); mp 124-126 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.8, 160.3, 142.9 (q, ²J_{C-F} = 39.8 Hz), 140.5, 134.8, 129.8, 129.1, 126.1, 120.5 (q, ¹J_{C-F} = 269.2 Hz), 115.0, 103.2 (q, ³J_{C-F} = 2.7 Hz), 55.7, 52.7. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.79 (s, CF₃). IR (neat) ν 3142, 2960, 1730 (C=O), 1506, 1439, 1338, 1238, 1129, 1033, 973 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 390.2 (52, [M+Na]⁺), 406.2 (100, [M+K]⁺). Anal. calcd. for C₁₅H₁₂F₃N₅O₃ (367.3): C 49.05, H 3.29, N 19.07; found: C 49.00, H 3.14, N 18.92.

1-Bromo-5-(1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentan-2-one (**1cg**):



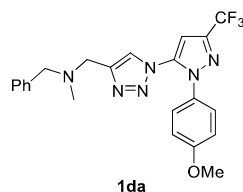
FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 1:1); colourless oil, 191 mg (41%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (s, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.75 (t, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, 2H), 2.69 (t, ³J_{H-H} = 7.1 Hz, 2H), 1.98 (quint, ³J_{H-H} ≈ 7.3 Hz, 2H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 201.6, 160.5, 147.8, 142.8 (q, ²J_{C-F} = 39.8 Hz), 136.0, 129.7, 126.0, 123.3, 120.6 (q, ¹J_{C-F} = 269.2 Hz, CF₃), 114.8, 102.6 (q, ³J_{C-F} = 2.2 Hz), 55.7, 38.6, 34.2, 24.4, 23.2. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.77 (s, CF₃). IR (neat) ν 3228, 2937, 1730 (C=O), 1580, 1502, 1238, 1133, 1096, 1029, 973 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₈H₁₈F₃N₅O₂Br ([M+H]⁺): 472.0596; found: 472.0594.

2-(3-(2-(1-(1-(4-Methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)ethyl)-3H-diazirin-3-yl)ethan-1-ol (**1ch**):



FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 1:1); thick colourless oil, 341 mg (81%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.85-6.82 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.40 (t, ³J_{H-H} ≈ 6.1 Hz, 2H), 2.59 (s_{br}, 1H), 2.49 (t, ³J_{H-H} ≈ 7.5 Hz, 2H), 1.84 (t, ³J_{H-H} ≈ 7.5 Hz, 2H), 1.55 (t, ³J_{H-H} ≈ 6.1 Hz, 2H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.4, 146.9, 142.6 (q, ²J_{C-F} = 39.5 Hz, C-3), 135.8, 129.6, 125.9, 123.6, 120.6 (q, ¹J_{C-F} = 269.2 Hz, CF₃), 114.7, 102.6 (q, ³J_{C-F} = 2.7 Hz, C-4), 57.0, 55.6, 35.8, 32.3, 26.7, 19.7. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.74 (s, CF₃). IR (neat) ν 3392 (OH), 3135, 2926, 2848, 1584, 1502, 1383, 1238, 1133, 1092, 973 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₁₈H₁₉F₃N₇O₂ ([M+H]⁺): 422.1552; found: 422.1552.

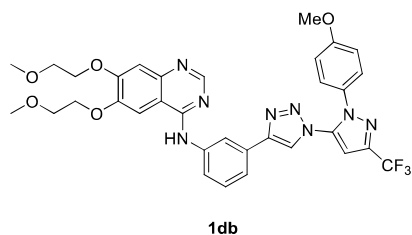
N-Benzyl-1-(1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-*N*-methylmethanamine (**1da**):



FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 1:1); thick light yellow oil, 301 mg (68%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.84-6.81 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.19 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 146.3, 142.8 (q, ²J_{C-F} = 39.5 Hz, C-3), 138.6, 136.0, 129.7, 129.0, 128.5, 127.4, 125.9, 124.9, 120.7 (q, ¹J_{C-F} = 269.5

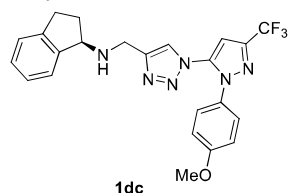
Hz, CF₃), 114.8, 102.7 (q, ³J_{C-F} = 2.2 Hz, C-4), 61.3, 55.6, 51.8, 42.3. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.76 (s, CF₃). IR (neat) ν 3135, 2937, 2840, 2796, 1599, 1502, 1368, 1238, 1181, 1133, 1092, 1025, 973 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₂₂H₂₂F₃N₆O ([M+H]⁺): 443.1807; found: 443.1812.

6,7-Bis(2-methoxyethoxy)-*N*-(4-(1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)quinazolin-4-amine (**1db**):



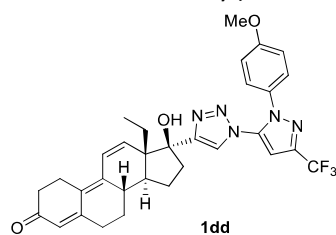
Following the general procedure, azide **5c** (425 mg, 1.50 mmol) was reacted with *erlotinib* (393 mg, 1.00 mmol). Reaction time: 40 h; FCC (SiO₂, EtOAc/MeOH 9:1); yellow solid, 568 mg (84%); mp 96-100 °C (decomp). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s_{br}, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83-7.72 (m, 3H), 7.44-7.17 (m, 6H), 6.96 (s, 1H), 6.83-6.81 (m, 2H), 4.23-4.16 (m, 4H), 3.78-3.75 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.39 (s, 6H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 156.4, 154.6, 153.4, 149.1, 148.0, 147.3, 142.7 (q, ²J_{C-F} = 39.5 Hz, C-3), 139.6, 135.7, 129.9, 129.7, 129.61, 129.57, 125.9, 122.3, 122.1, 121.4, 120.6 (q, ¹J_{C-F} = 269.5 Hz, CF₃), 119.2, 114.8, 109.4, 108.7, 102.8 (br), 71.0, 70.5, 69.2, 68.4, 59.33, 59.30, 55.6. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.67 (s, CF₃). IR (neat) ν 2926, 1580, 1502, 1431, 1390, 1238, 1126, 1025, 973 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₃₃H₃₂F₃N₈O₅ ([M+H]⁺): 677.2448; found: 677.2439.

(*R*)-*N*-((1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-amine (**1dc**):



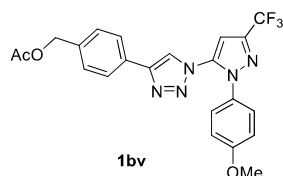
FCC (SiO₂, hexane/EtOAc 1:2); thick light yellow oil, 349 mg (77%); [α]_D²³ = +1.20 (c = 0.37, CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (s, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 6.85-6.83 (m, 2H), 4.20 (t, ³J_{H-H} ≈ 6.5 Hz, 1H), 4.04 (d, ²J_{H-H} = 14.3 Hz, 1H), 4.01 (d, ²J_{H-H} = 14.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.03 (s_{br}, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 148.2, 144.6, 143.7, 142.8 (q, ²J_{C-F} = 39.5 Hz), 136.0, 129.7, 127.8, 126.5, 126.1, 125.0, 124.22, 124.15, 120.7 (q, ¹J_{C-F} = 269.2 Hz, CF₃), 114.8, 102.6 (q, ³J_{C-F} = 2.7 Hz), 62.8, 55.6, 42.3, 33.6, 30.5. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.75 (s, CF₃). IR (neat) ν 2933, 2848, 1580, 1502, 1461, 1238, 1182, 1133, 1092, 1029, 973 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₂₃H₂₂F₃N₆O ([M+H]⁺): 455.1807; found: 455.1811.

(8*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-13-Ethyl-17-hydroxy-17-(1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-1,2,6,7,8,13,14,15,16,17-decahydro-3*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-one (**1dd**):



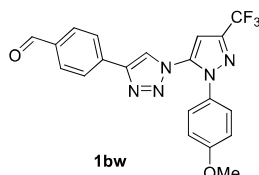
Following the general procedure, azide **5c** (425 mg, 1.5 mmol) was reacted with *gestrinone* (308 mg, 1.0 mmol). Reaction time: 16 h; FCC (SiO₂, DCM/MeOH 95:5); yellow solid, 514 mg (87%); mp 113-115 °C, $[\alpha]_D^{23} = +41.35$ ($c = 0.23$, CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (s, 1H), 7.09-7.06 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.79-6.76 (m, 2H), 6.33 (d, ³*J*_{H-H} = 10.1 Hz, 1H), 6.18 (d, ³*J*_{H-H} = 10.1 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.02 (*s*_{br}, 1H), 2.83 (dtd, *J* $\approx$ 15.4, 6.7, 1.8 Hz, 1H), 2.71 (dddd, *J* = 15.4, 9.0, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 2.61-2.39 (m, 6H), 2.23 (ddd, *J* = 14.4, 11.1, 3.3 Hz, 1H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 3H), 1.19-1.12 (m, 1H), 1.08 (t, ³*J*_{H-H} = 7.5 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 199.2, 160.6, 156.3, 154.6, 142.8 (q, ²*J*_{C-F} = 39.5 Hz), 141.2, 139.5, 135.6, 129.6, 127.6, 125.6, 124.7, 123.9, 123.2, 120.6 (q, ¹*J*_{C-F} = 269.2 Hz, CF₃), 114.7, 102.7 (q, ³*J*_{C-F} = 2.7 Hz), 81.5, 55.6, 51.2, 48.5, 38.2, 37.8, 36.7, 31.6, 27.0, 24.42, 24.36, 22.7, 11.4. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.73 (s, CF₃). IR (neat) ν 3401 (OH), 2937, 1636 (C=O), 1569, 1502, 1238, 1137, 1096, 1029 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₃₂H₃₃F₃N₅O₃ ([M+H]⁺): 592.2535; found: 592.2533.

Synthesis of 4-(1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-benzyl acetate (1bv**):** To a solution of 1,2,3-triazole **1bp** (100 mg, 0.24 mmol) in dry DCM (2.0 mL) were added Et₃N (0.25 mL), followed by acetic anhydride (0.25 mL), and the mixture was stirred at 40 °C (oil bath). After 1.5 h, the reaction was quenched with water (10 mL) and extracted with DCM (3 $\times$ 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and removed under reduced pressure. The product **1bv** was recrystallized from a mixture of DCM/hexane (1:1).



Colourless solid, 100 mg (91%); mp 87-89 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.78 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 160.6, 147.9, 142.8 (q, ²*J*_{C-F} = 39.5 Hz), 137.0, 135.7, 129.7, 129.2, 129.0, 126.3, 126.0, 121.7, 120.6 (q, ¹*J*_{C-F} = 269.5 Hz), 114.9, 102.8 (q, ³*J*_{C-F} = 2.7 Hz), 65.9, 55.7, 21.1. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.75 (s, CF₃). IR (neat) ν 2933, 1737, 1580, 1525, 1502, 1364, 1241, 1185, 1133, 1014, 977 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 458.3 (40, [M+H]⁺), 480.3 (100, [M+Na]⁺). Anal. calcd. for C₂₂H₁₈F₃N₅O₃ (457.4): C 57.77, H 3.97, N 15.31; found: C 57.81, H 3.90, N 15.20.

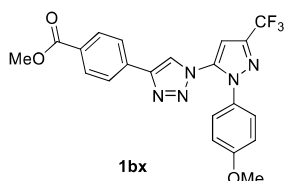
Synthesis of 4-(1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldehyde (1bw): A mixture of 1,2,3-triazole **1bp** (80 mg, 0.19 mmol), PCC (50 mg, 0.23 mmol), and Celite (5 mg) in freshly dried DCM (3.0 mL) was stirred at room temperature for 3 h (TLC monitoring). The solvent was then evaporated in vacuo. The crude product **1bw** was purified by column chromatography.



CC (SiO₂, hexane/EtOAc 2:3); yellow solid, 77 mg (98%); mp 126-128 °C.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 10.03 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 3.79 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 191.6, 160.6, 147.1, 142.9 (q, ²J_{C-F} = 39.8 Hz), 136.6, 135.5, 134.9, 130.6, 129.6, 126.5, 126.1, 122.8, 120.6 (q, ¹J_{C-F} = 269.5 Hz), 114.9, 102.9 (q, ³J_{C-F} = 2.2 Hz), 55.7. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.74 (s, CF₃). IR (neat) ν 3123, 2960, 2922, 1700, 1610, 1502, 1394, 1238, 1156, 1118, 1099, 1025, 969 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 414.3 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd. for C₂₀H₁₄F₃N₅O₂ (413.4): C 58.11, H 3.41, N 16.94; found: C 58.04, H 3.69, N 16.80.

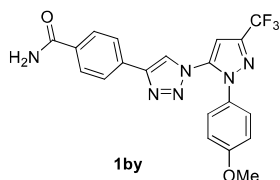
Synthesis of methyl 4-(1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzoate (1bx): To a solution of 1,2,3-triazole **1bp** (100 mg, 0.24 mmol) in MeCN (4.0 mL) were added solid Na₂CO₃ (38 mg, 0.36 mmol), followed by KMnO₄ (94 mg, 0.60 mmol), and the resulting mixture was stirred at 80 °C (oil bath) for 2 h. The mixture was allowed to reach room temperature and then filtered through a pad of Celite (washed with 10 mL of MeOH). The solvents were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (3.0 mL), concentrated H₂SO₄ (0.30 mL) was added, and the mixture was heated at 80 °C for 12 h. The solvent was then evaporated, water (10 mL) was added, and the mixture was extracted with DCM (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The crude product **1bx** was purified by column chromatography.



CC (SiO₂, DCM/MeOH 9:1); yellow solid, 99 mg (93%); mp 155-157 °C.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.11-8.08 (m, 2H), 7.87-7.85 (m, 3H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.89-6.87 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 160.6, 147.4, 142.9 (q, ²J_{C-F} = 39.5 Hz), 135.6, 133.5, 130.6, 130.5, 129.6, 126.1, 125.9, 122.5, 120.6 (q, ¹J_{C-F} = 269.2 Hz), 114.9, 102.9 (q, ³J_{C-F} = 2.2 Hz), 55.7, 52.4. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.74 (s, CF₃). IR (neat) ν 3112, 2952, 2922, 2848, 1707, 1502, 1439, 1286, 1241, 1178, 1129, 1103, 1014, 969 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 444.2 (32, [M+H]⁺), 466.2 (100, [M+Na]⁺). Anal. calcd. for C₂₁H₁₆F₃N₅O₃ (443.4): C 56.89, H 3.64, N 15.80; found: C 56.85, H 3.84, N 15.70.

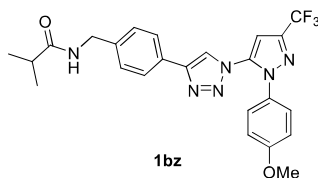
Synthesis of 4-(1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzamide (1by): To a solution of 1,2,3-triazole **1bf** (80 mg, 0.20 mmol) in acetone (2.0 mL) were added an aqueous solution of Na₂CO₃ (3 M, 1.0 mL) and H₂O₂ (30%, 1.0 mL), and the mixture was stirred at room temperature. After 2 h, the precipitated **1by** was filtered off and recrystallized from MeCN.



Colourless solid, 81 mg (94%); mp 237-239 °C. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.04 (s_{br}, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (s_{br}, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 2H), 3.76 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.3, 159.9, 146.0, 140.9 (q, ²J_{C-F} = 38.4 Hz), 136.0, 134.2, 131.8, 129.4, 128.4, 126.3, 125.4, 125.1, 120.8 (q, ¹J_{C-F} = 269.2 Hz), 114.6, 103.7 (br), 55.5. ¹⁹F NMR (565 MHz, DMSO-*d*₆) δ -61.28 (s, CF₃). IR (neat) ν 3418 (N-H), 3135 (N-H), 2931, 1651 (C=O), 1617, 1502, 1390, 1241, 1156, 1126, 1103, 1021, 969 cm⁻¹. (-)-ESI-MS (*m/z*): 400 (92), 427.0 (100, [M-H]⁻). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C₂₀H₁₆F₃N₆O₂ ([M+H]⁺): 429.1287; found: 429.1295.

Synthesis of 1-(1-(4-Methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-4-(*p*-tolyl)-1H-1,2,3-triazole (1bc) by hydrogenation of pyrazole-triazole hybrid 1bf: To a solution of 1,2,3-triazole **1bf** (80 mg, 0.2 mmol) in dry THF (5.0 mL) was added 10% Pd/C (200 mg), and the resulting mixture was hydrogenated (H₂, 70 psi) at room temperature for 5 h. The mixture was filtered through a short pad of Celite (washed with 5.0 mL of EtOAc), and the solvents were removed under reduced pressure to give spectroscopically pure **1bc** (79 mg, 99%).

Synthesis of N-(4-(1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-benzyl)isobutyramide (1bz): To 1,2,3-triazole **1bf** (100 mg, 0.24 mmol) in MeOH (6.0 mL) were added freshly prepared Raney-Ni (400 mg), followed by aqueous solution of NH₃ (25%, 1.0 mL), and mixture was hydrogenated (H₂, positive pressure from a balloon) at room temperature for 2 h. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite (washed with 5 mL of MeOH), and the solvents were removed in vacuo. The residue was dissolved in dry THF (4.0 mL), Et₃N (0.10 mL) was added, and the mixture was stirred at 0 °C for 10 min. Next, isobutyryl chloride (0.10 mL, 0.48 mmol) was added dropwise, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was quenched with water (20 mL) and extracted with DCM (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The crude product **1bz** was purified by column chromatography.

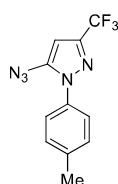


CC (SiO₂, hexane/EtOAc 1:1); colourless solid, 86 mg (74%); mp 160-162 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.73 (m, 3H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.88-6.85 (m, 2H), 5.82 (t, ³J_{H-H} = 5.9 Hz, 1H), 4.46 (d, ³J_{H-H} = 5.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.40 (hept, ³J_{H-H} = 6.9 Hz,

1H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 177.0, 160.6, 148.0, 142.8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 39.8$ Hz), 139.7, 135.8, 129.7, 128.4*, 126.4, 126.0, 121.5, 120.6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269.8$ Hz), 114.8, 102.8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.7$ Hz), 55.7, 43.2, 35.8, 19.8; *higher intensity. ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -62.74 (s, CF_3). IR (neat) ν 3351 (N-H), 2967, 2933, 1644 (C=O), 1588, 1525, 1495, 1375, 1238, 1156, 1126, 1021, 973 cm^{-1} . (+)-ESI-MS (m/z): 485.3 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ (484.5): C 59.50, H 4.79, N 17.35; found: C 59.52, H 4.89, N 17.12.

General procedure for synthesis of azides 5: To a solution of 1-aryl-3-(trifluoromethyl)pyrazole **3** (1.00 mmol) in anhydrous THF (10 mL), at -78 °C, under argon, *n*-BuLi (2.5M in hexane, 0.52 mL, 1.30 mmol) was added. After 5 min, a solution of tosyl azide (405 mg, 2.05 mmol) in dry THF (5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 4 h. The reaction was quenched with 1M NH_4Cl (15 mL) and extracted with DCM (3×20 mL). The combined organic layers were washed with water (3×10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the solvents were removed in vacuo. The crude product **5** was purified by standard column chromatography on silica gel (CC).

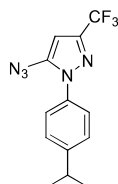
5-Azido-1-(*p*-tolyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole (**5a**):



5a

CC (SiO_2 , hexane/DCM 4:1); red solid, 222 mg (83%); mp $45\text{--}47$ °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.48–7.45 (m, 2H), 7.29–7.27 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 2.41 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 142.9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38.7$ Hz), 139.4, 139.0, 134.9, 129.8, 124.0, 120.9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268.7$ Hz), 94.1 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.5$ Hz), 21.3. ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -63.02 (s, CF_3). IR (neat) ν 2922, 2136 (N_3), 1517, 1472, 1282, 1233, 1162, 1107, 972, 816 cm^{-1} . (+)-ESI-MS (m/z): 268.3 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_5$ (267.2): C 49.44, H 3.02, N 26.21; found: C 49.40, H 3.02, N 26.19.

5-Azido-1-(4-isopropylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole (**5b**):

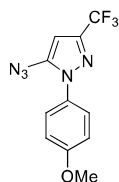


5b

CC (SiO_2 , hexane/DCM 4:1), orange oil, 236 mg (80%). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.52–7.49 (m, 2H), 7.35–7.32 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 2.98 (hept, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 1H), 1.29 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 149.8, 142.8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 39.2$ Hz), 139.4, 135.1, 127.2, 124.0, 120.9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269.2$ Hz), 94.1 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.2$ Hz), 34.0, 24.0. ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -63.02 (s, CF_3). IR (neat) ν 2963, 2132 (N_3), 1517, 1487, 1394, 1282, 1249, 1170, 1133, 973 cm^{-1} . (+)-ESI-MS (m/z): 296.3 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

318.2 (65, [M+Na]⁺). Anal. calcd. for C₁₃H₁₂F₃N₅ (295.3): C 52.88, H 4.10, N 23.72; found: C 52.95, H 3.99, N 23.80.

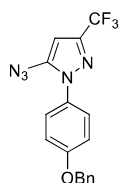
5-Azido-1-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole (**5c**):



5c

CC (SiO₂, hexane/DCM 4:1); orange solid, 266 mg (94%); mp 76-77 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.47 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.85 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 159.9, 142.7 (q, ²J_{C-F} = 39.2 Hz), 139.4, 130.4, 125.7, 120.9 (q, ¹J_{C-F} = 269.2 Hz), 114.4, 94.0 (q, ³J_{C-F} = 2.5 Hz), 55.7. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -63.00 (s, CF₃). IR (neat) ν 2922, 2140 (N₃), 1513, 1469, 1223, 1170, 1118, 1092, 1021, 969 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (m/z): 284.3 (100, [M+H]⁺). Anal. calcd. for C₁₁H₈F₃N₅O (283.2): C 46.65, H 2.85, N 24.73; found: C 46.66, H 2.81, N 24.76.

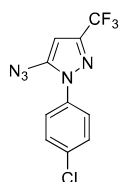
5-Azido-1-(4-(benzyloxy)phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole (**5d**):



5d

CC (SiO₂, hexane/DCM 1:1); red solid, 305 mg (85%); mp 61-63 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.48 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.12 (s, 2H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 159.0, 142.7 (q, ²J_{C-F} = 39.2 Hz), 139.4, 136.5, 130.6, 128.8, 128.3, 127.6, 125.6, 120.9 (q, ¹J_{C-F} = 269.2 Hz), 115.3, 94.0 (q, ³J_{C-F} = 2.2 Hz), 70.5. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -62.96 (s, CF₃). IR (neat) ν 2928, 2132 (N₃), 1595, 1510, 1469, 1379, 1286, 1234, 1170, 1122, 998, 969 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (m/z): 360.3 (100, [M+H]⁺), 382.2 (23, [M+Na]⁺). Anal. calcd. for C₁₇H₁₂F₃N₅O (359.3): C 56.83, H 3.37, N 19.49; found: C 56.82, H 3.31, N 19.49.

5-Azido-1-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole (**5e**):

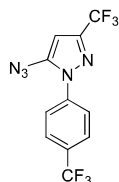


5e

CC (SiO₂, hexane/DCM 4:1); orange solid, 173 mg (60%); mp 45-47 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.57 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 2H), 6.47 (s, 1H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 143.3 (q, ²J_{C-F}

= 39.2 Hz), 139.7, 136.0, 134.5, 129.4, 125.0, 120.7 (q, $^1J_{C-F}$ = 269.2 Hz), 94.5 (q, $^3J_{C-F}$ = 2.5 Hz). ^{19}F NMR (565 MHz, $CDCl_3$) δ -63.18 (s, CF_3). IR (neat) ν 2925, 2136 (N_3), 1469, 1394, 1279, 1245, 1174, 1133, 1092, 1006, 972 cm^{-1} . (+)-ESI-MS (m/z): 288.2 (100, $[M+H]^+$). Anal. calcd. for $C_{10}H_5ClF_3N_5$ (287.6): C 41.76, H 1.75, N 24.35; found: C 41.97, H 1.88, N 24.40.

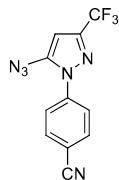
5-Azido-3-(trifluoromethyl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazole (**5f**):



5f

CC (SiO_2 , hexane/DCM 3:2); orange solid, 257 mg (80%); mp 52-54 °C. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84-7.81 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 2H), 6.50 (s, 1H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 143.8 (q, $^2J_{C-F}$ = 39.2 Hz), 140.2, 140.1, 130.4 (q, $^2J_{C-F}$ = 33.2 Hz), 126.5 (q, $^3J_{C-F}$ = 3.5 Hz), 123.8 (q, $^1J_{C-F}$ = 272.5 Hz), 123.6, 120.6 (q, $^1J_{C-F}$ = 269.2 Hz), 94.9 (q, $^3J_{C-F}$ = 2.5 Hz). ^{19}F NMR (565 MHz, $CDCl_3$) δ -62.72 (s, CF_3), -63.36 (s, CF_3). IR (neat) ν 2932, 2132 (N_3), 1618, 1491, 1394, 1323, 1260, 1170, 1103, 1066, 969 cm^{-1} . (+)-ESI-MS (m/z): 322.2 (100, $[M+H]^+$), 344.1 (19, $[M+Na]^+$). Anal. calcd. for $C_{11}H_5F_6N_5$ (321.0): C 41.14, H 1.57, N 21.81; found: C 41.22, H 1.64, N 21.87.

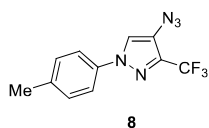
4-(5-Azido-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzonitrile (**5g**):



5g

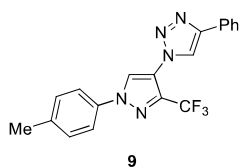
CC (SiO_2 , hexane/DCM 4:1); red oil, 103 mg (37%, ca. 90% purity). 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89-7.86 (m, 2H), 7.78-7.75 (m, 2H), 6.51 (s, 1H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 144.1 (q, $^2J_{C-F}$ = 39.2 Hz), 140.8, 140.3, 133.3, 123.5, 122.3 (q, $^1J_{C-F}$ = 282.3 Hz), 118.0, 111.9, 95.2 (q, $^3J_{C-F}$ = 2.7 Hz). ^{19}F NMR (565 MHz, $CDCl_3$) δ -63.39 (s, CF_3). IR (neat) ν 2950, 2933, 2229 (CN), 2140 (N_3), 1607, 1513, 1487, 1394, 1249, 1170, 1133, 1100 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) m/z calcd for $C_{11}H_5F_3N_6Na$ ($[M+Na]^+$): 301.0425; found: 301.0417.

Synthesis of 4-azido-1-(*p*-tolyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole (8): Following a general literature protocol,⁵ a solution of 1-aryl-3-CF₃-pyrazole **3a** (226 mg, 1.0 mmol), ceric ammonium nitrate (CAN, 603 mg, 1.1 mmol), and elemental iodine (330 mg, 1.3 mmol) in MeCN (6.0 mL) was refluxed (oil bath) overnight. After removal of the solvent in vacuo, the residue was dissolved in DCM (15 mL). The resulting solution was washed with sat. aq. Na₂S₂O₃ (5.0 mL), followed by water (10 mL), and the organic layer was dried over Na₂SO₄. Evaporation of the solvent afforded a crude product, which was purified by filtration through a short silica gel pad (SiO₂, hexane/DCM 3:2) to give iodide **7** (306 mg, 87%) as a yellow oil (¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 2.42 (s, 3H); data in accordance with the literature⁵). To a solution of this material (**7**, 306 mg, 0.87 mmol) in anhydrous THF (10 mL), *n*-BuLi (2.5M in hexane, 0.452 mL, 1.13 mmol) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After 5 min, a solution of tosyl azide (256 mg, 1.3 mmol) in dry THF (4 mL) was added. The reaction mixture was allowed to reach room temperature, and stirring was continued for 4 h. The reaction was then quenched with 1M NH₄Cl (10 mL), and the mixture was extracted with DCM (3 × 15 mL). The combined organic layers were washed with water (3 × 10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The crude product **8** was purified by standard column chromatography.



CC (SiO₂, hexane/DCM 4:1); thick orange oil, 128 mg (42%). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 2H), 2.40 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 138.4, 136.9, 134.7 (q, ²J_{C-F} = 38.4 Hz), 130.3, 123.1, 120.8 (q, ¹J_{C-F} = 269.5 Hz), 120.1, 119.6, 21.1. ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -61.07 (s, CF₃). IR (neat) ν 2930, 2125 (N₃), 1513, 1402, 1301, 1238, 1167, 1126, 1051, 962 cm⁻¹. (+)-ESI-MS (*m/z*): 268.2 (100, [M+H]⁺); HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd. for C₁₁H₉F₃N₅ ([M+H]⁺): 268.0810; found: 268.0812.

Synthesis of 4-phenyl-1-(1-(*p*-tolyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazole (9): A mixture of azide **8** (107 mg, 0.40 mmol), phenylacetylene (61 mg, 0.60 mmol), copper(II) sulfate pentahydrate (15.0 mg, 0.06 mmol), and (+)-sodium L-ascorbate (23.8 mg, 0.12 mmol) in MeOH/H₂O (10:1, 6 mL) was stirred at 55 °C (oil bath) for 5 h. The solvents were evaporated, and the crude reaction mixture was dissolved in DCM (8 mL), dried over Na₂SO₄, and filtered through a Celite pad (washed with DCM). After evaporation of the solvent, the product **9** was purified by standard column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt 9:1) and recrystallized from hexane.



Yellow solid, 99 mg (68%); mp 117-119 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.80 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 2.35 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 148.4, 142.9 (q, ²J_{C-F} = 39.8 Hz), 140.1, 135.7, 134.4, 130.3, 129.3, 129.2,

129.1, 126.1, 124.2, 121.7, 120.6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269.5$ Hz), 103.0 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.5$ Hz), 21.3. ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -62.74 (s, CF_3). IR (neat) ν 3153, 2925, 1580, 1502, 1364, 1238, 1156, 1133, 1014, 977 cm^{-1} . (+)-ESI-MS (m/z): 370.2 (12, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 392.4 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$). HRMS (ESI-TOF) m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 370.1280; found: 370.1288.

3. Copies of NMR spectra

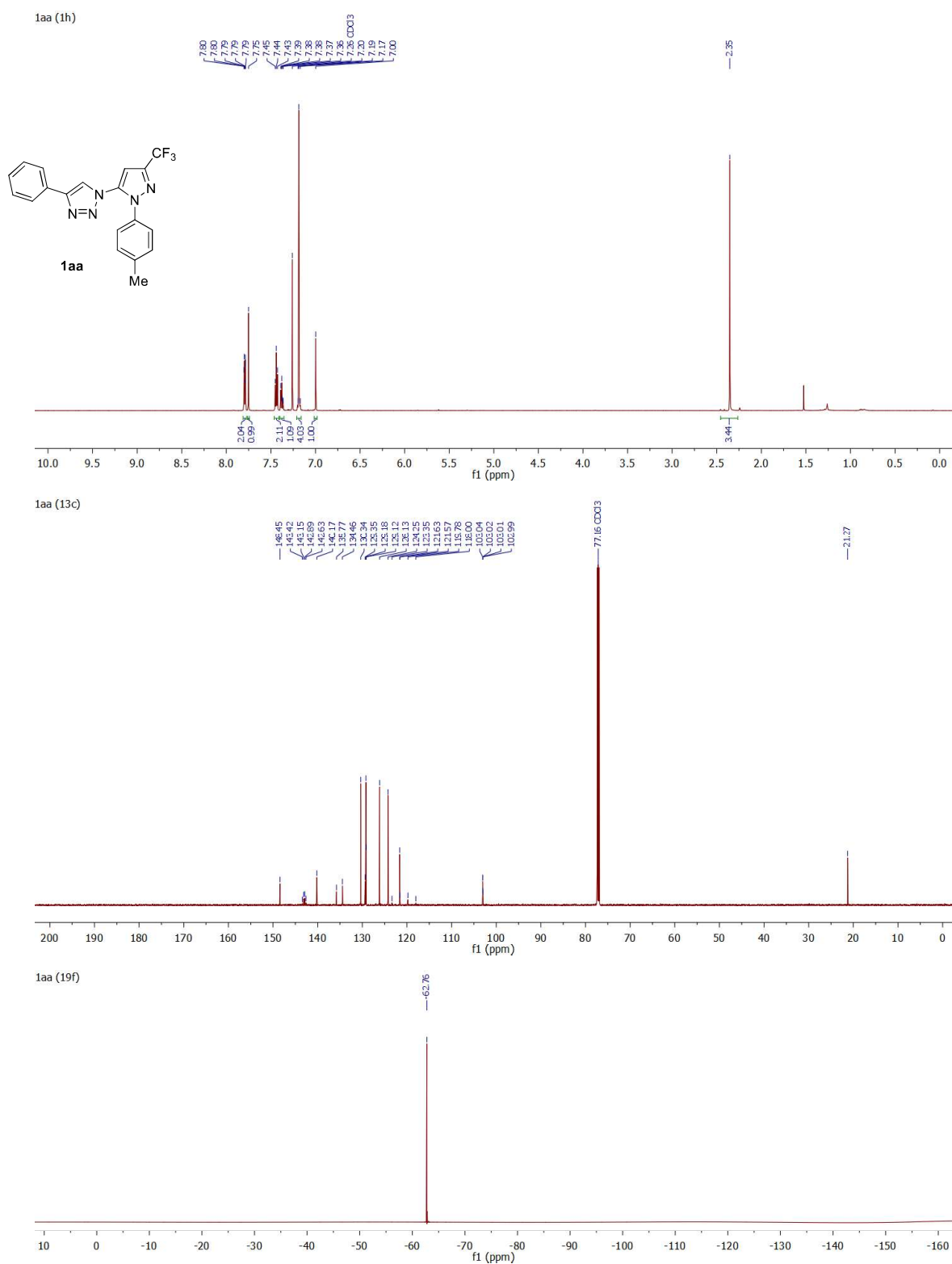


Fig S1. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1aa**.

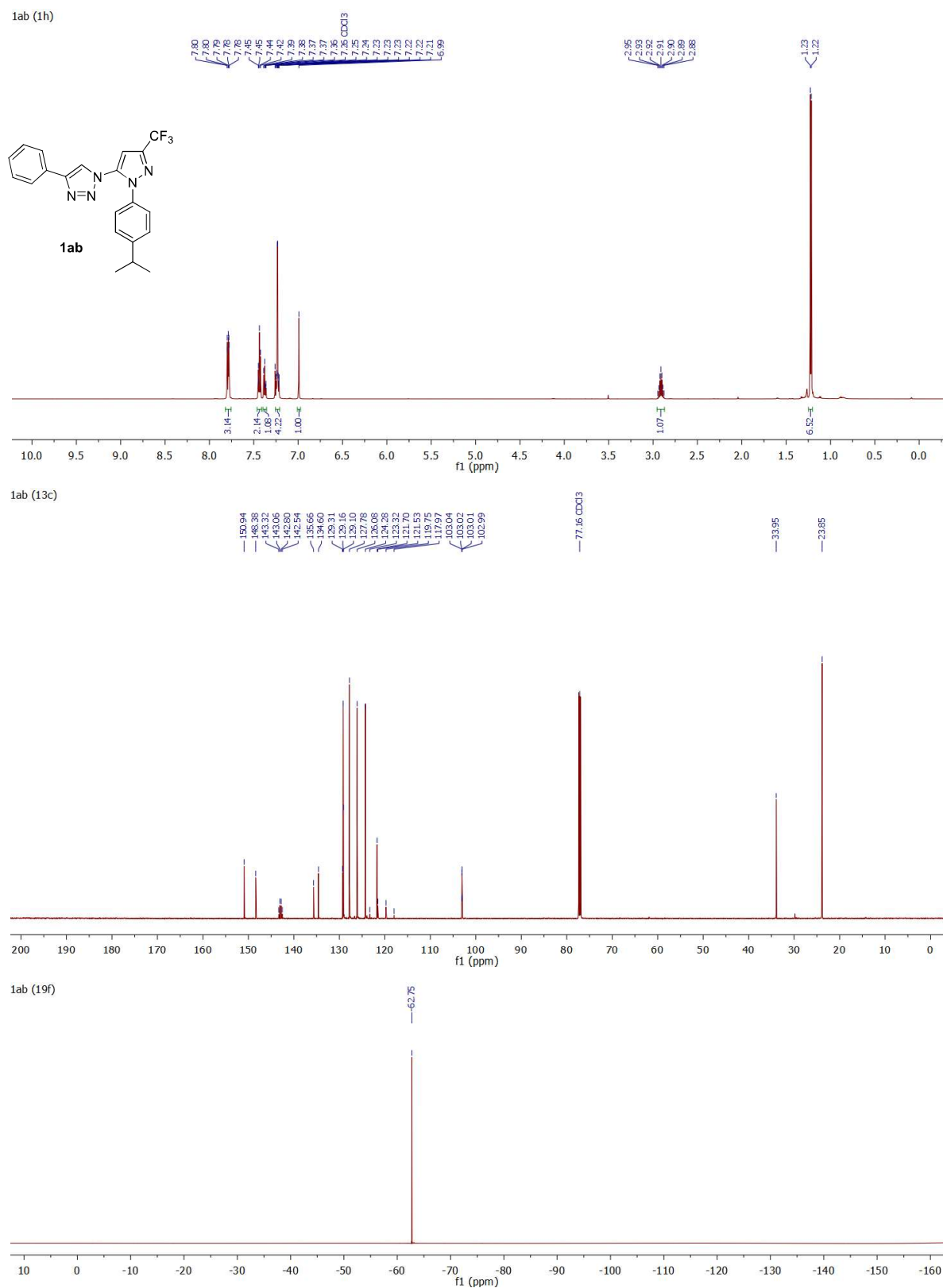


Fig S2. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1ab**.

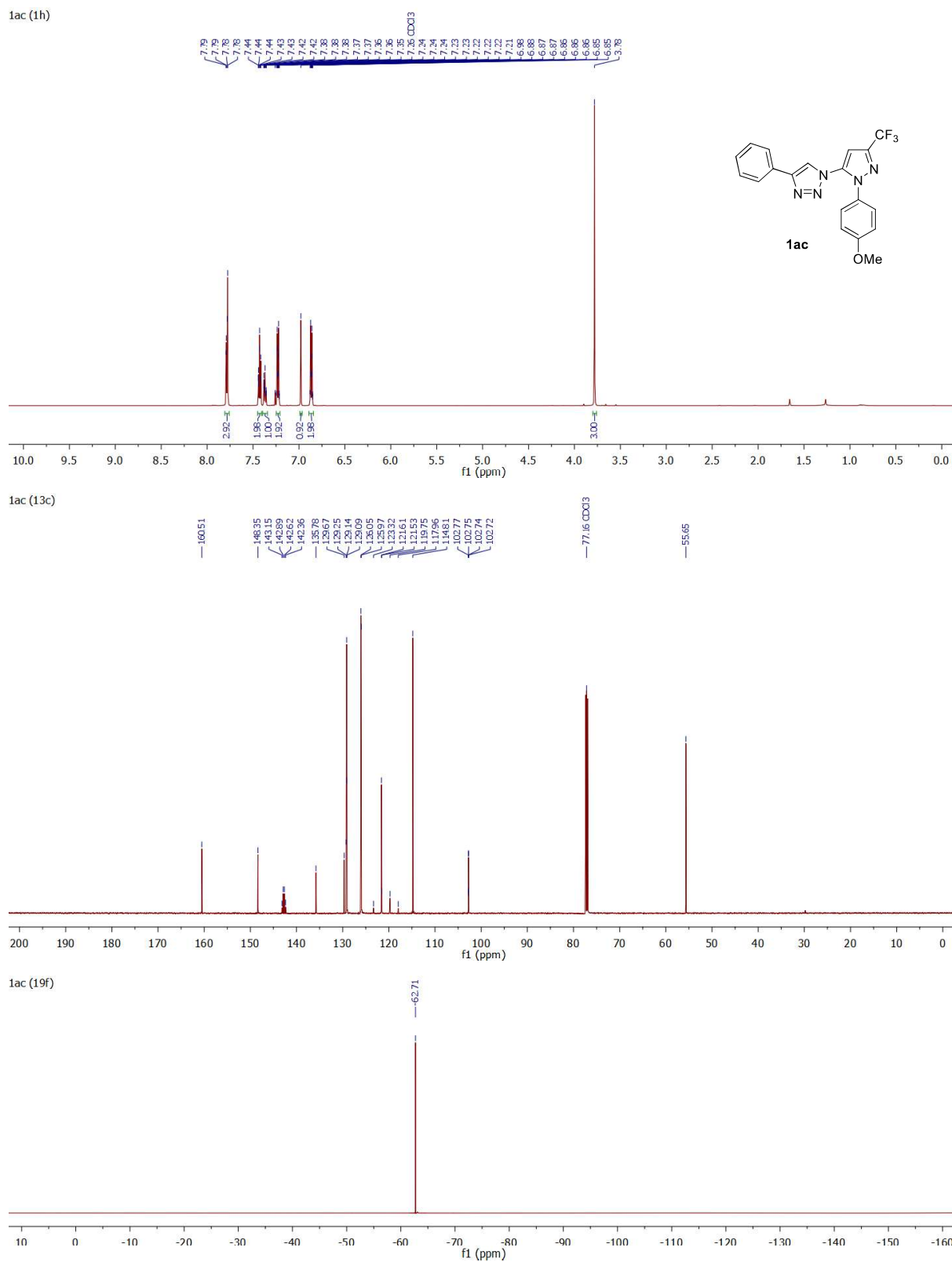


Fig S3. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1ac**.

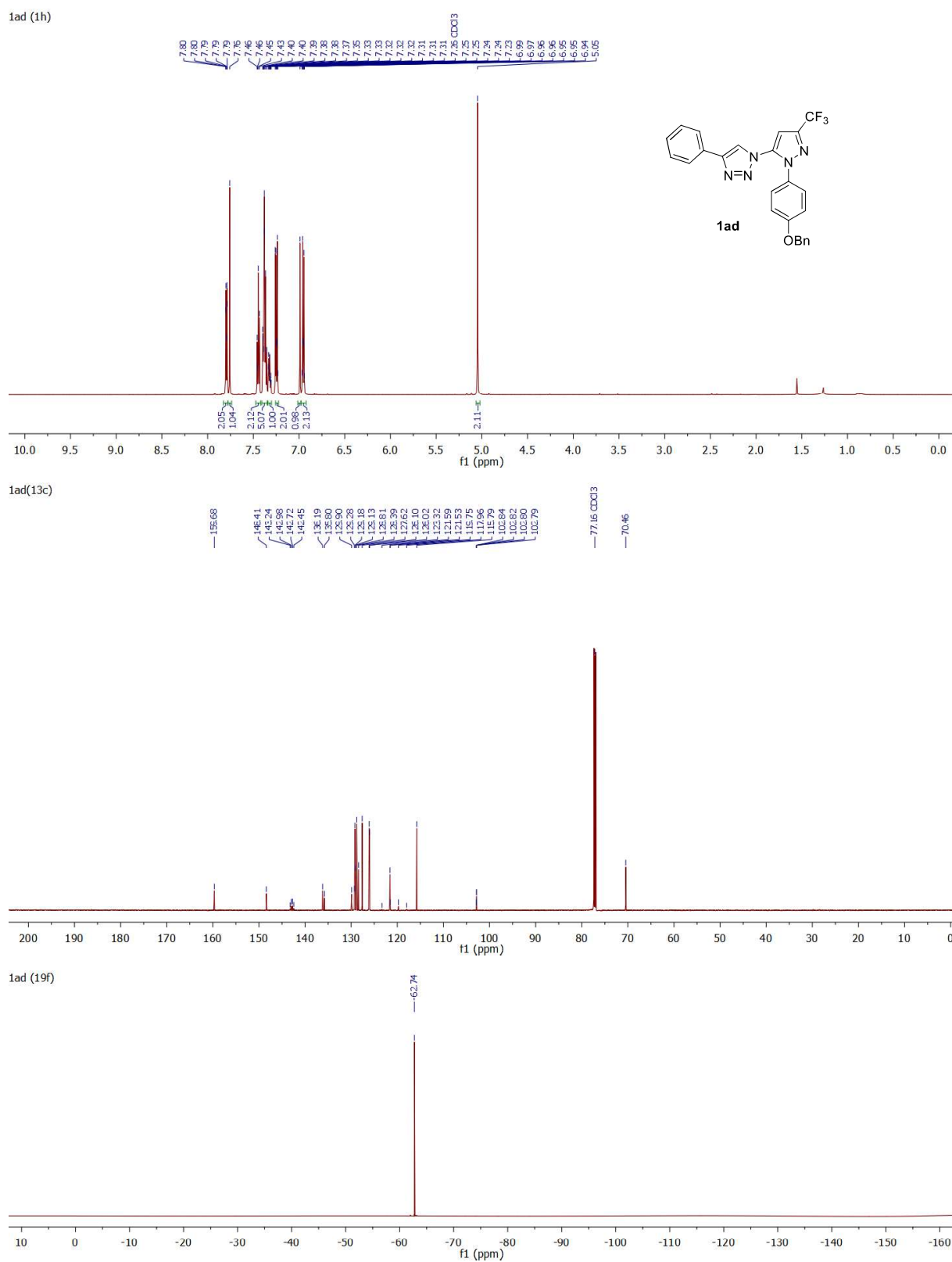


Fig S4. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1ad**.

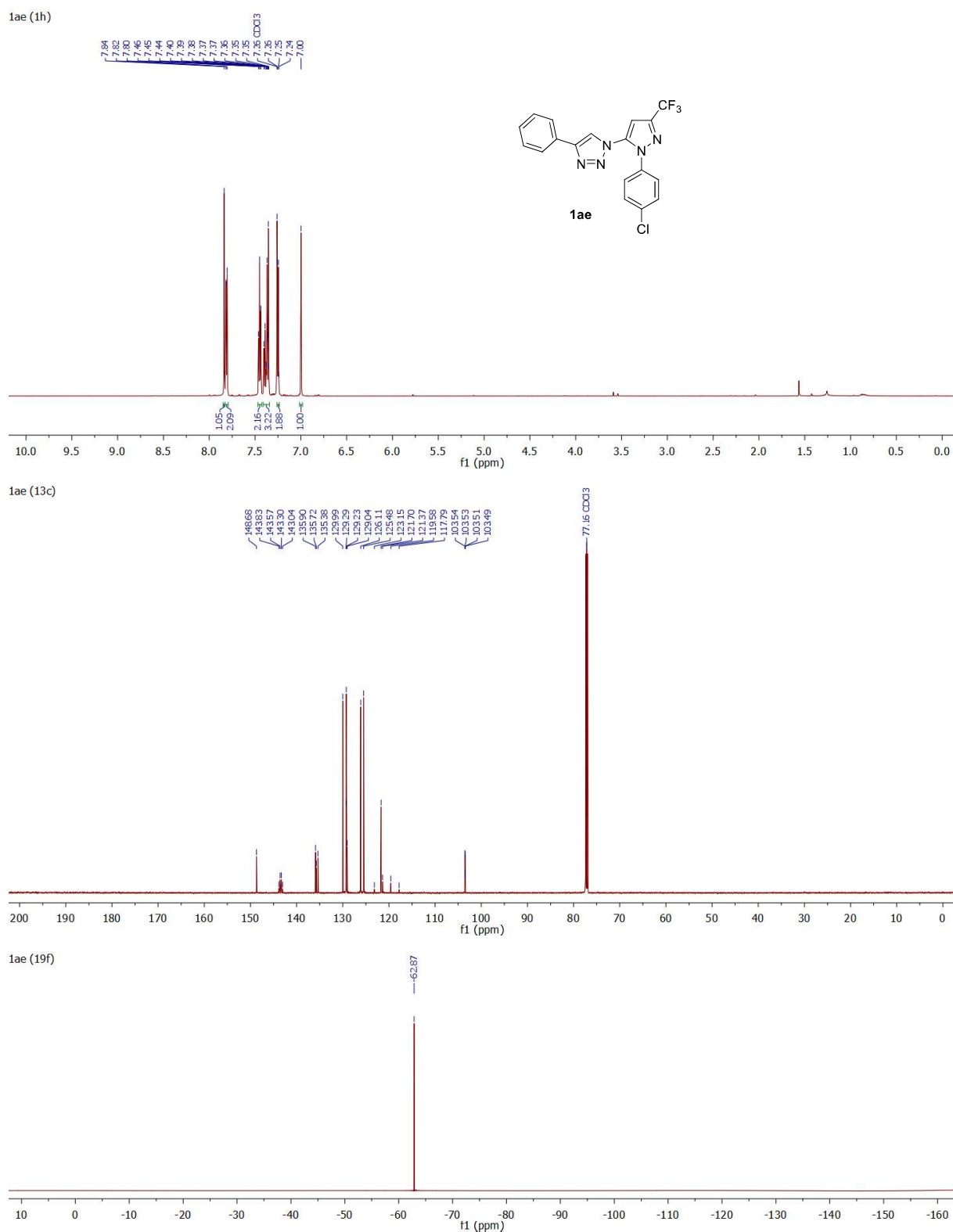


Fig S5. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1ae**.

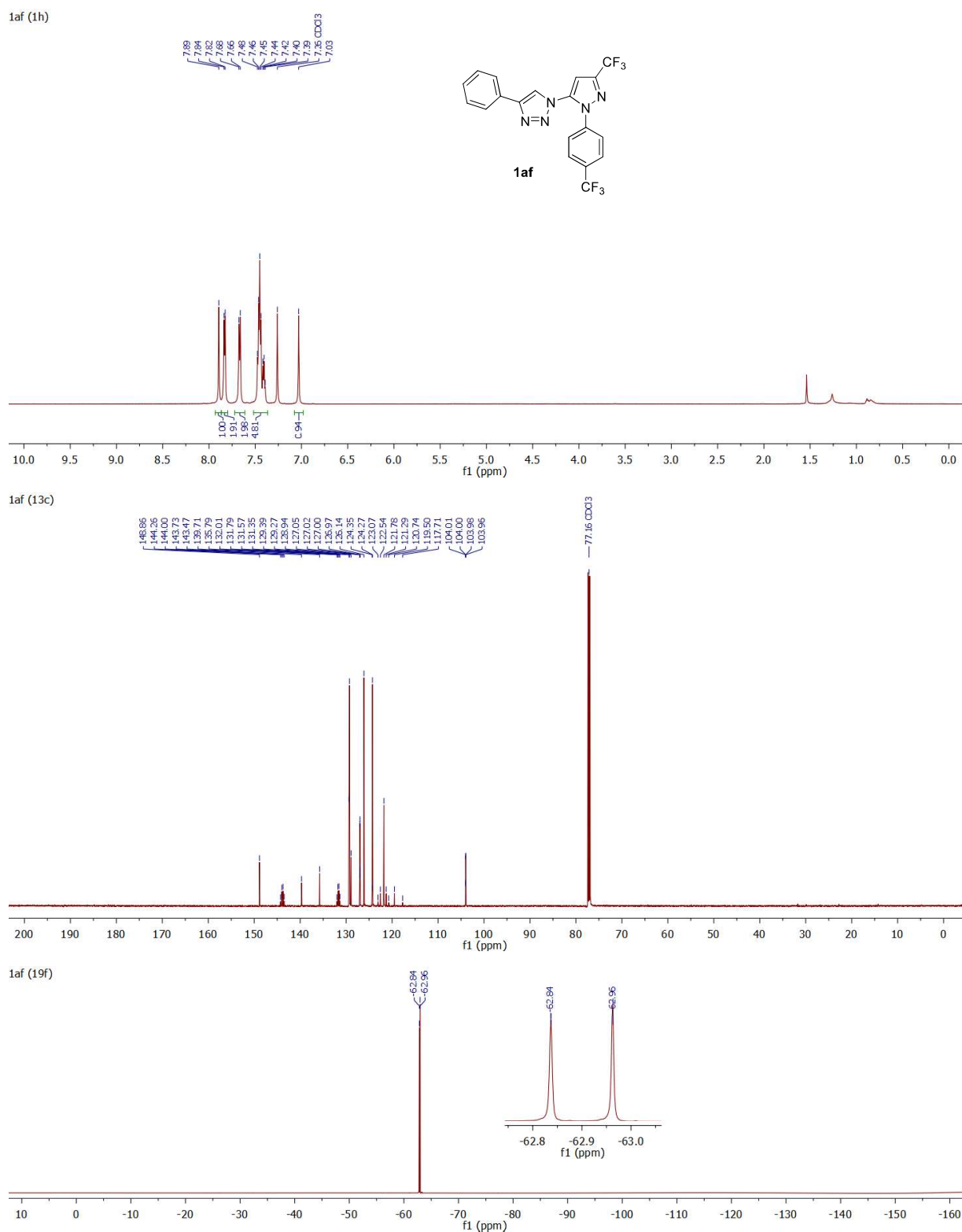


Fig S6. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3), and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1ef**.

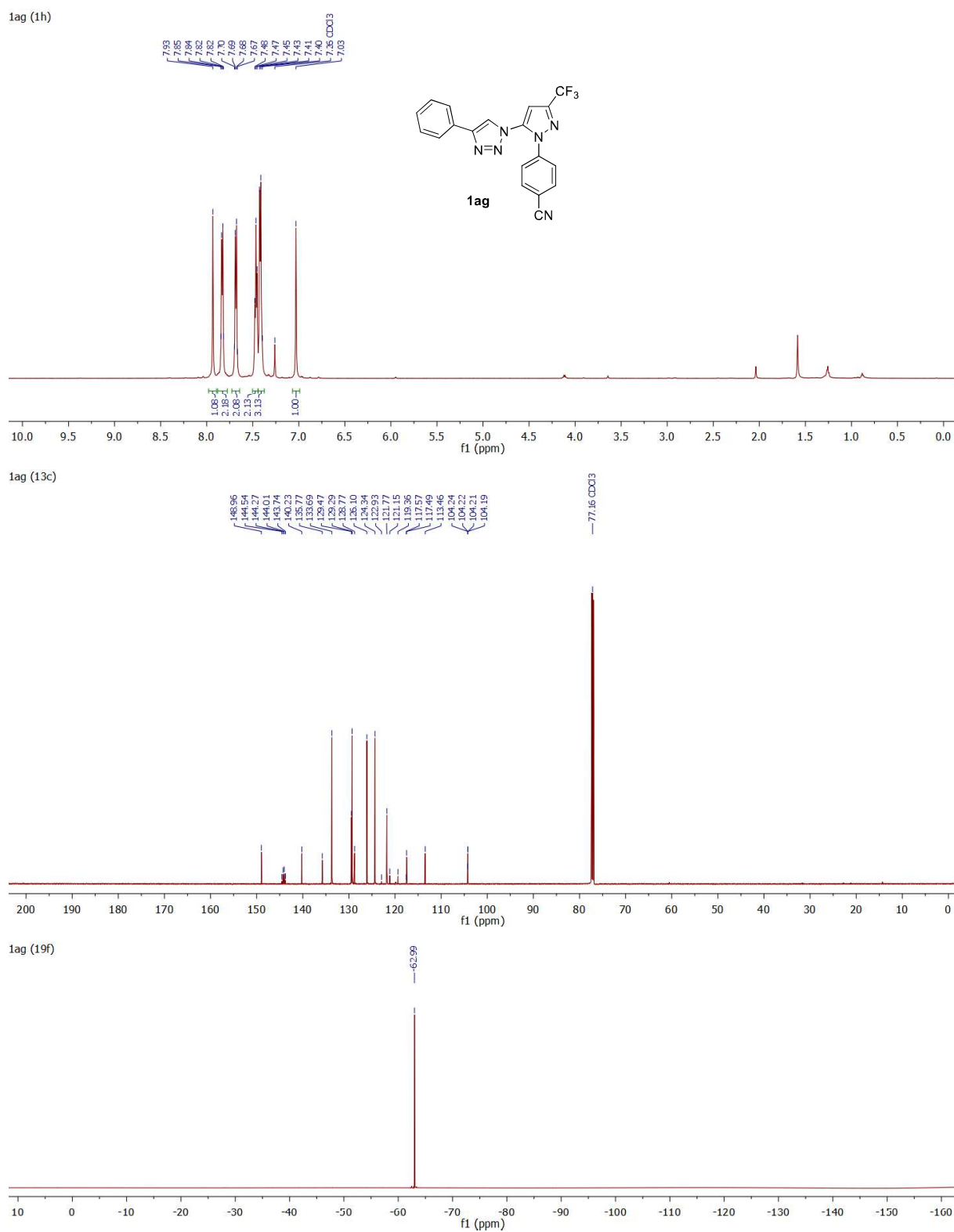


Fig S7. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **1ag**.

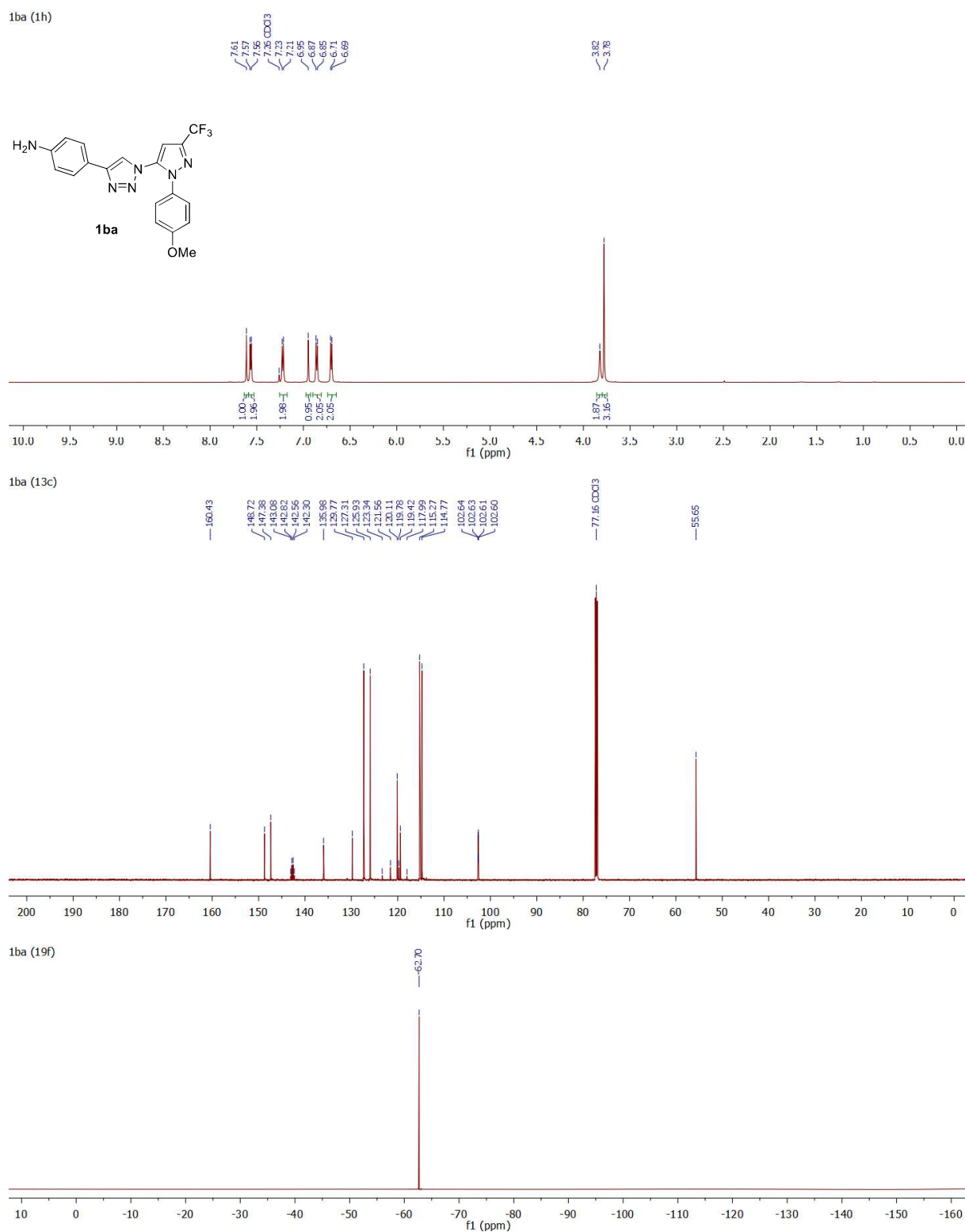


Fig S8. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1ba**.

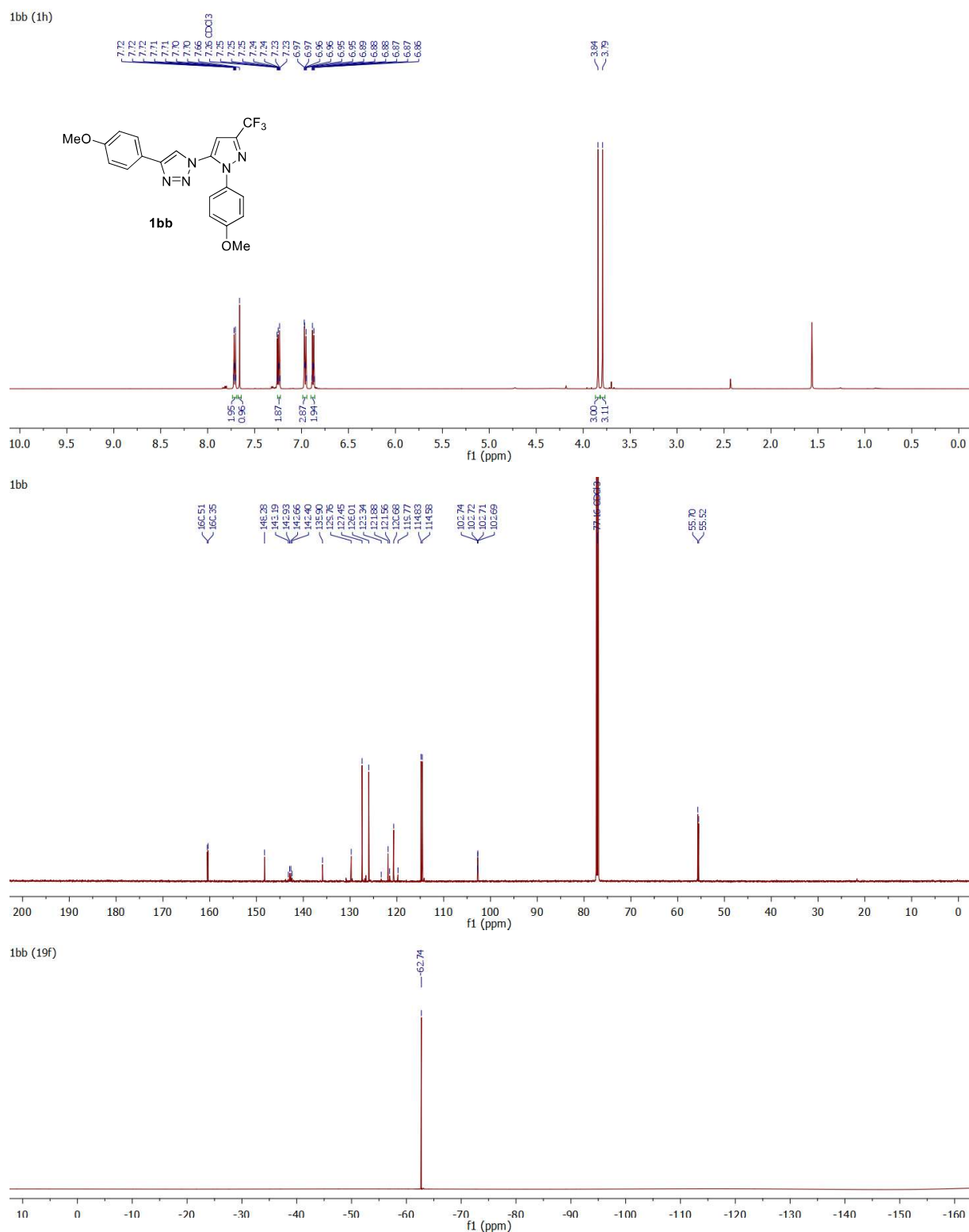


Fig S9. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1bb**.

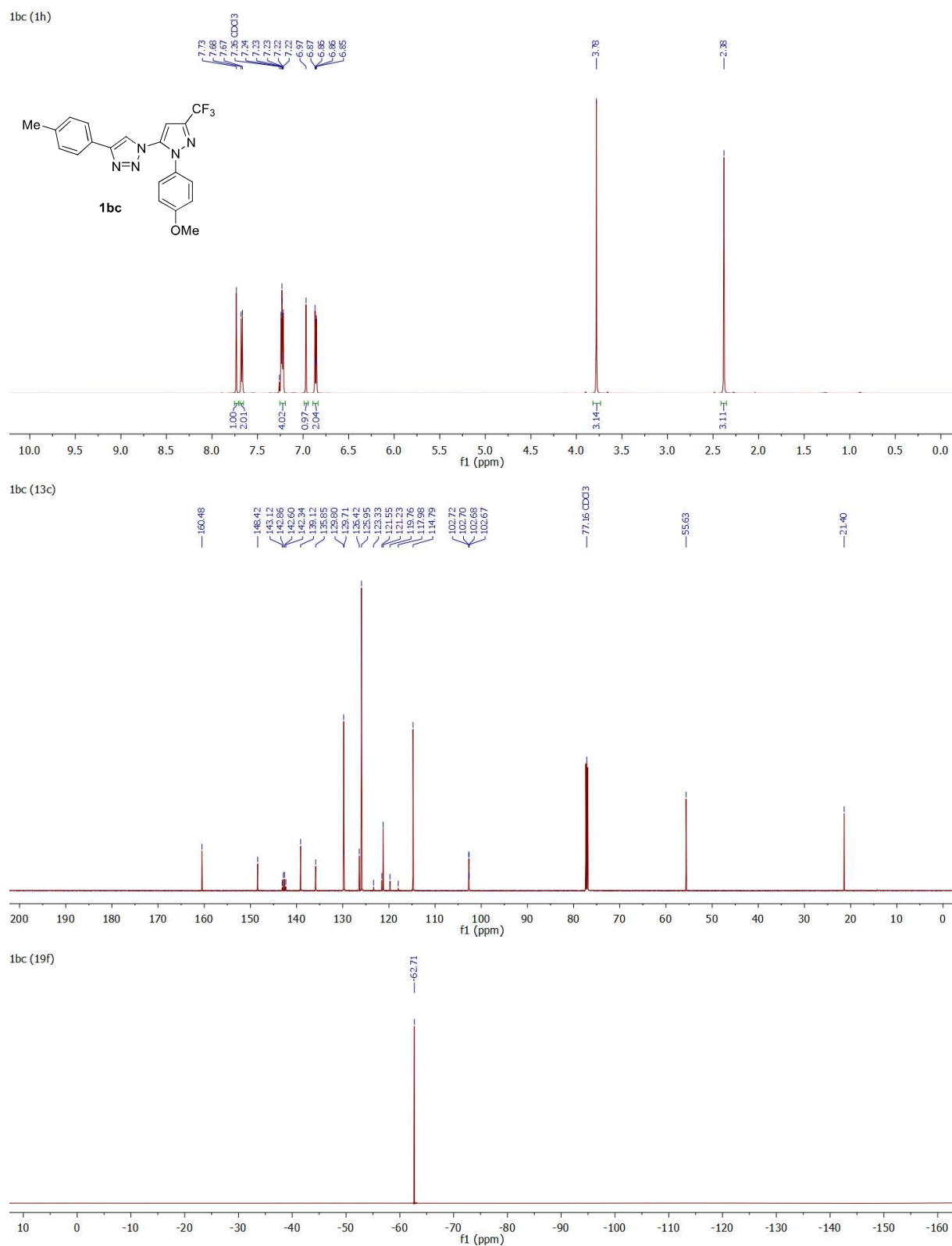


Fig S10. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1bc**.

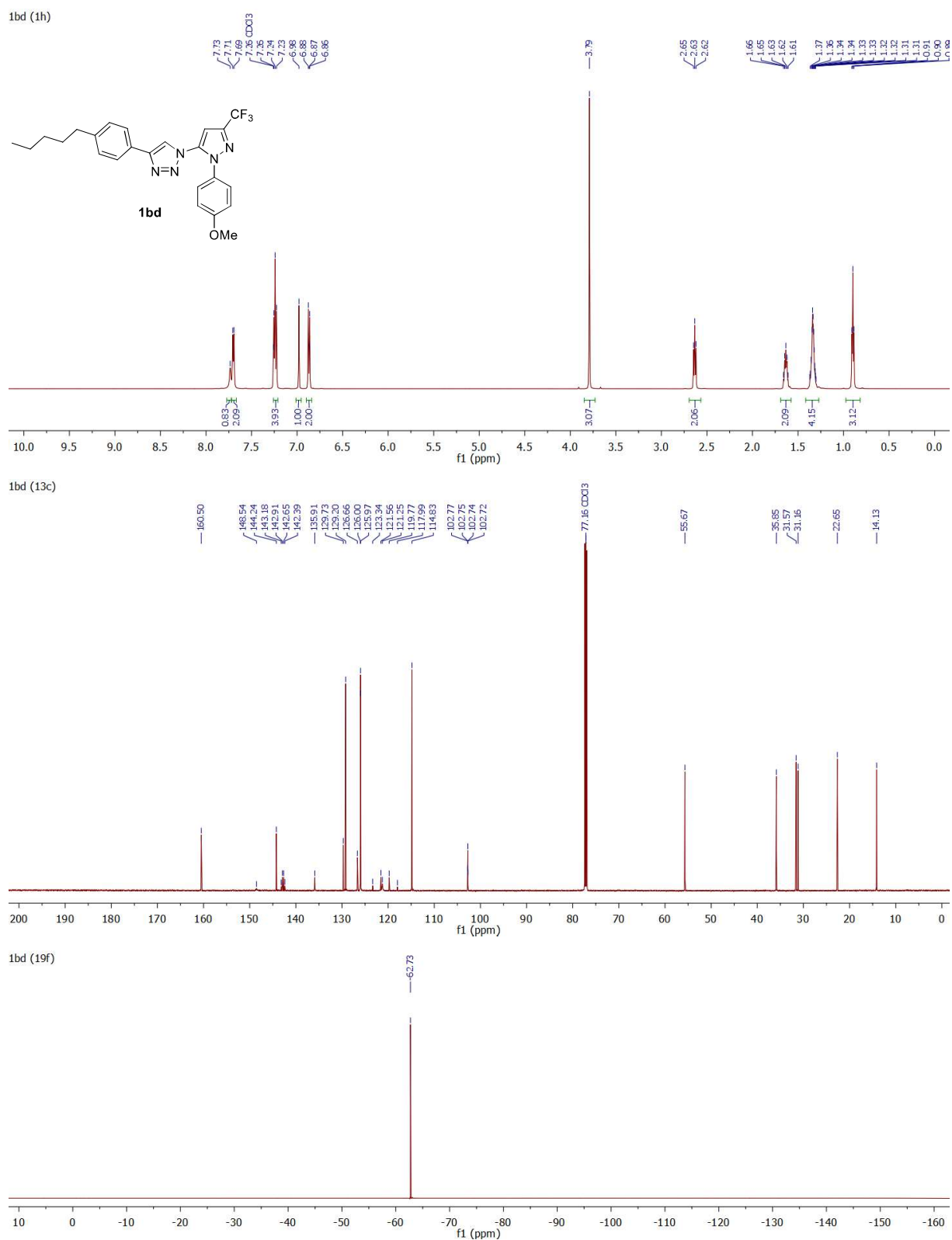


Fig S11. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1bd**.

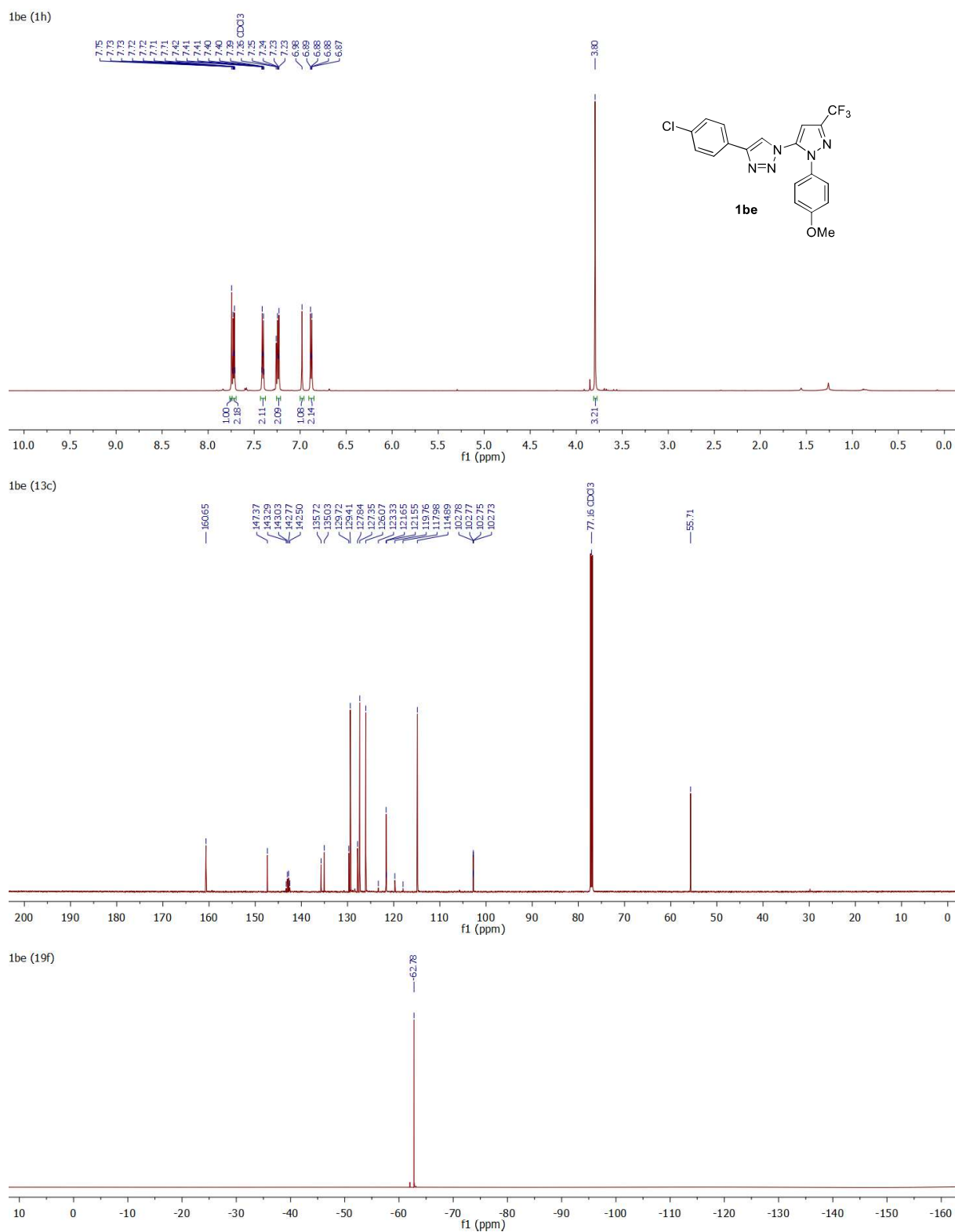


Fig S12. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1be**.

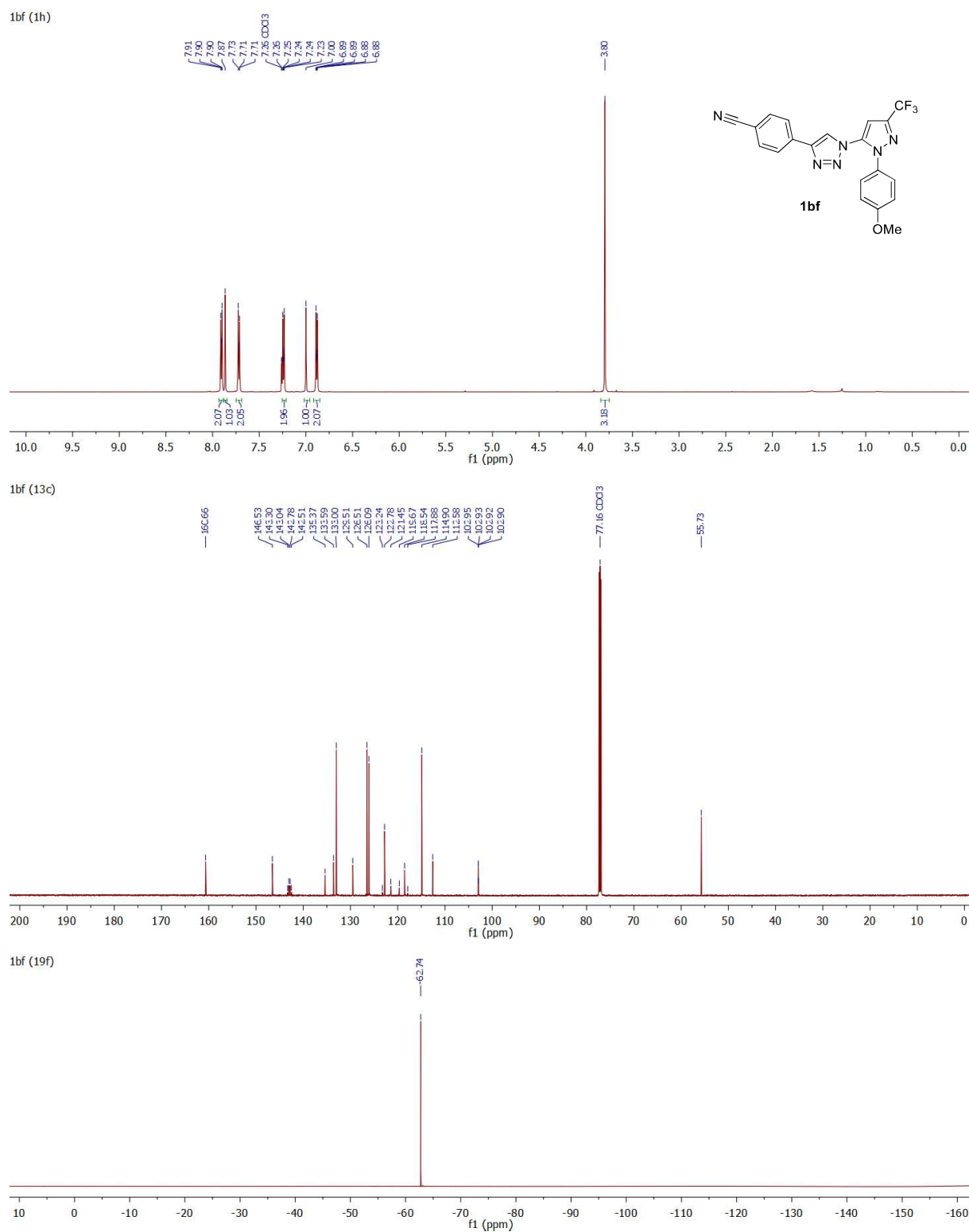


Fig S13. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1bf**.

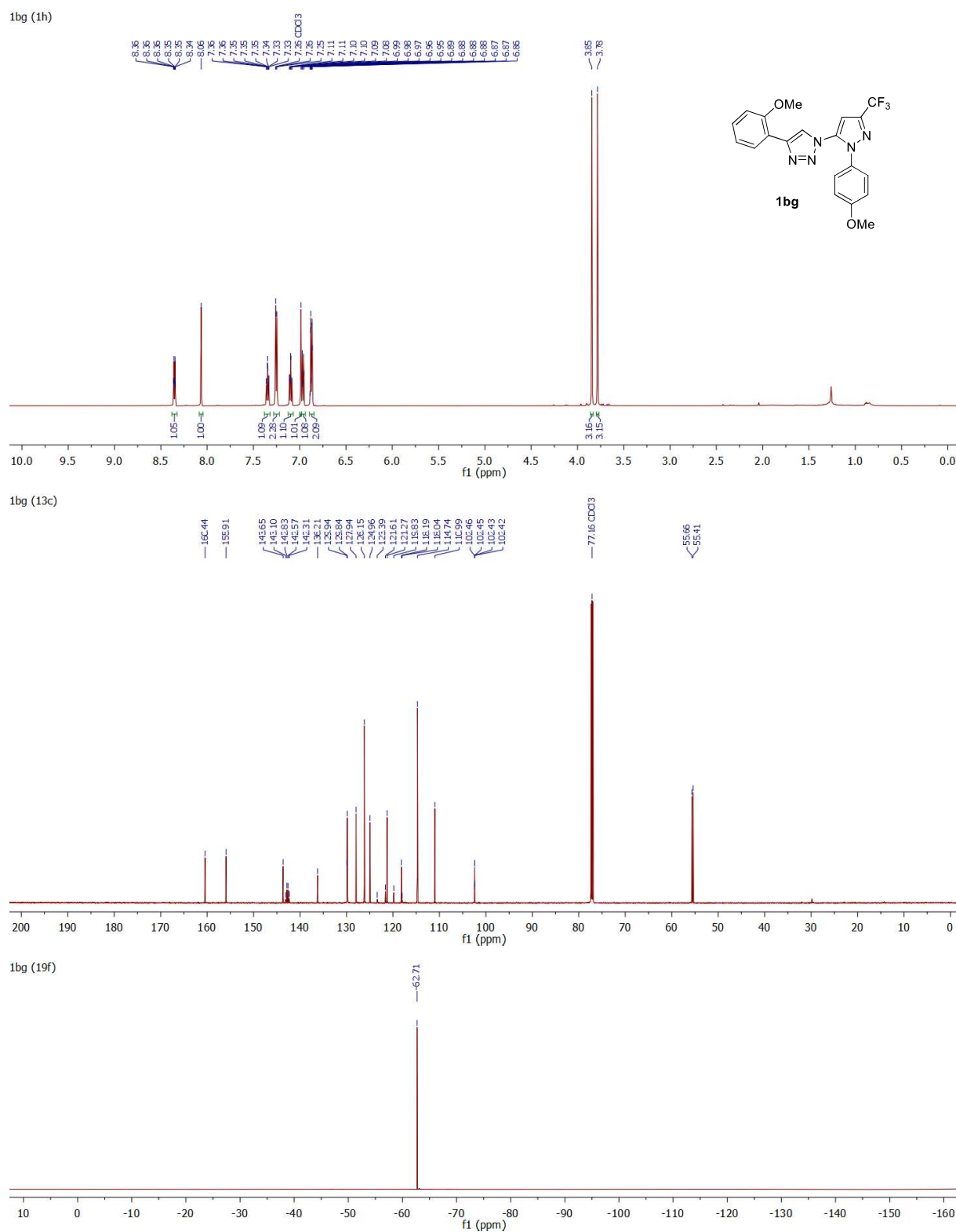


Fig S14. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1bg**.

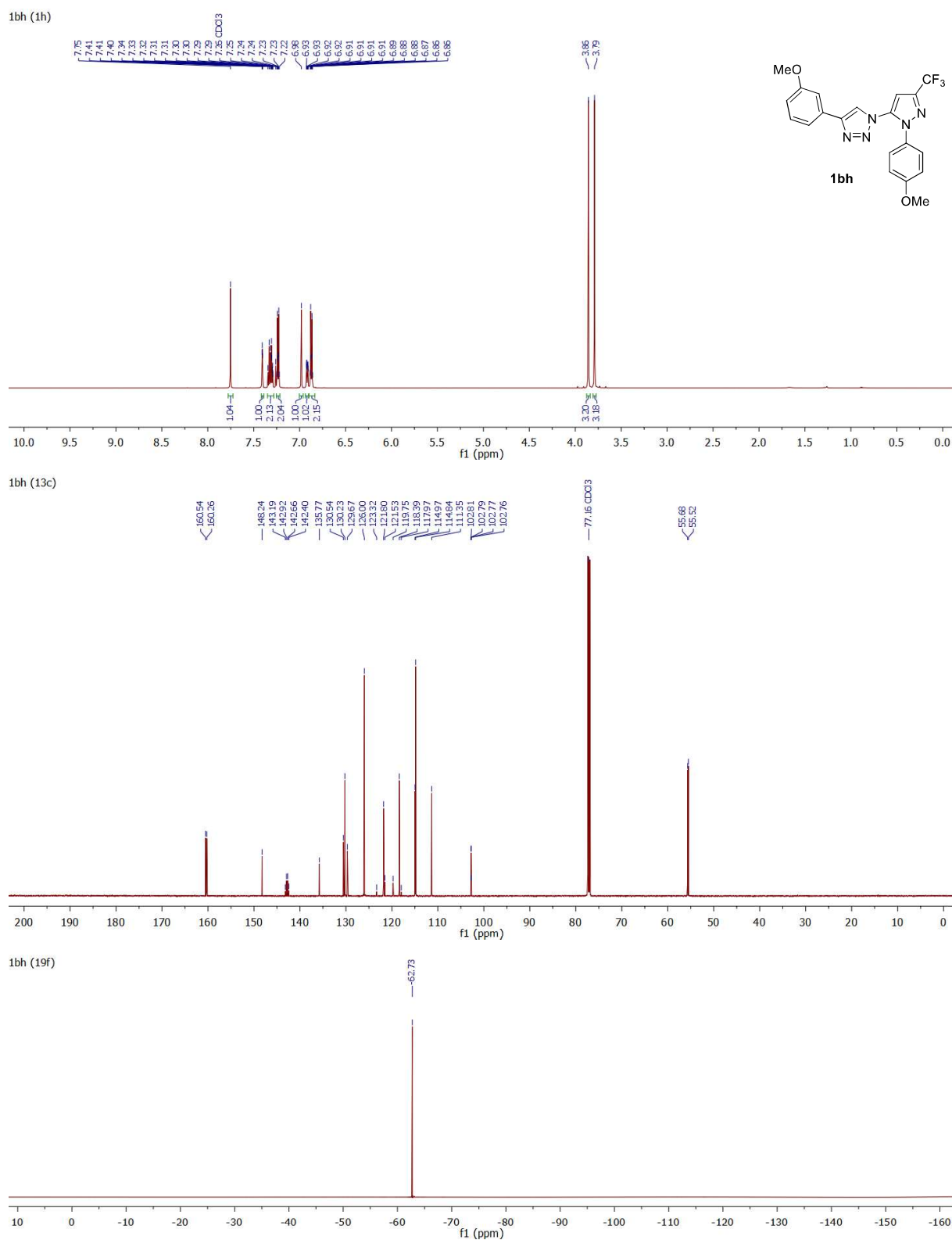


Fig S15. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1bh**.

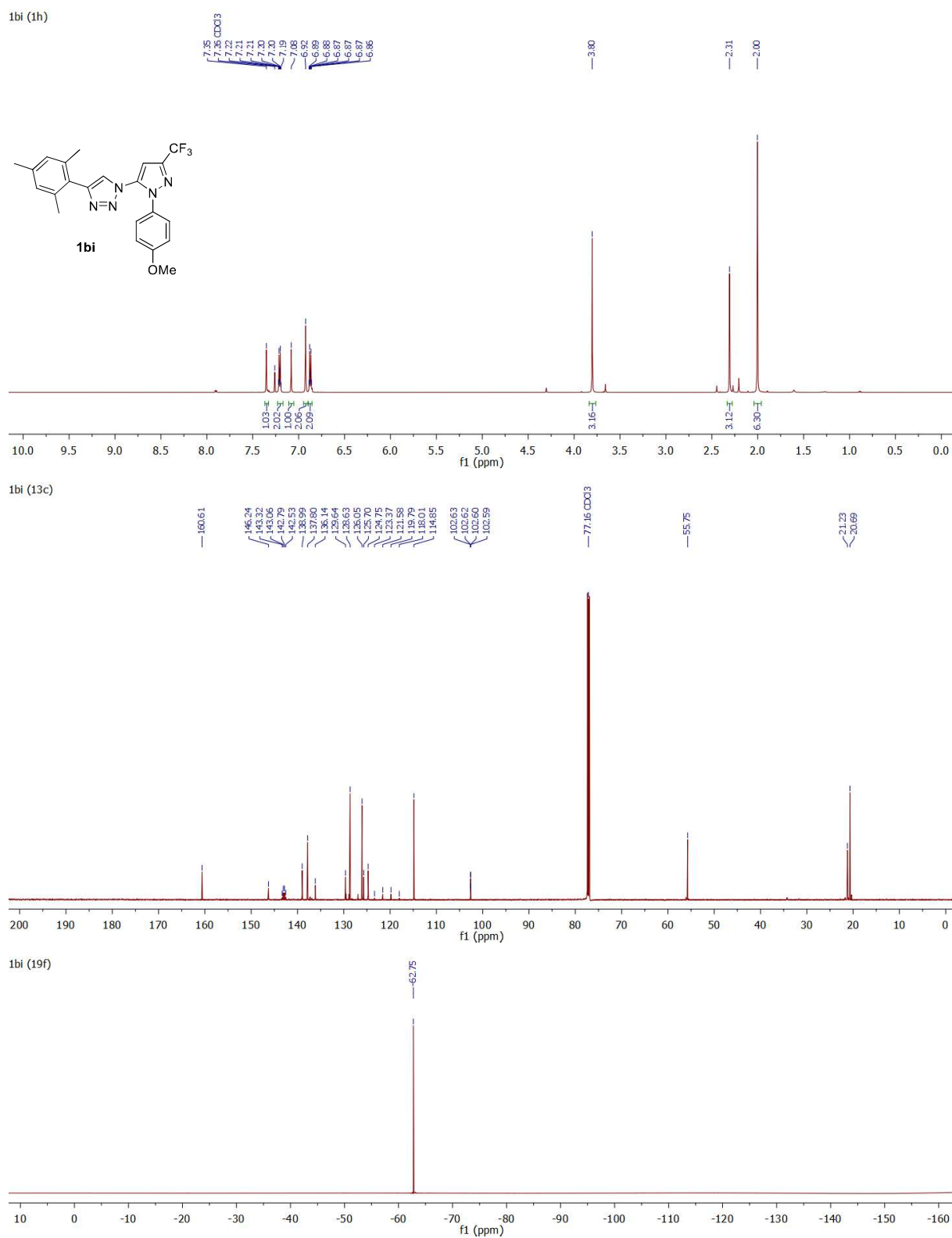


Fig S16. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1bi**.

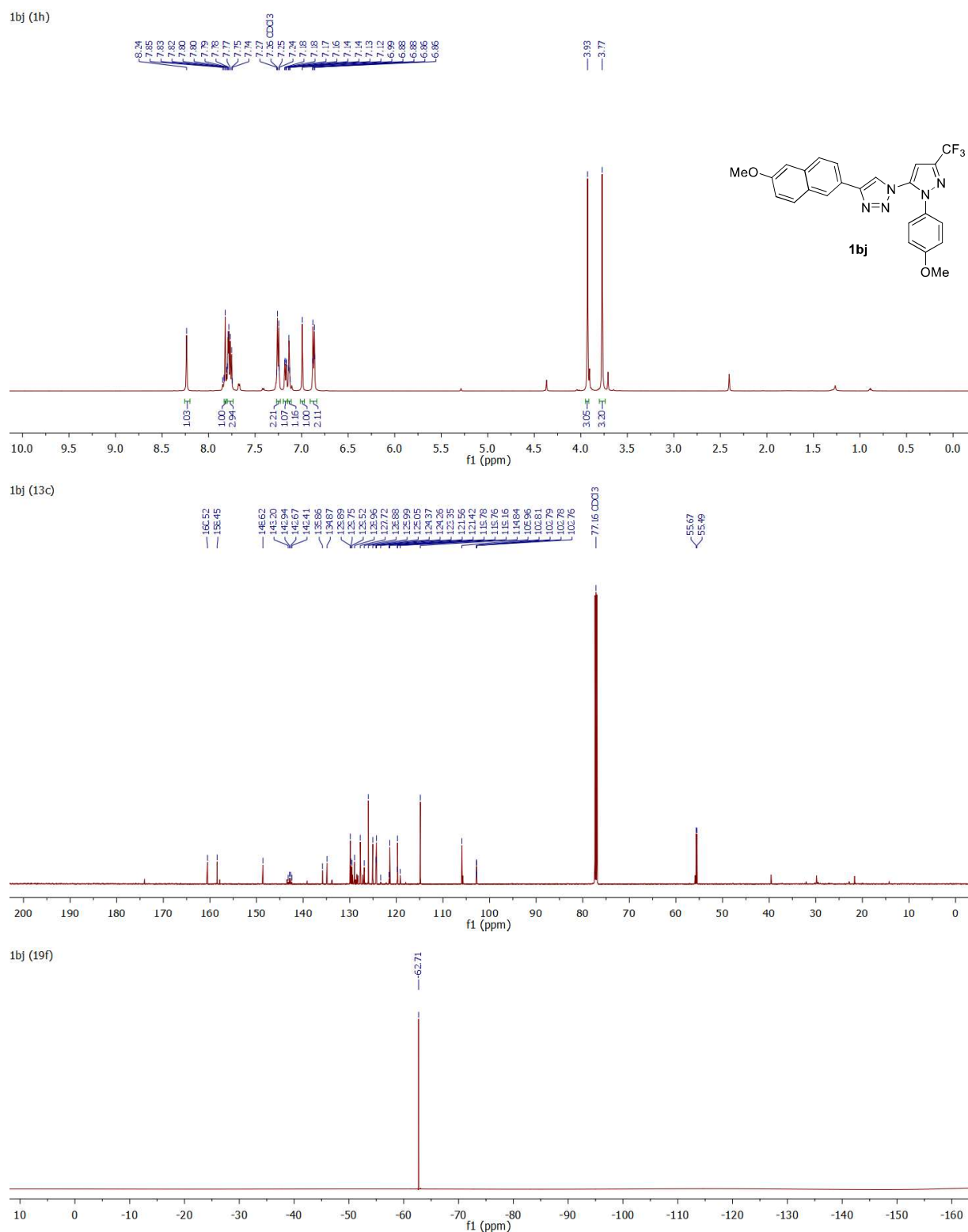


Fig S17. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1bj**.

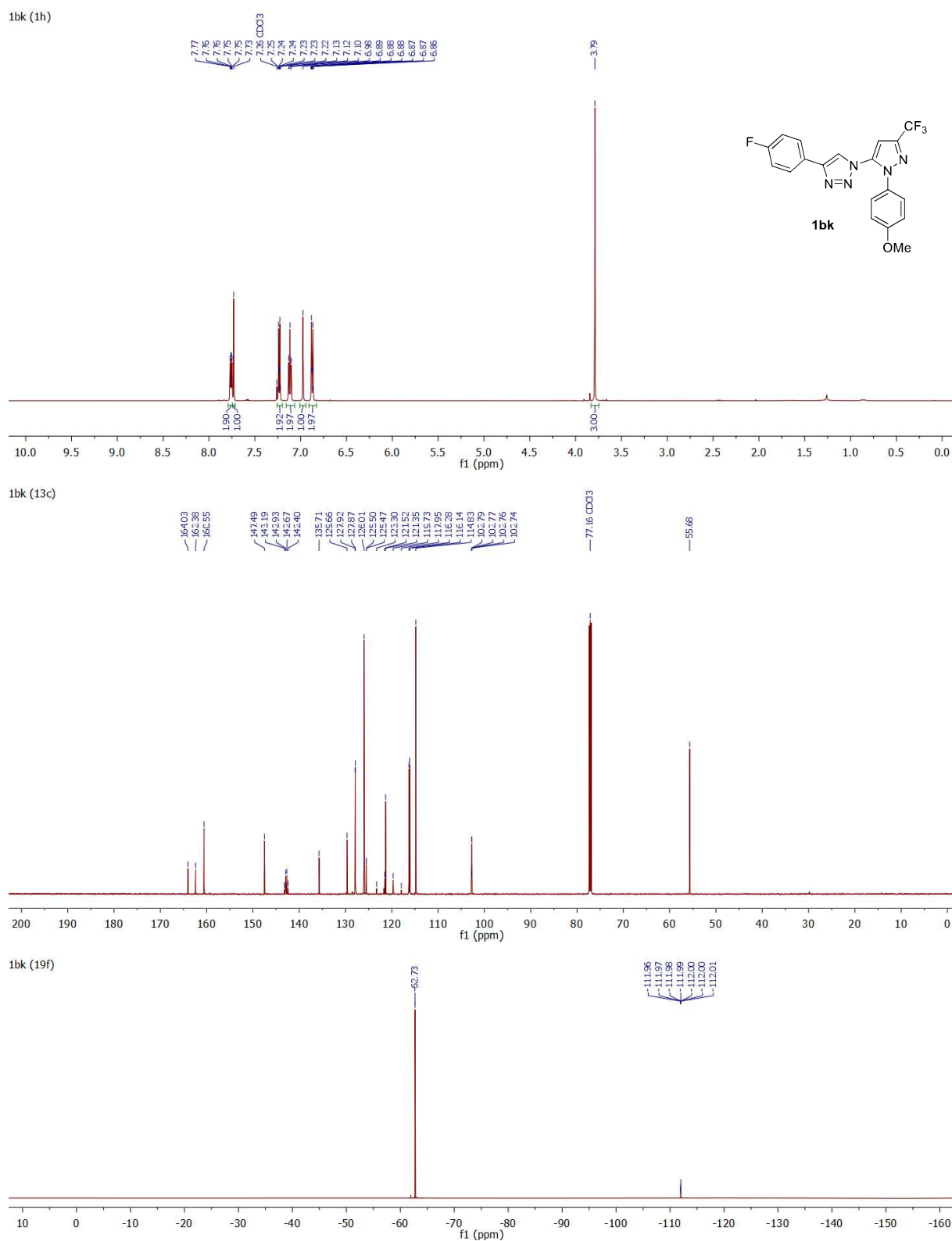


Fig S18. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1bk**.

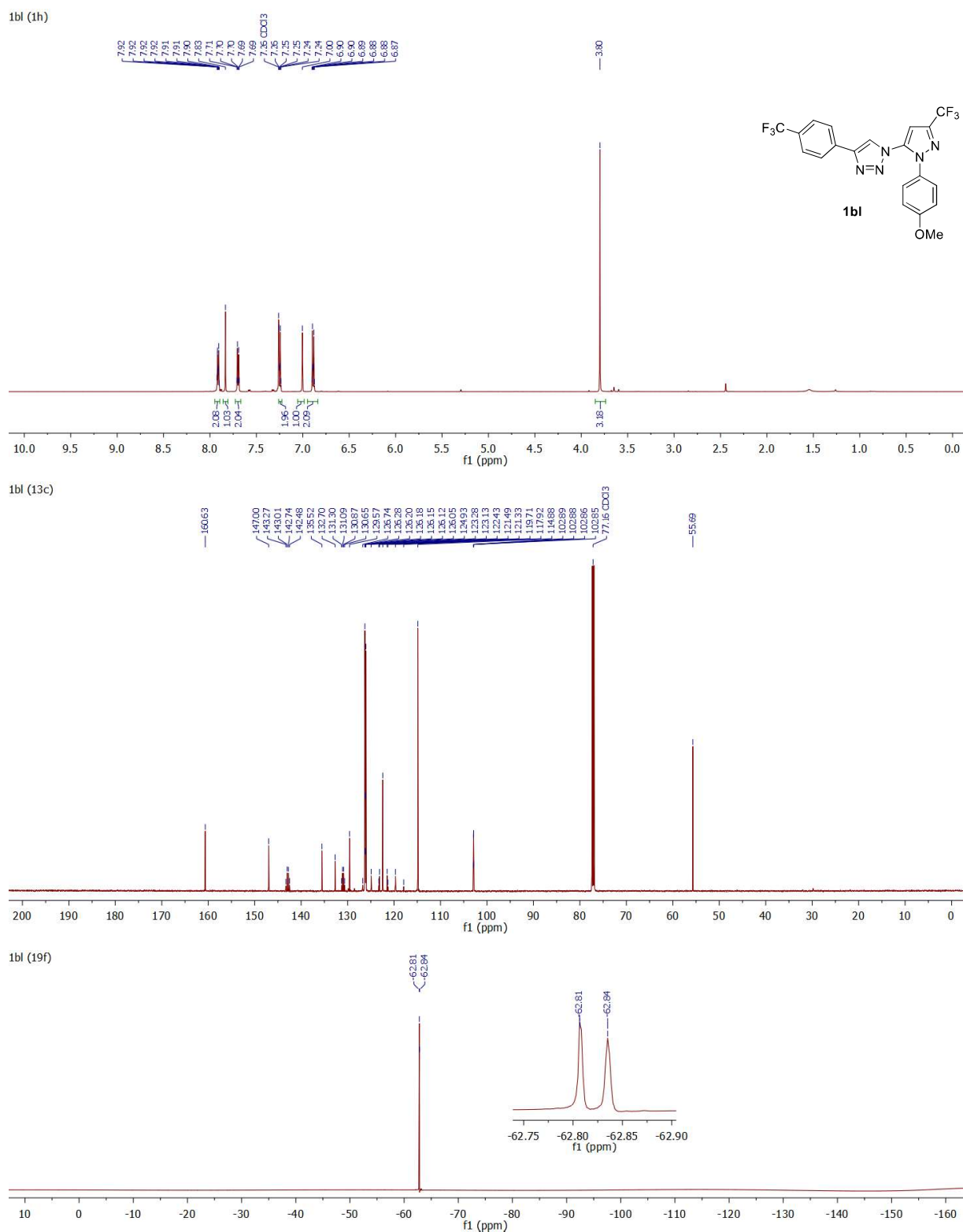


Fig S19. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1bl**.

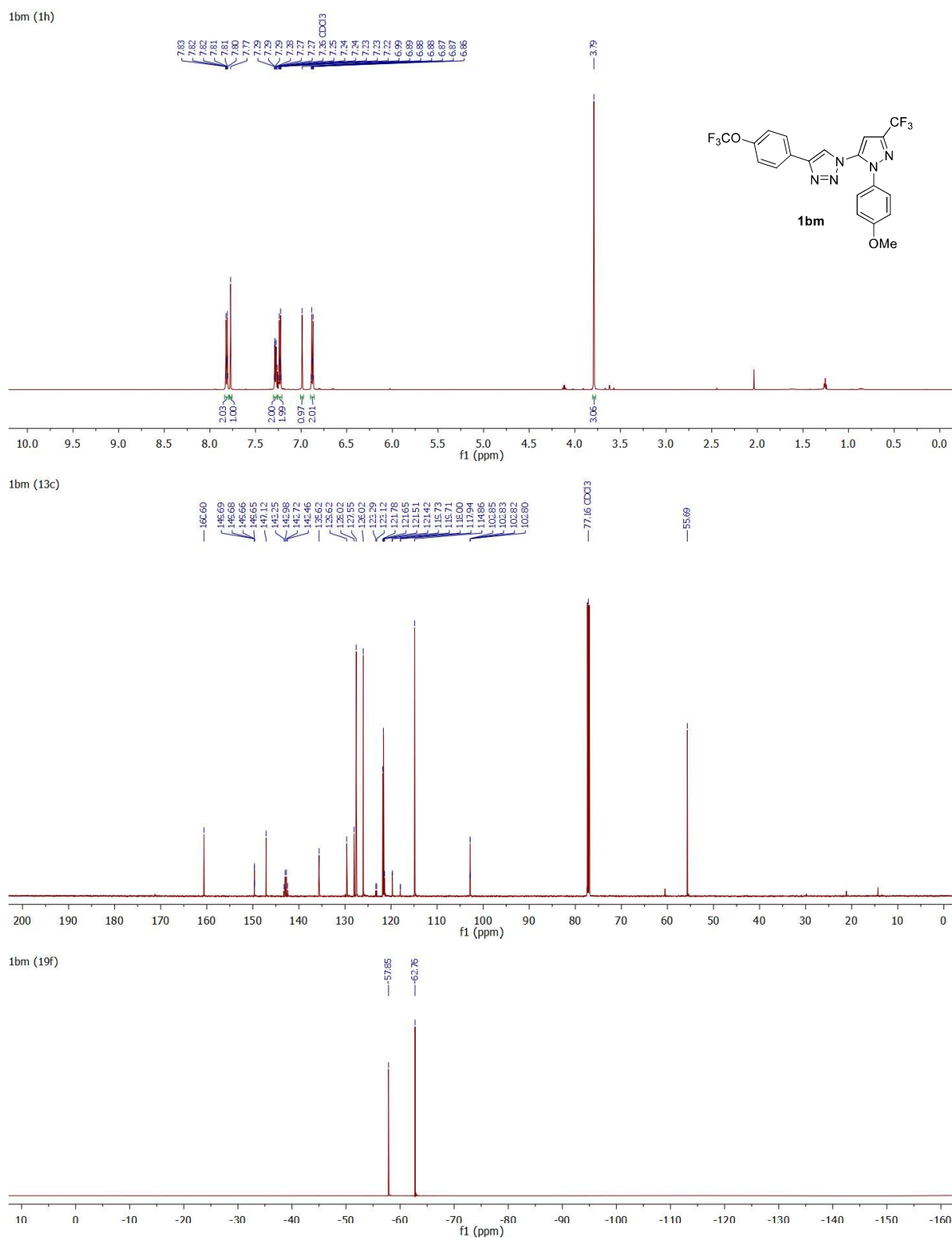


Fig S20. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1bm**.

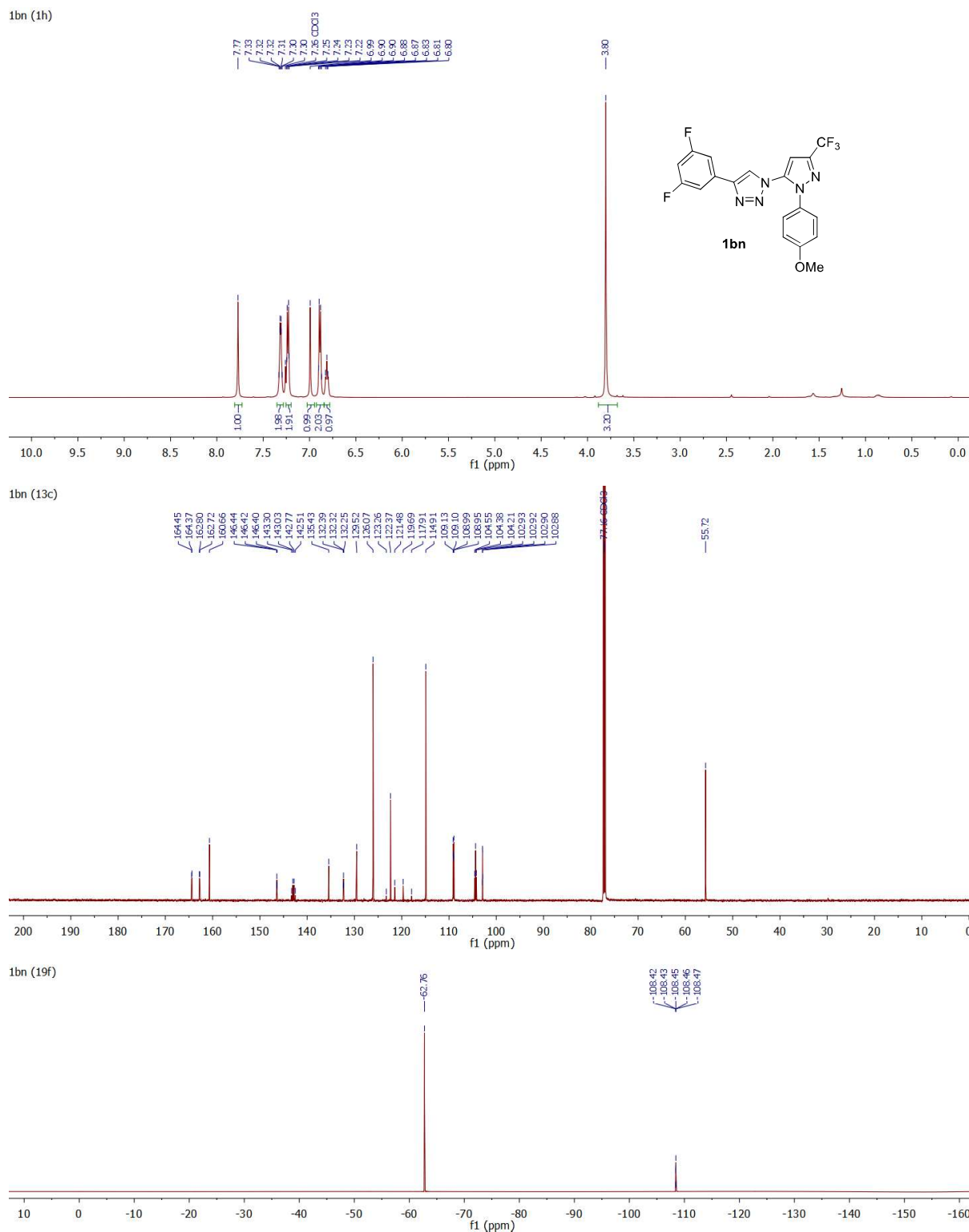


Fig S21. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1bn**.

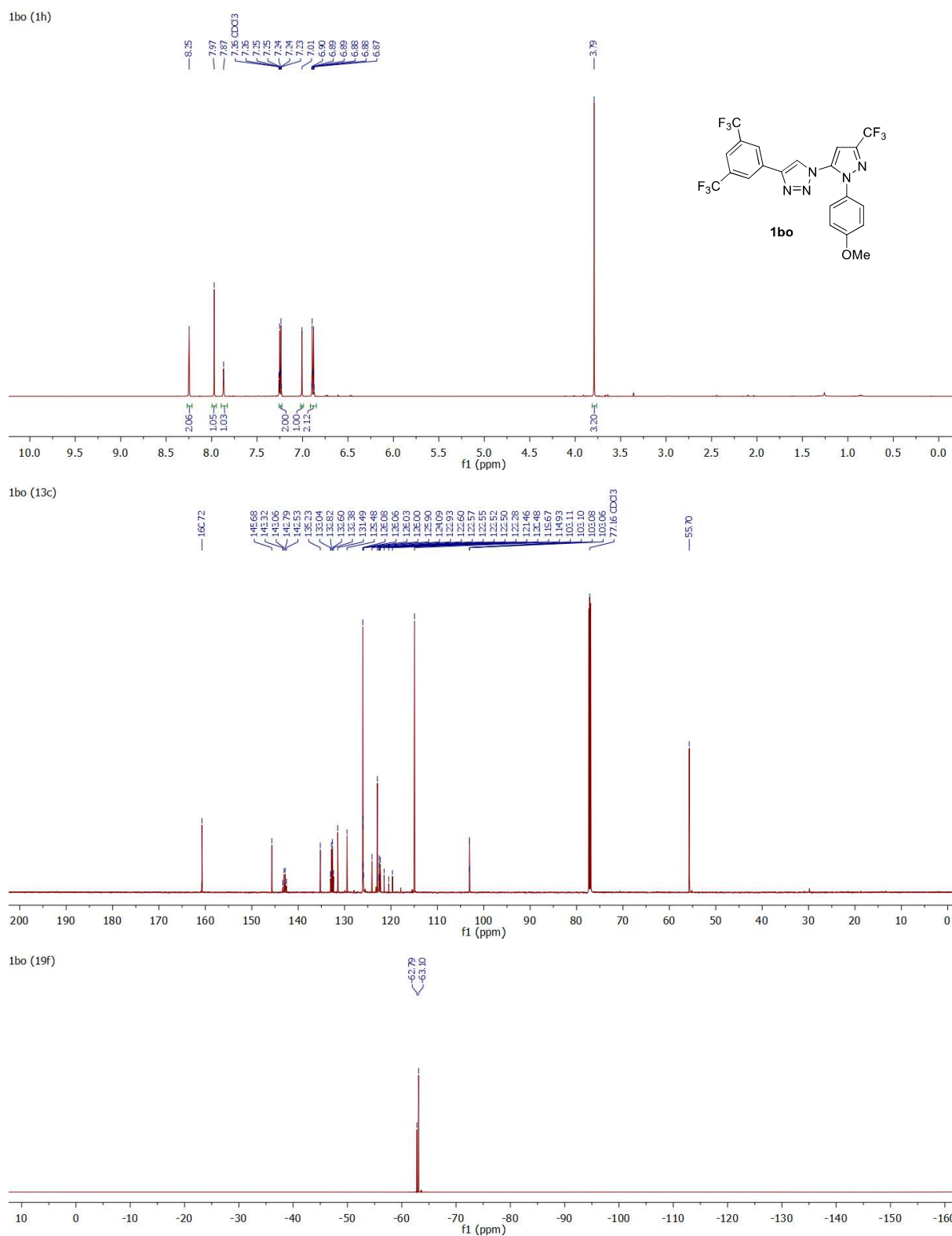


Fig S22. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1bo**.

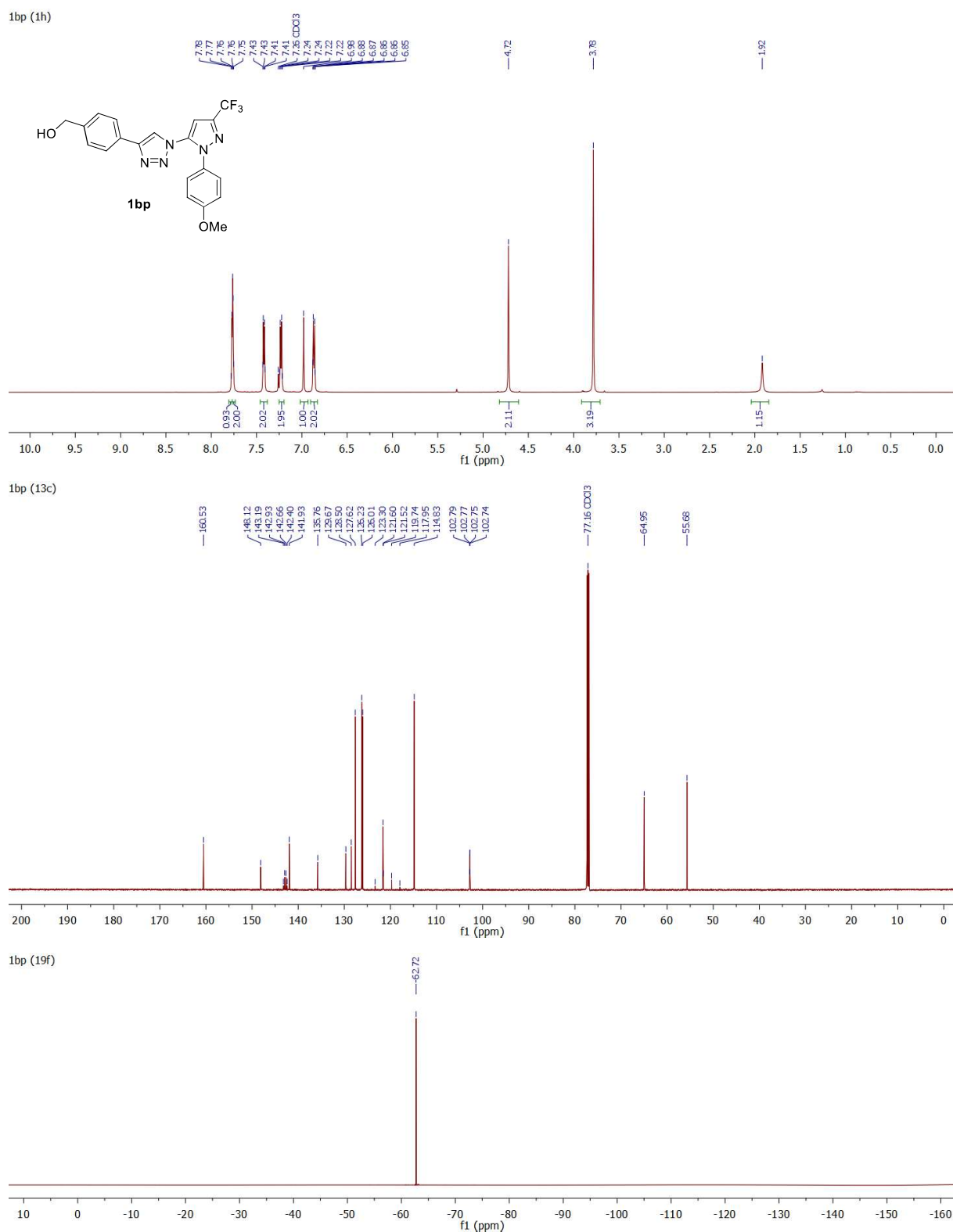


Fig S23. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1bp**.

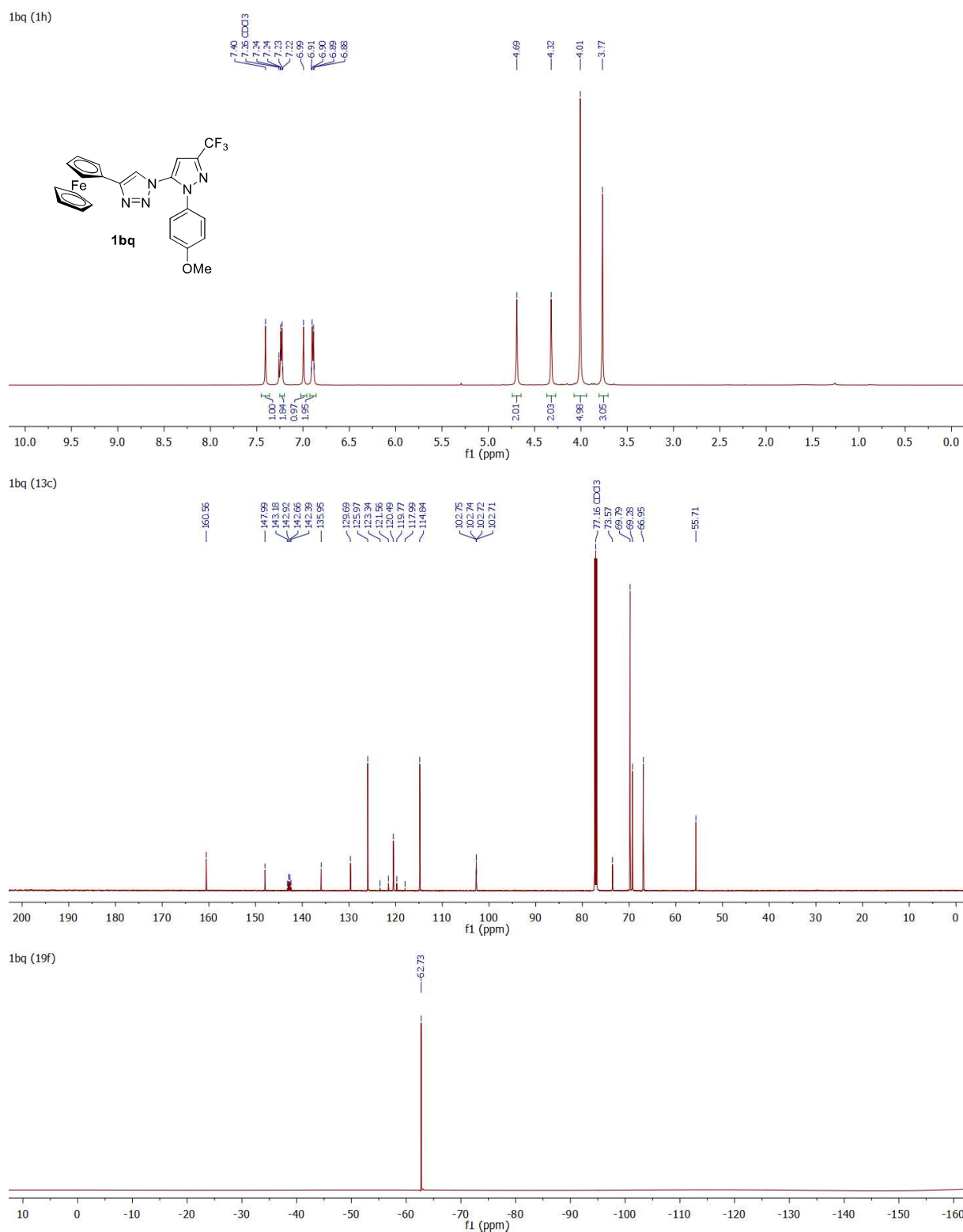


Fig S24. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1bq**.

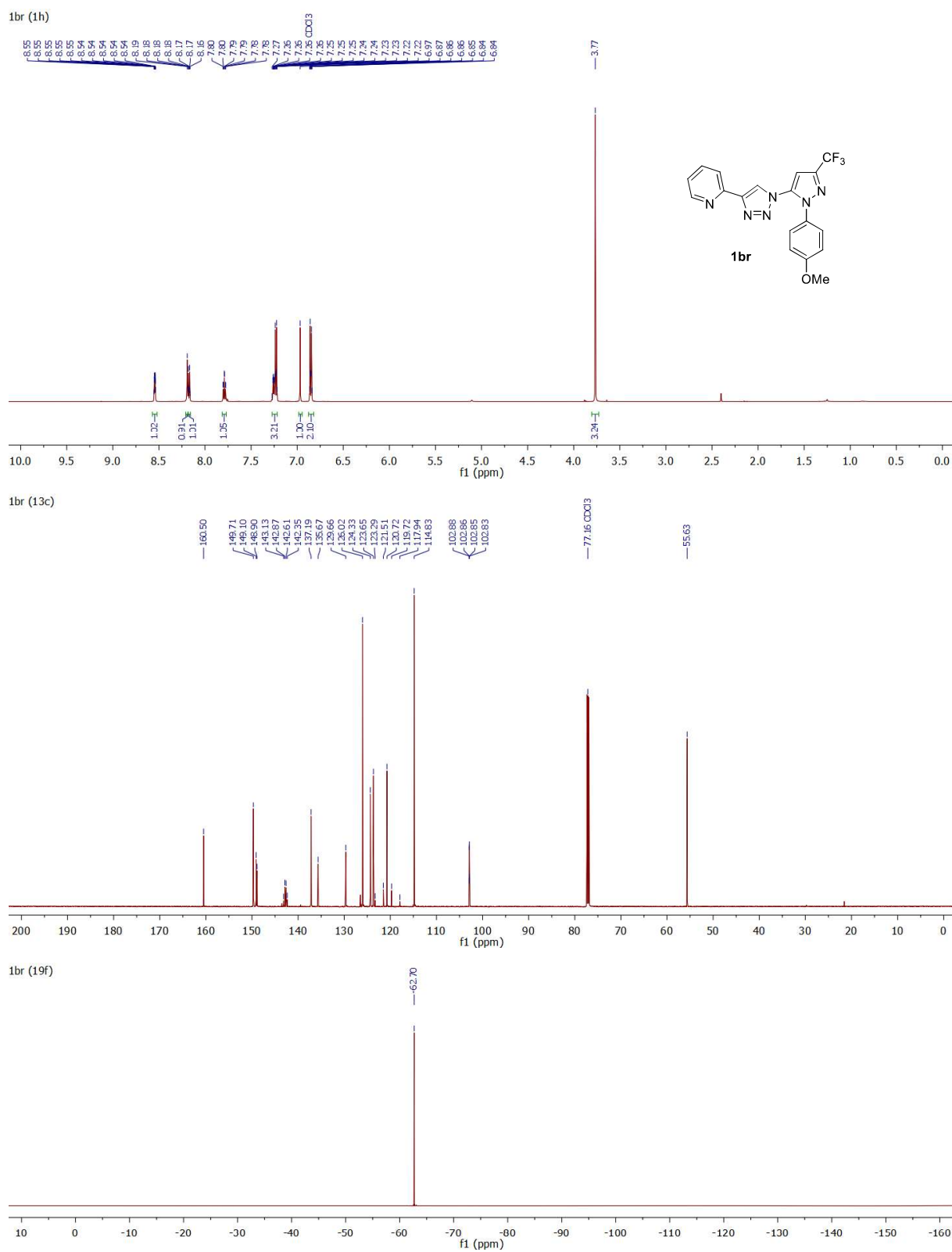


Fig S25. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1br**.

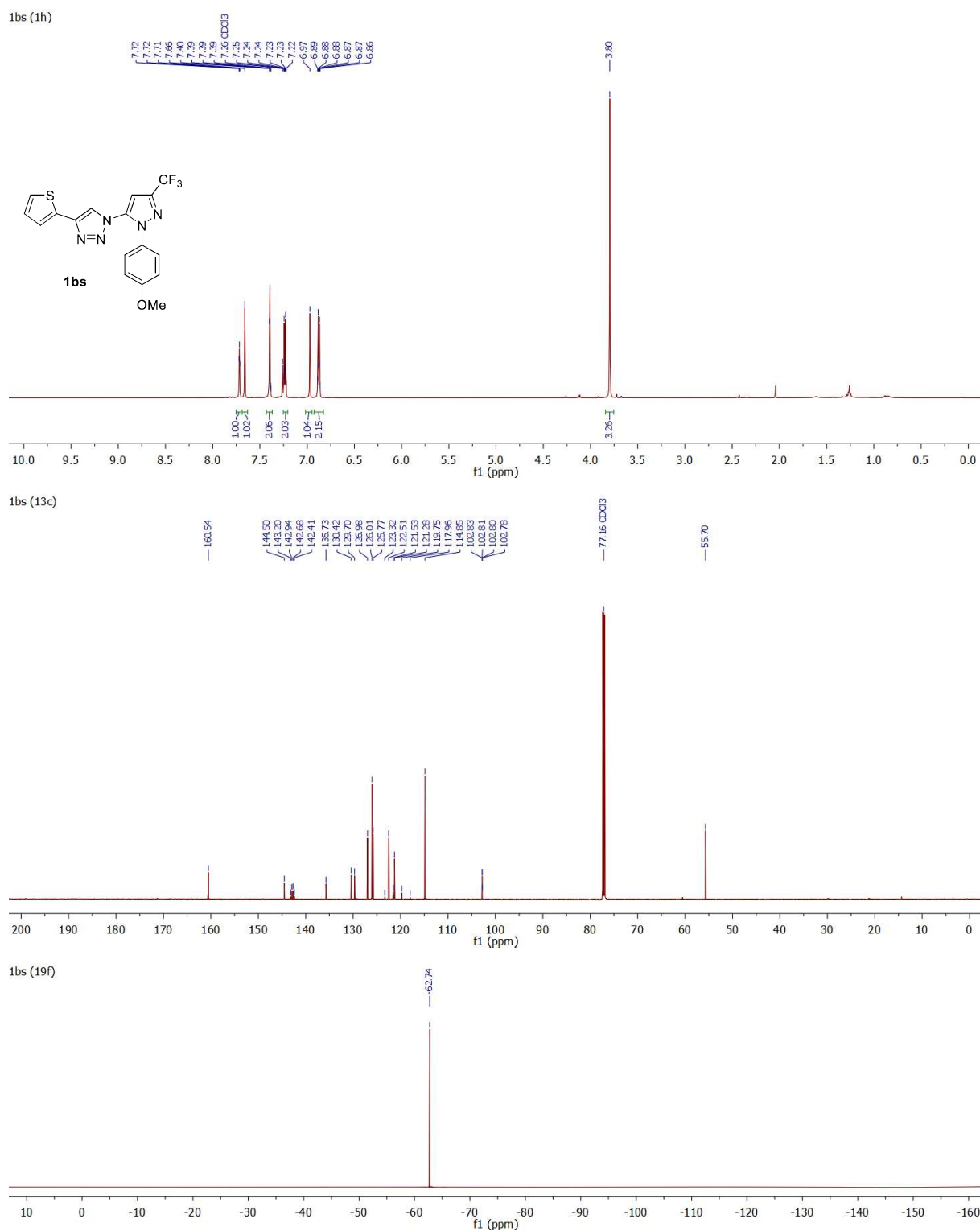


Fig S26. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **1bs**.

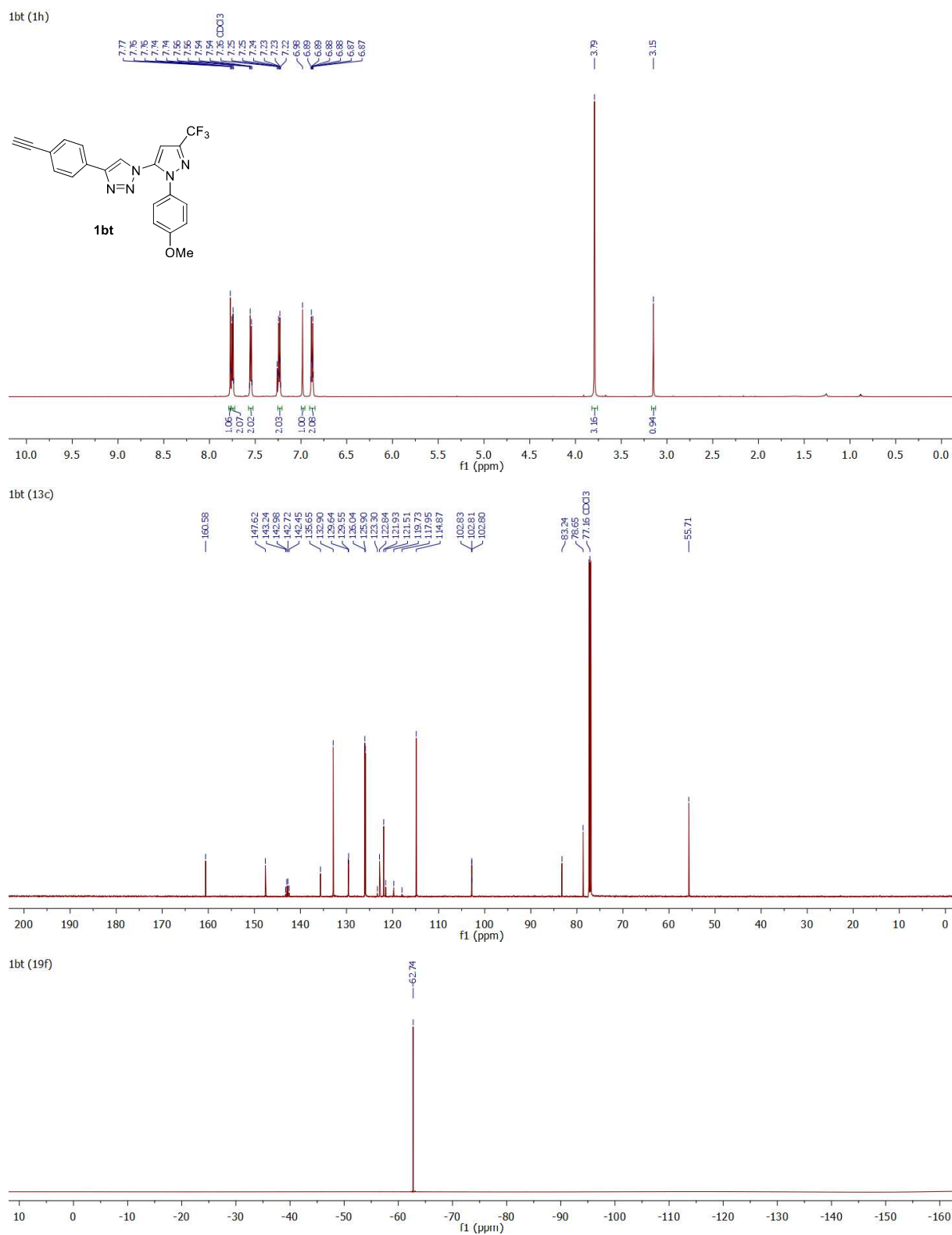


Fig S27. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1bt**.

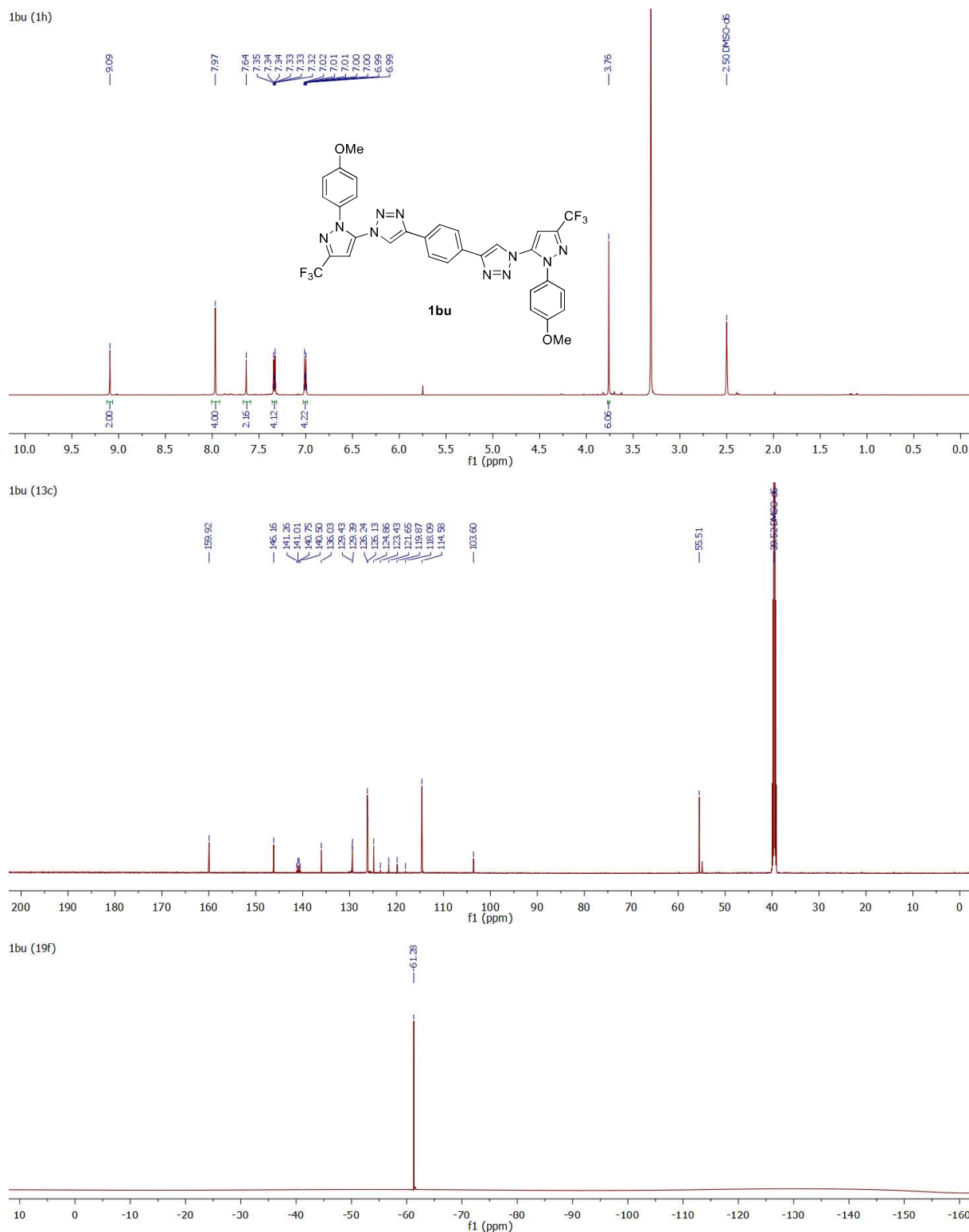


Fig S28. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1bu**.

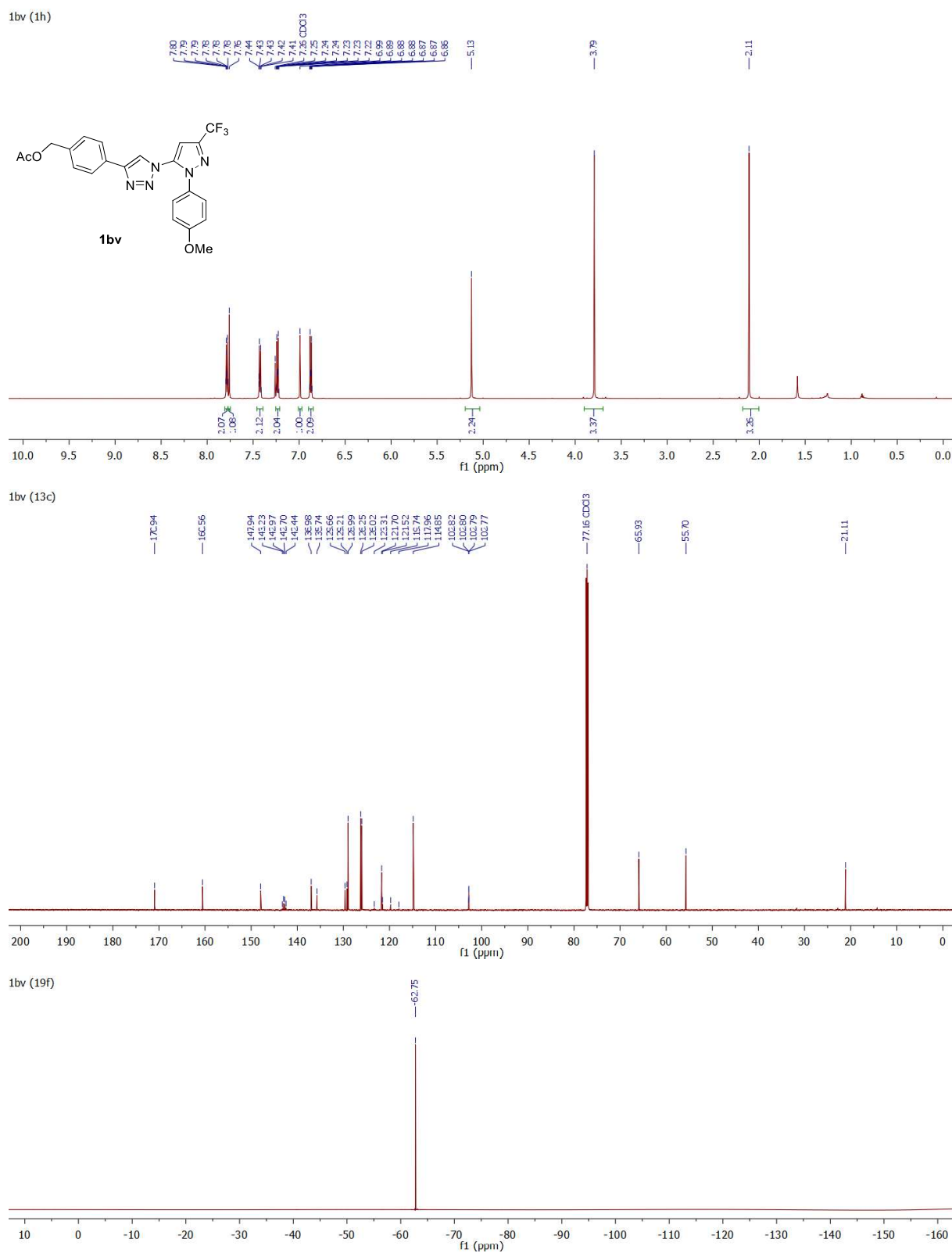


Fig S29. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1bv**.

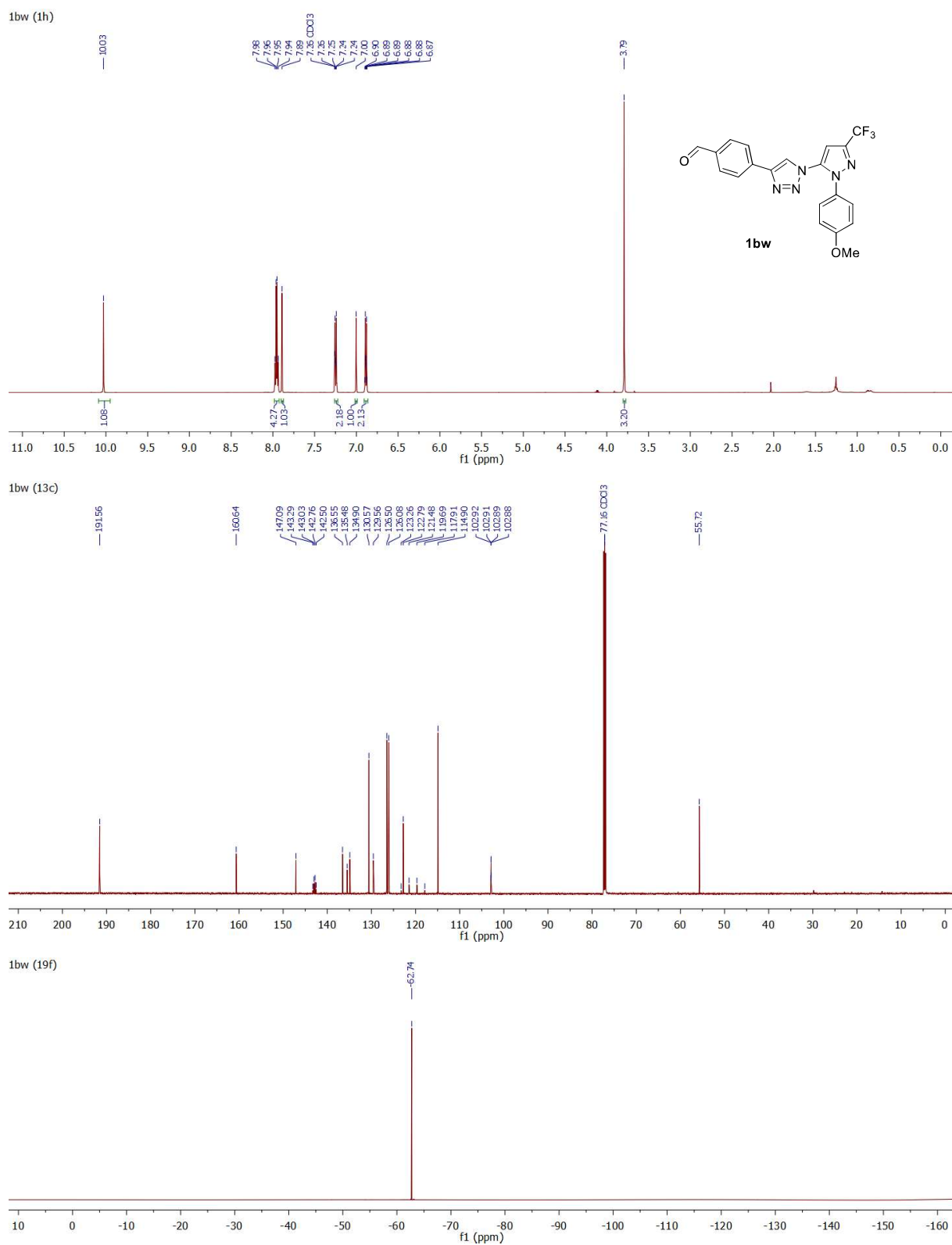


Fig S30. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1bw**.

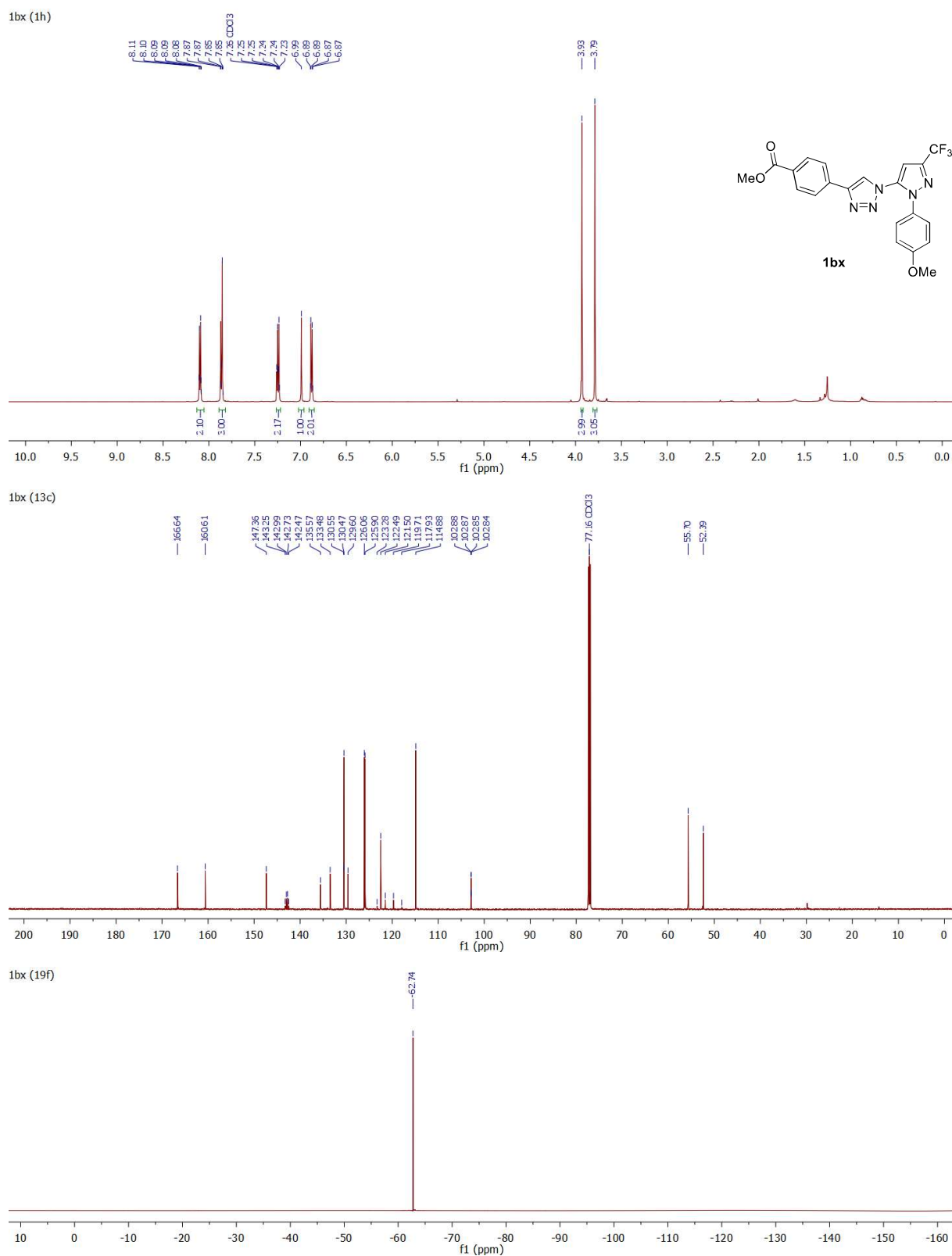


Fig S31. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1bx**.

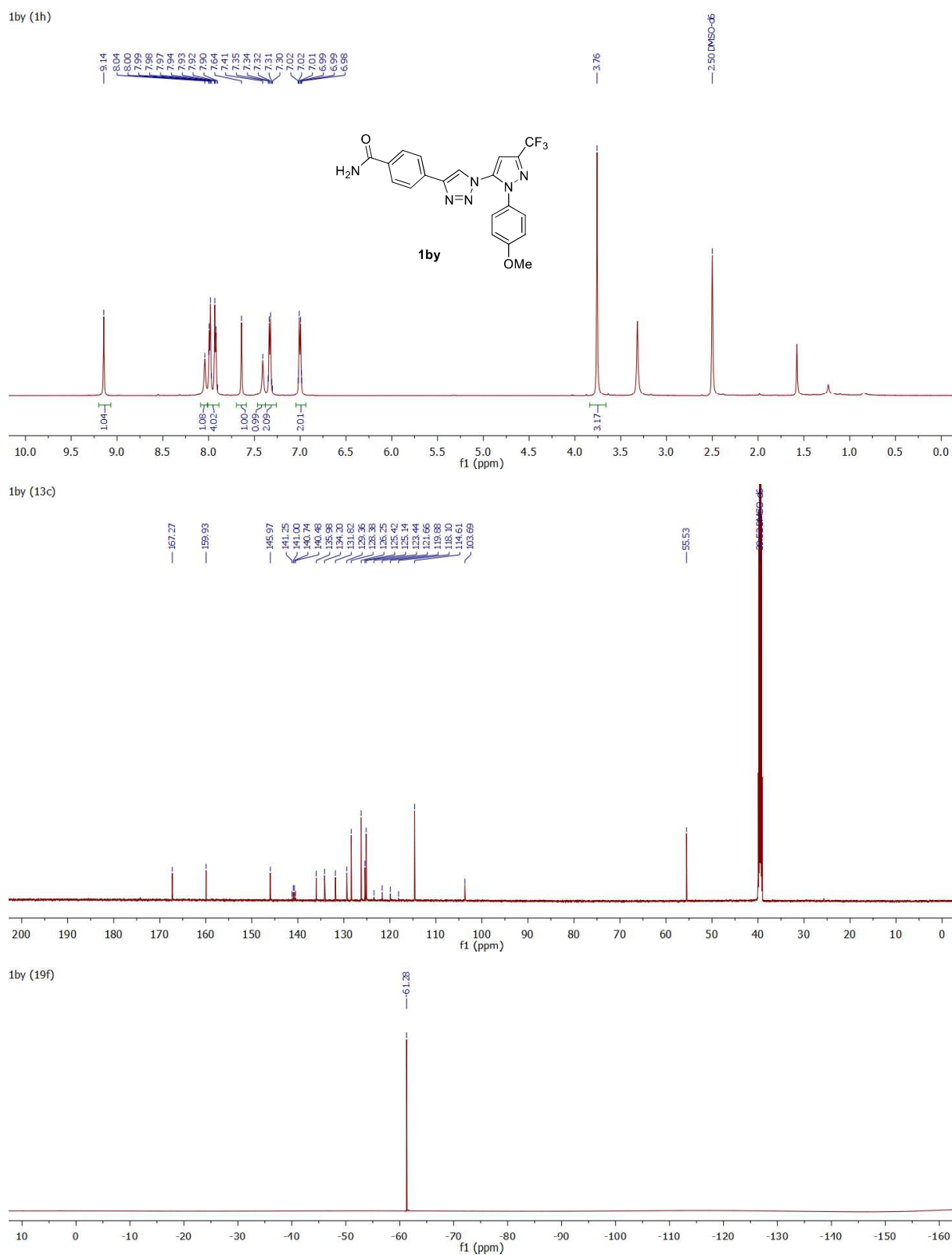


Fig S32. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) and ¹⁹F NMR (565 MHz, DMSO-*d*₆) spectra for compound **1by**.

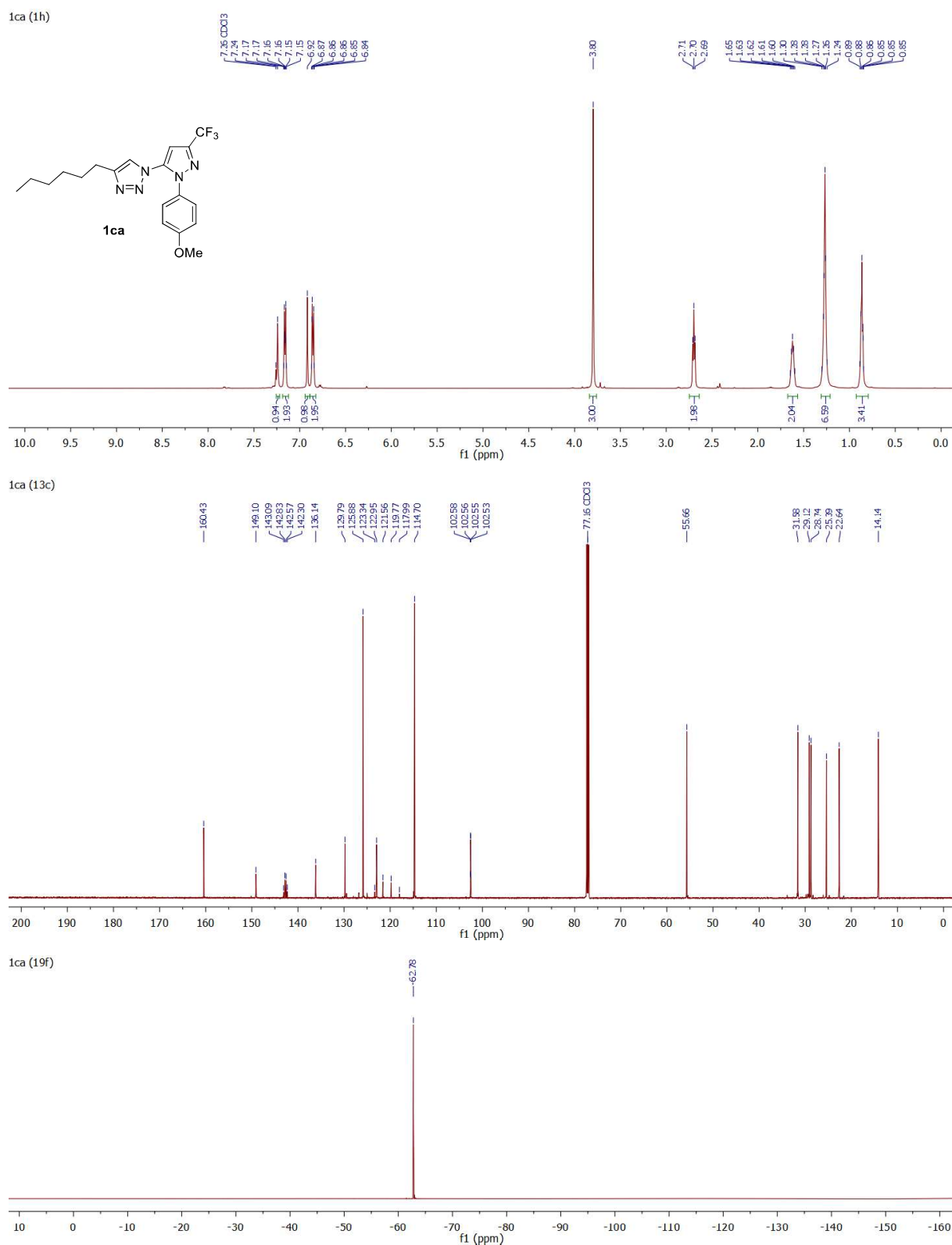


Fig S34. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1ca**.

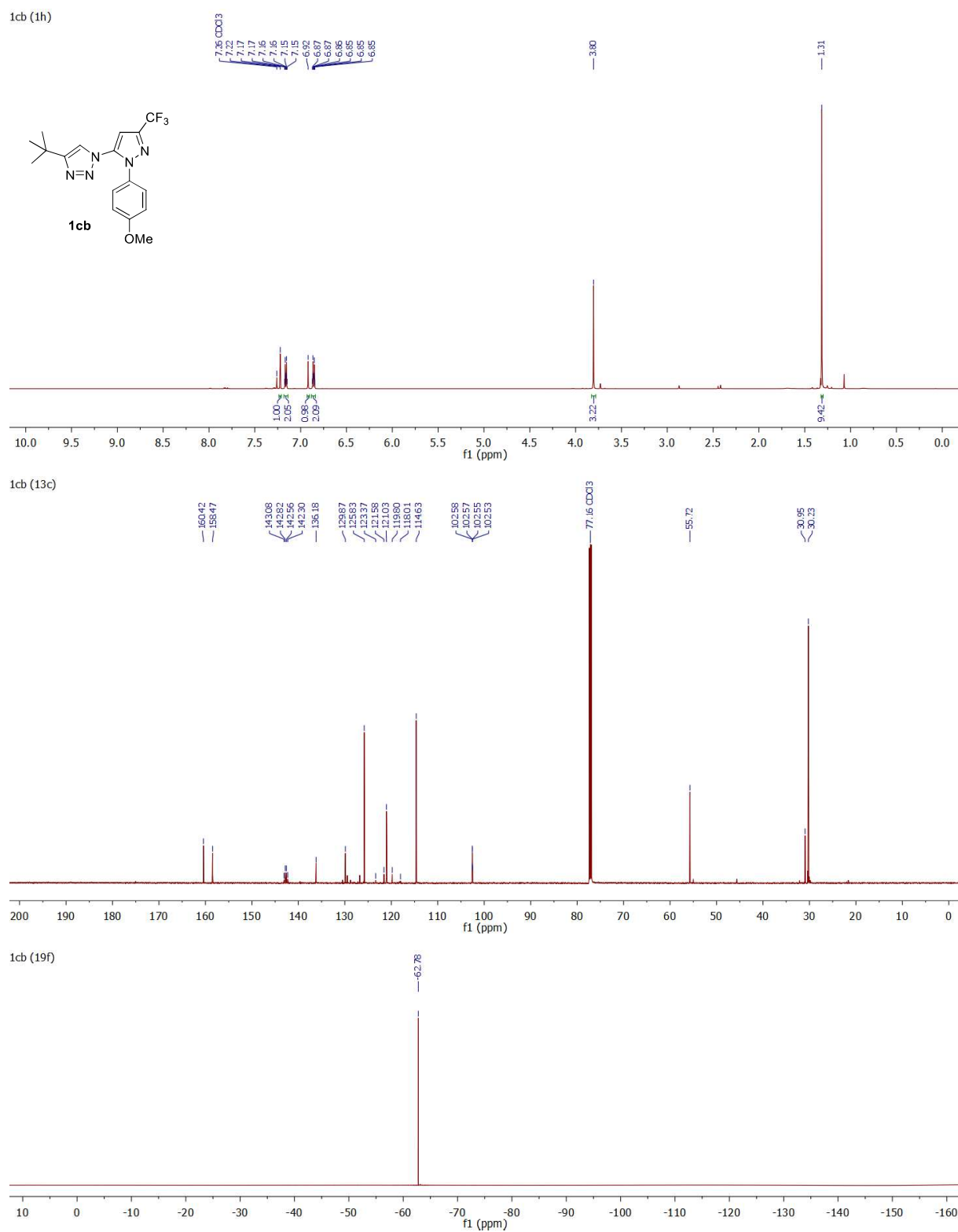


Fig S35. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1cb**.

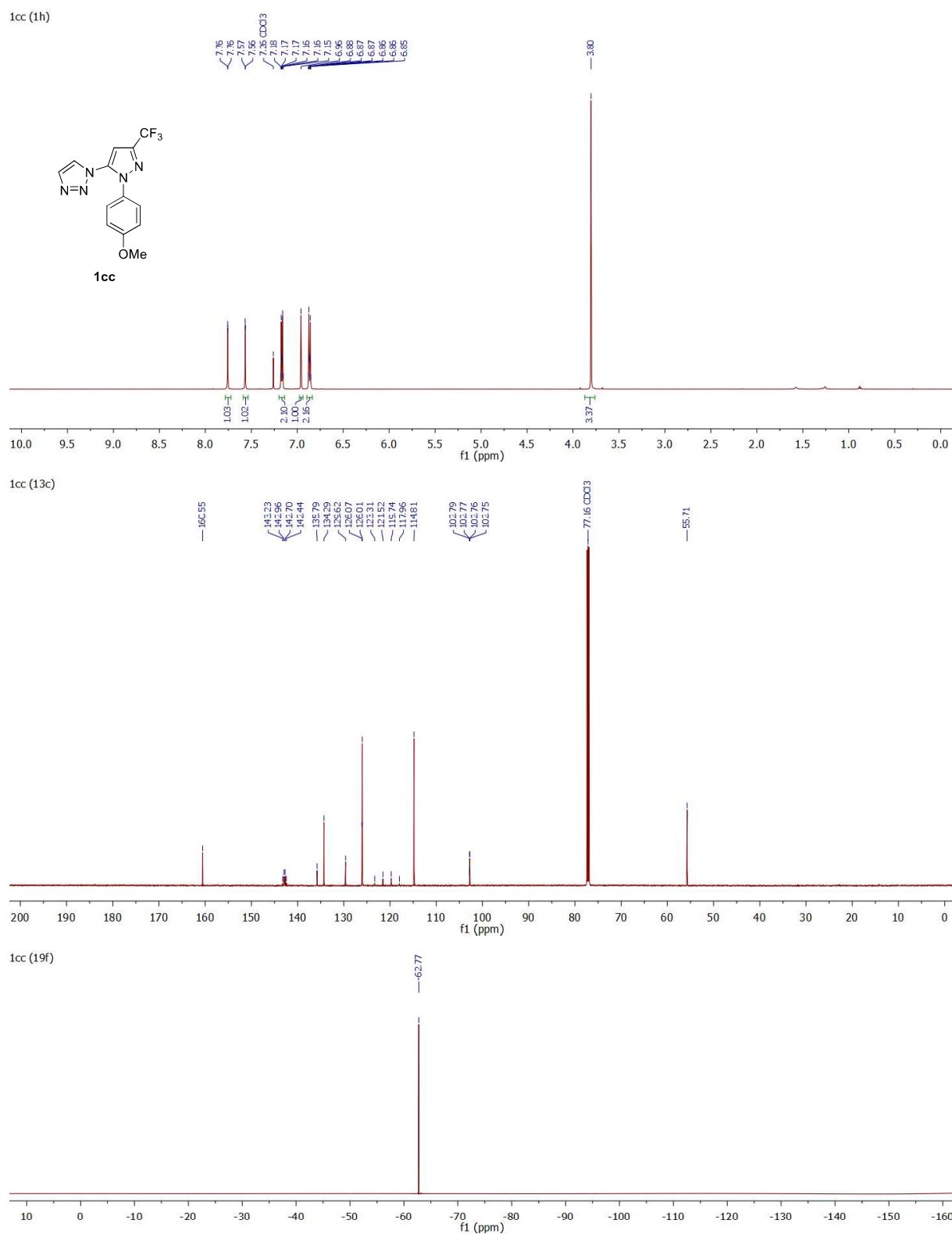


Fig S36. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1cc**.

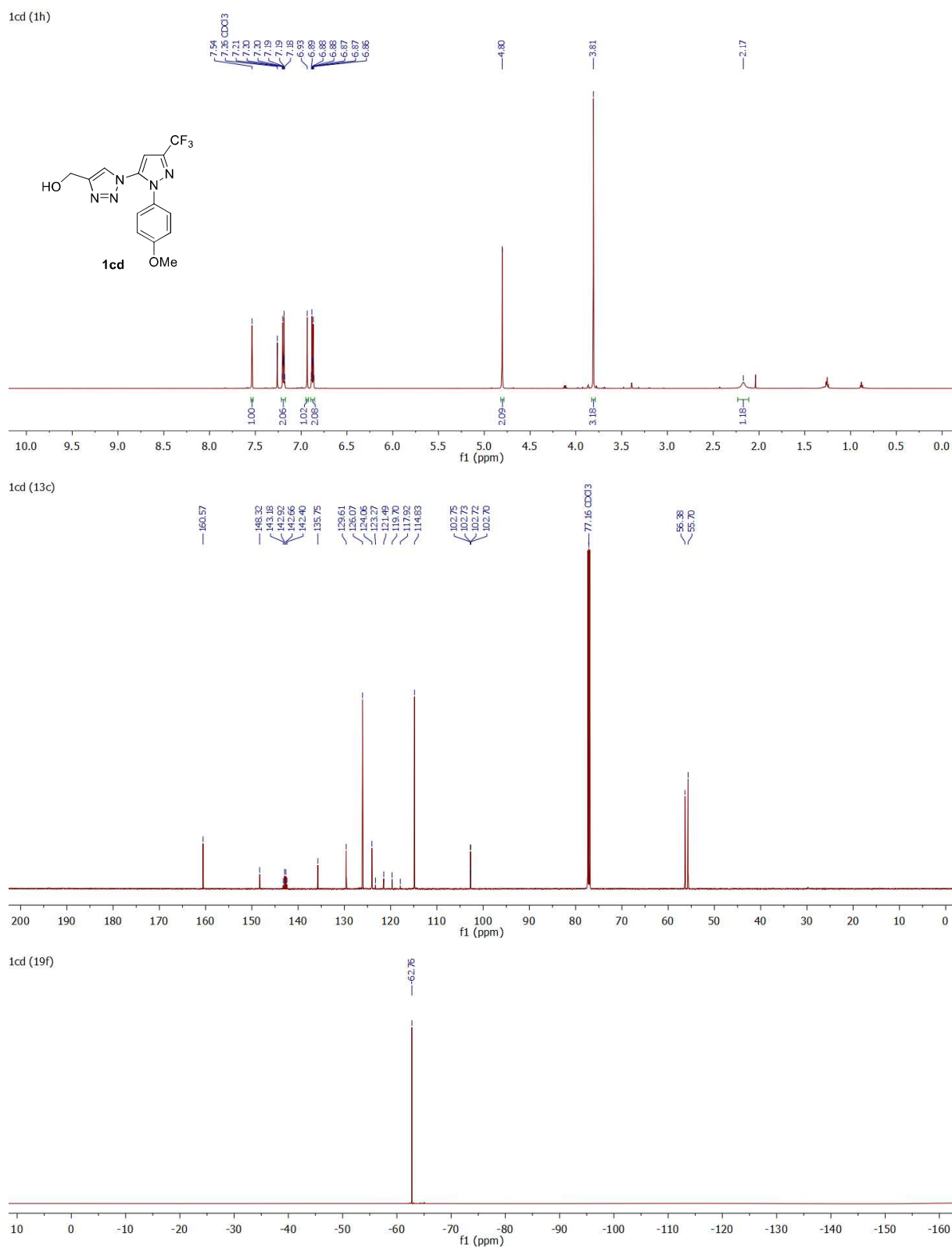


Fig S37. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1cd**.

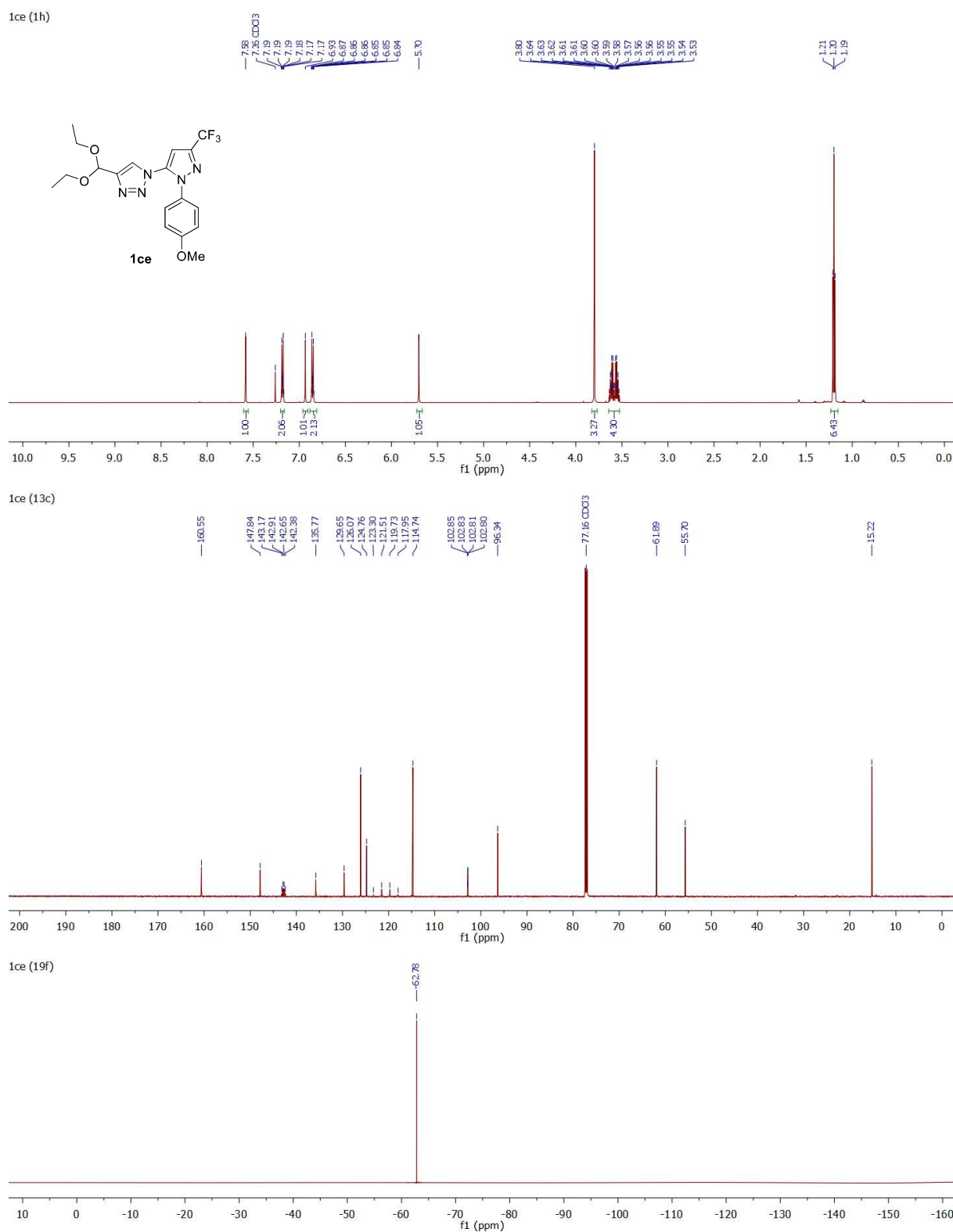


Fig S38. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1ce**.

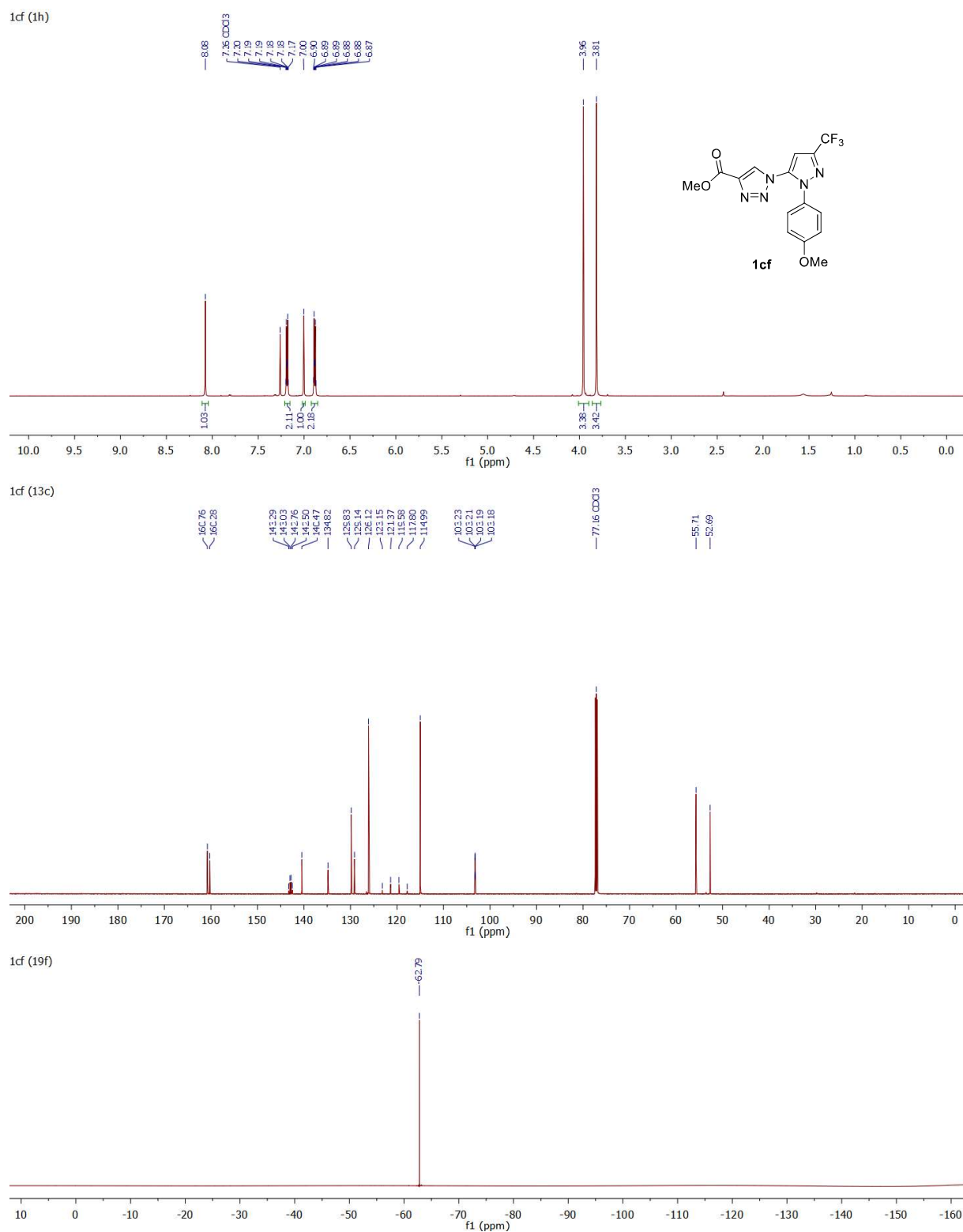


Fig S39. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1cf**.

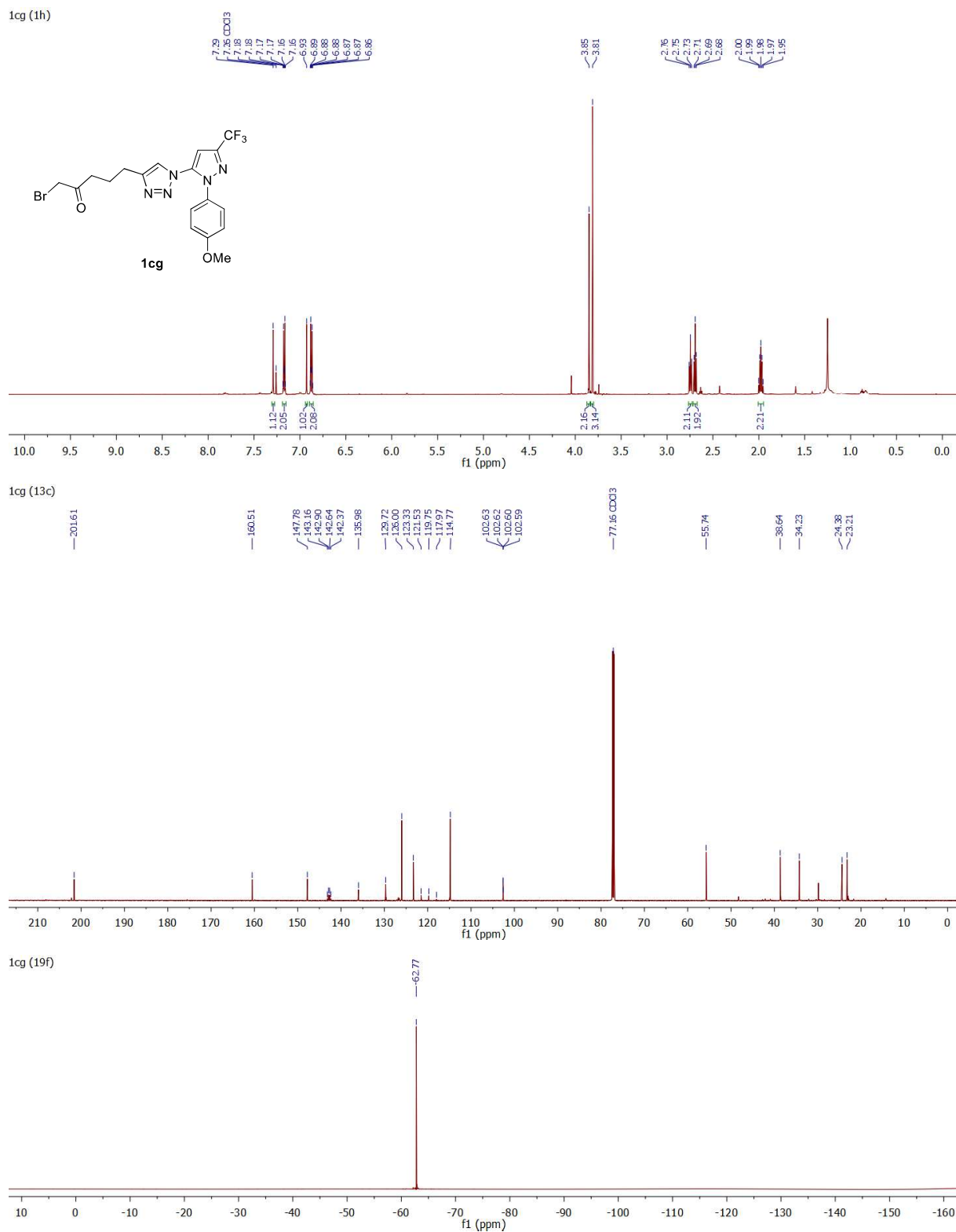


Fig S40. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1cg**.

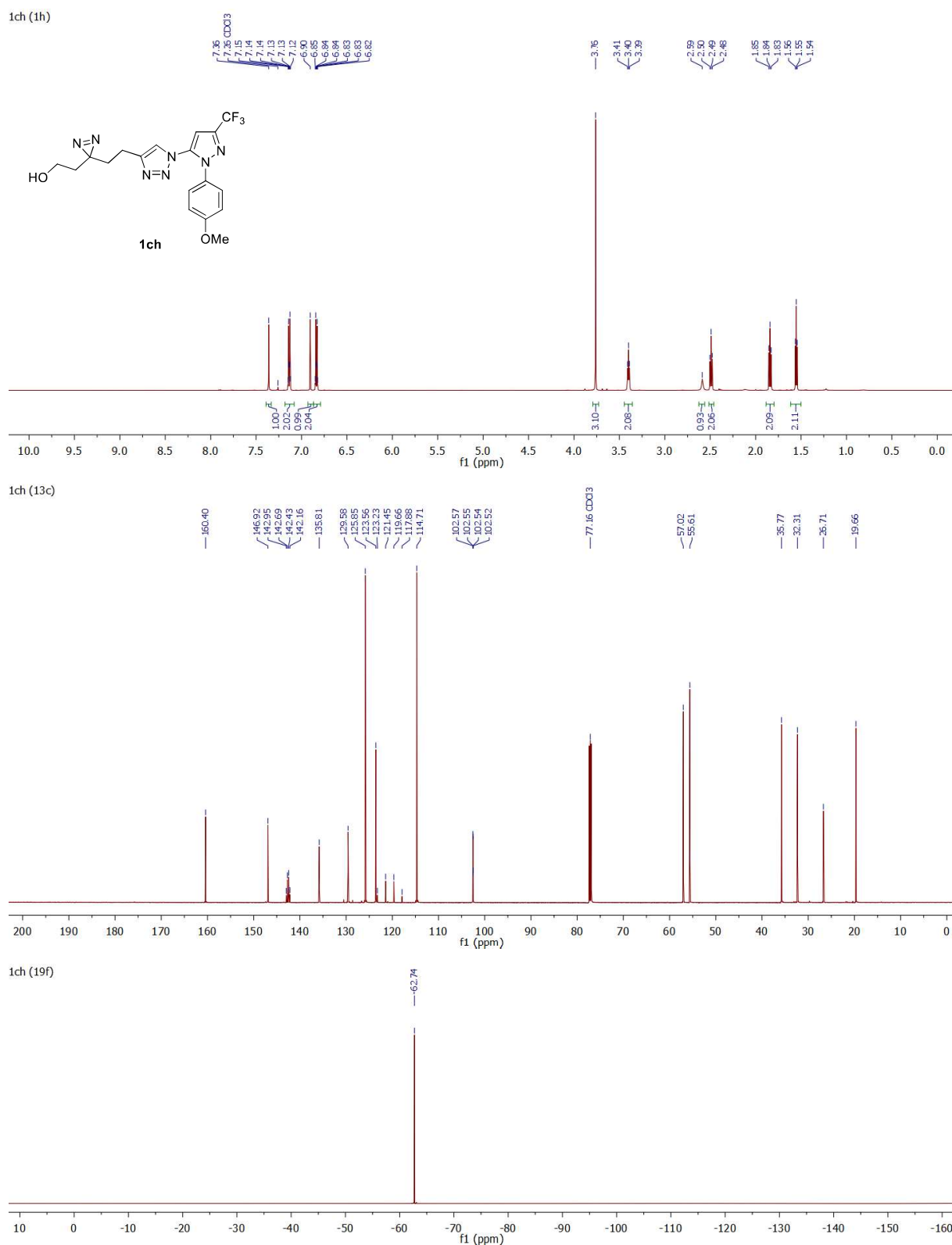


Fig S41. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1ch**.

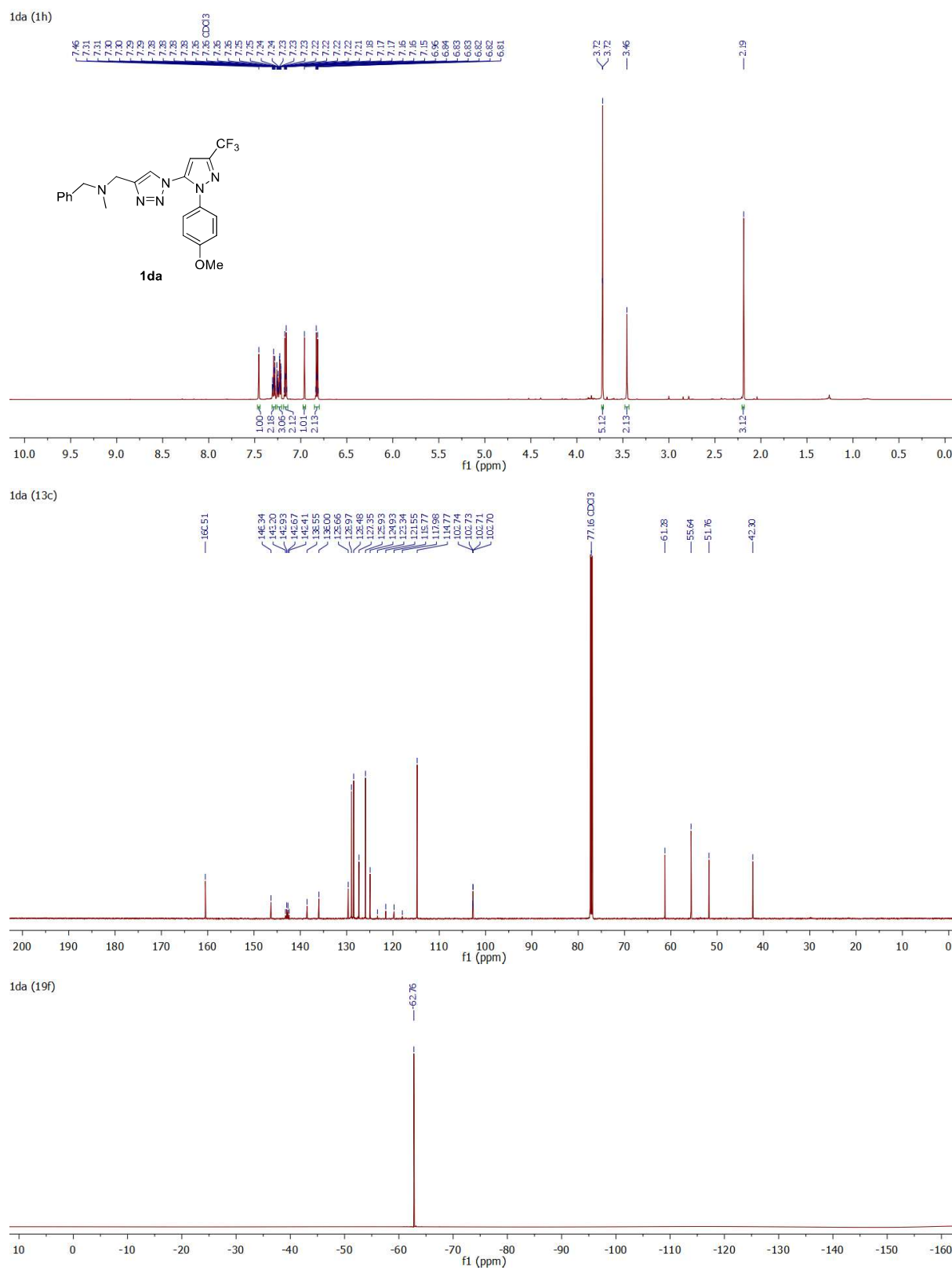


Fig S42. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1da**.

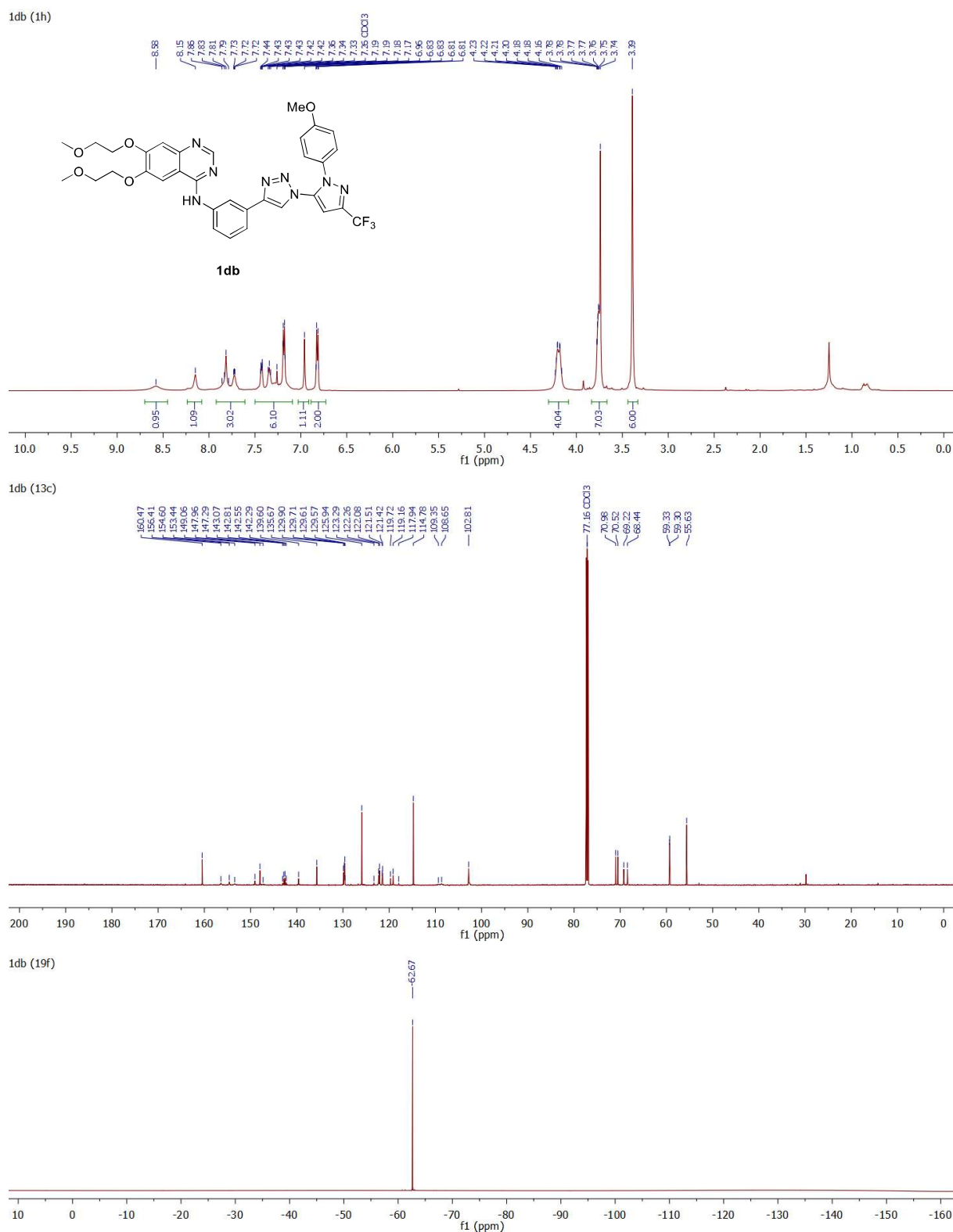


Fig S43. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1db**.

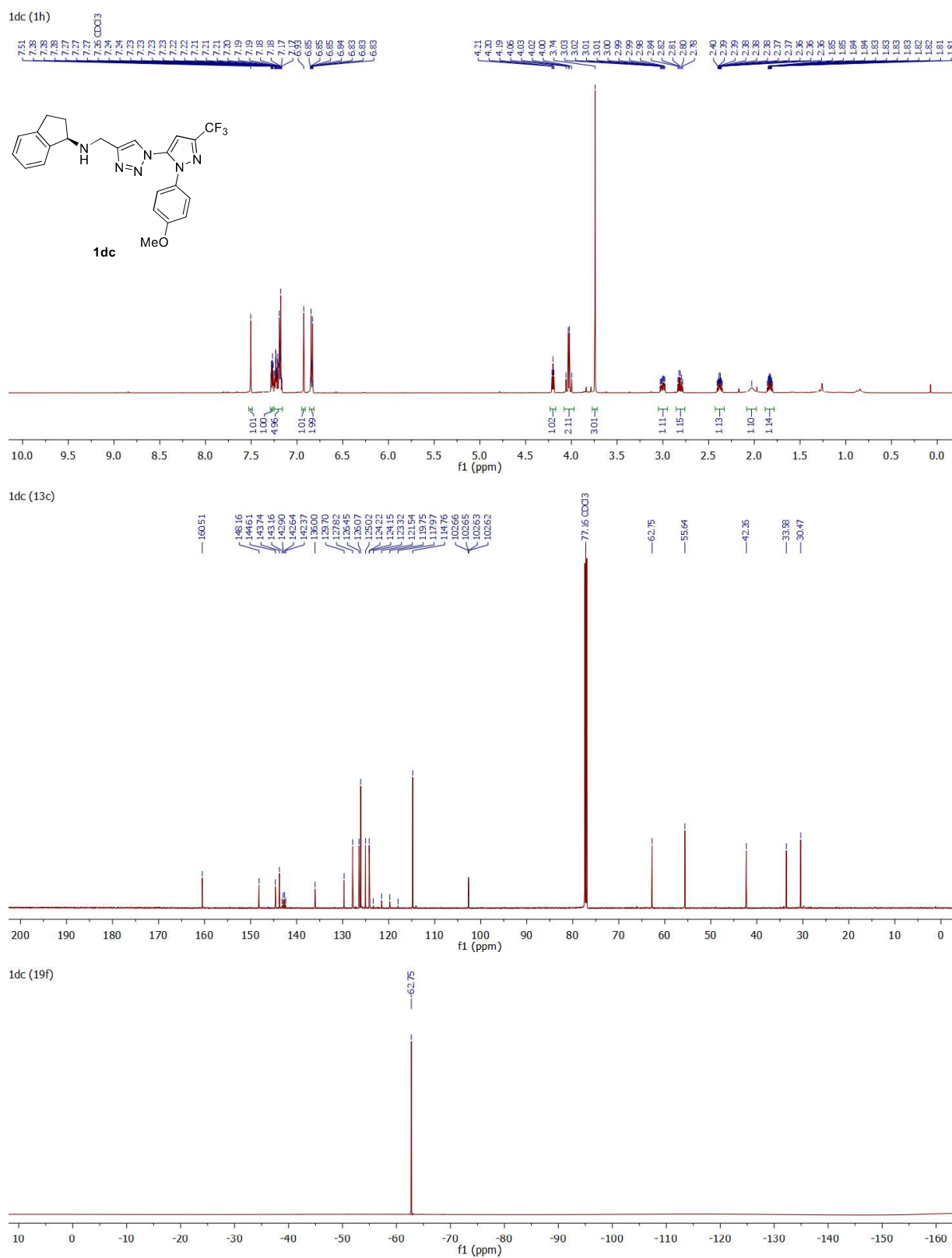


Fig S44. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1dc**.

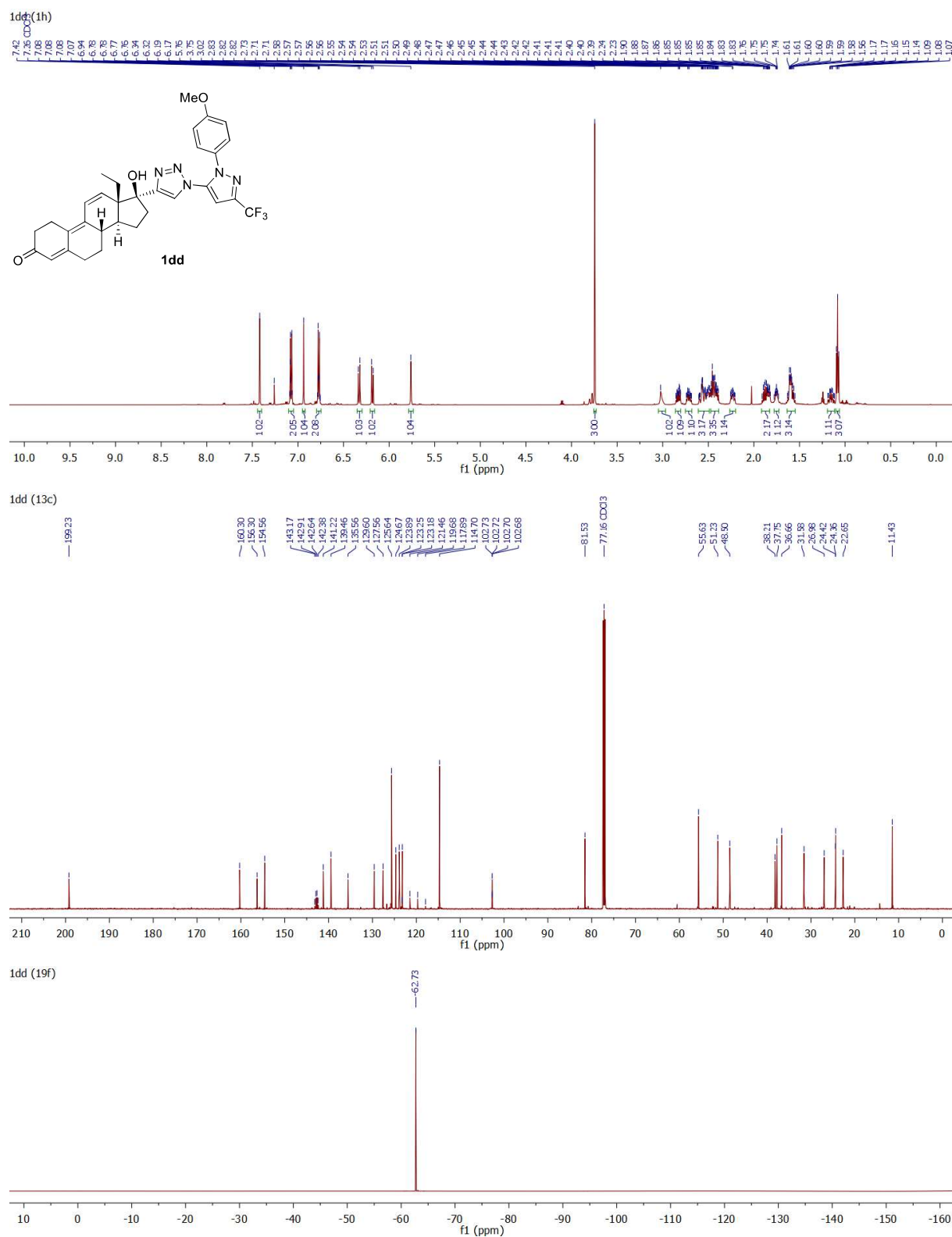


Fig S45. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **1dd**.

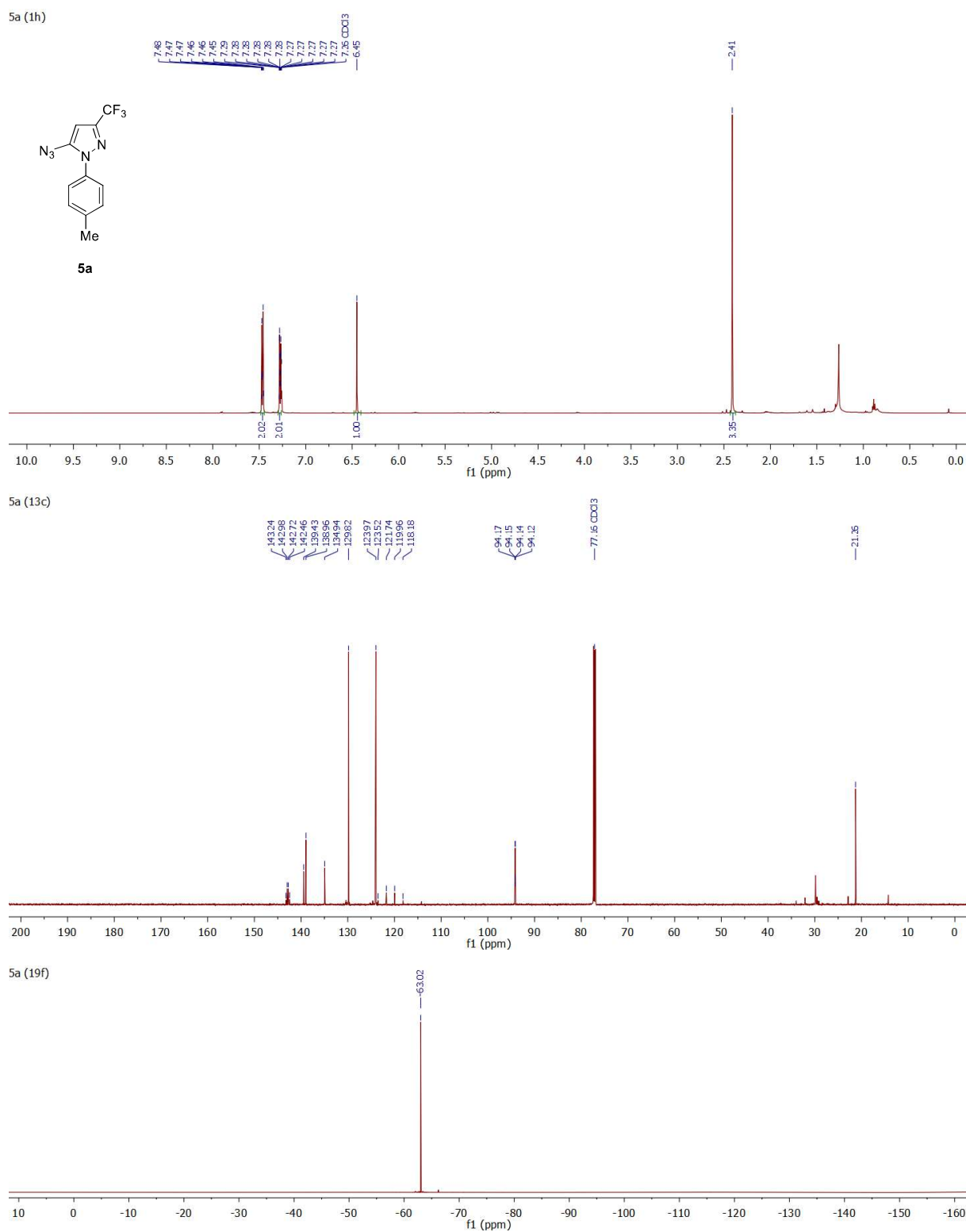


Fig S46. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **5a**.

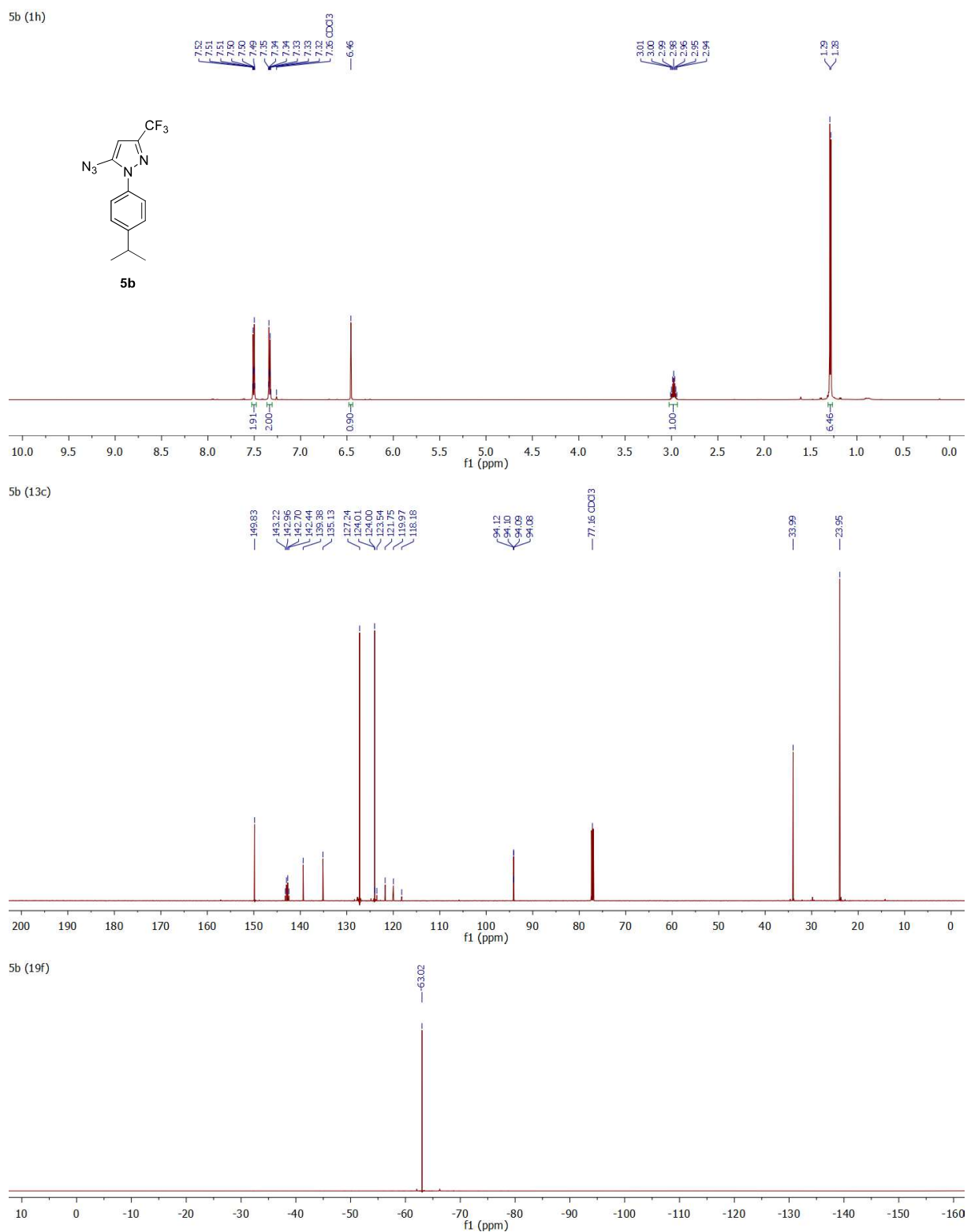
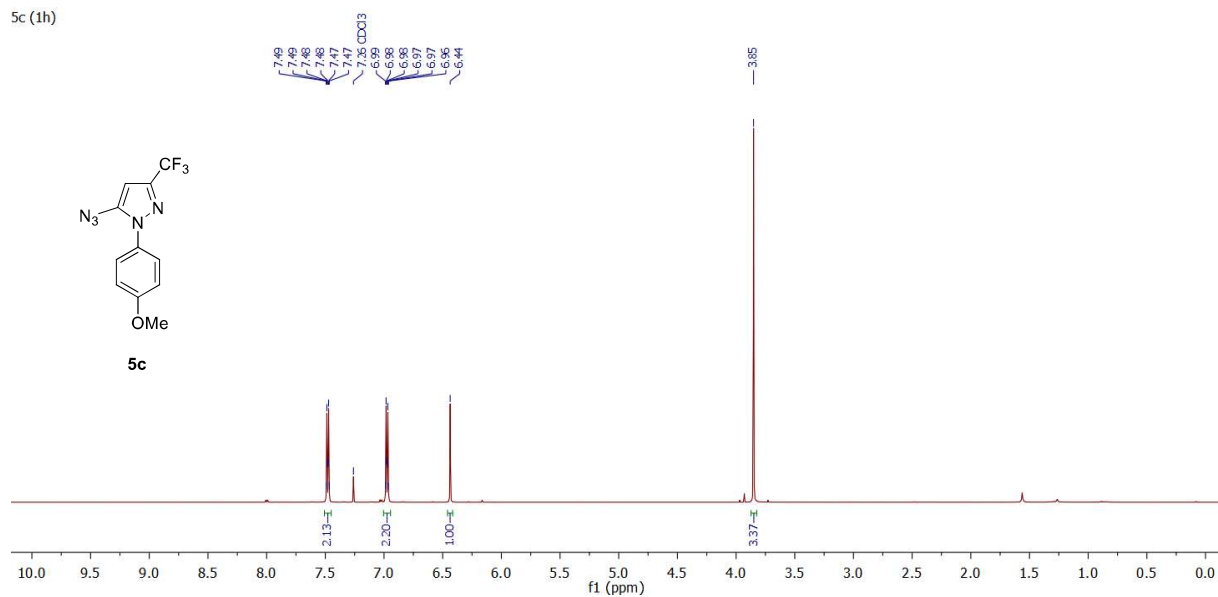
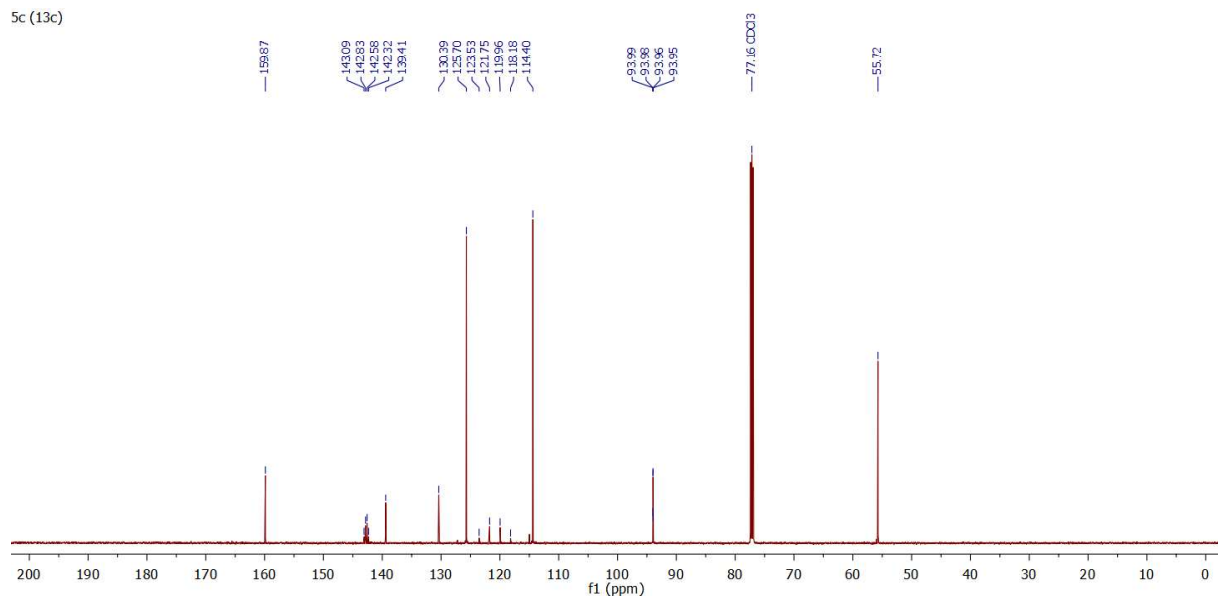


Fig S47. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **5b**.

5c (1h)



5c (13c)



5c (19f)

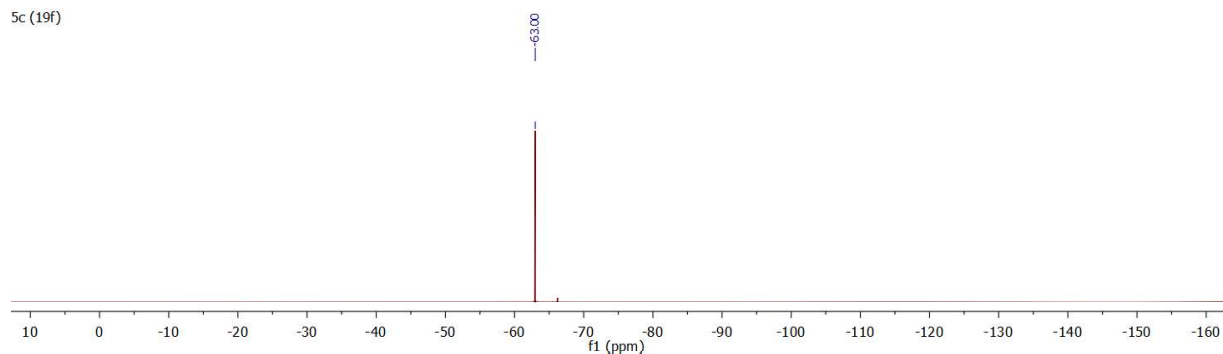


Fig S48. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **5c**.

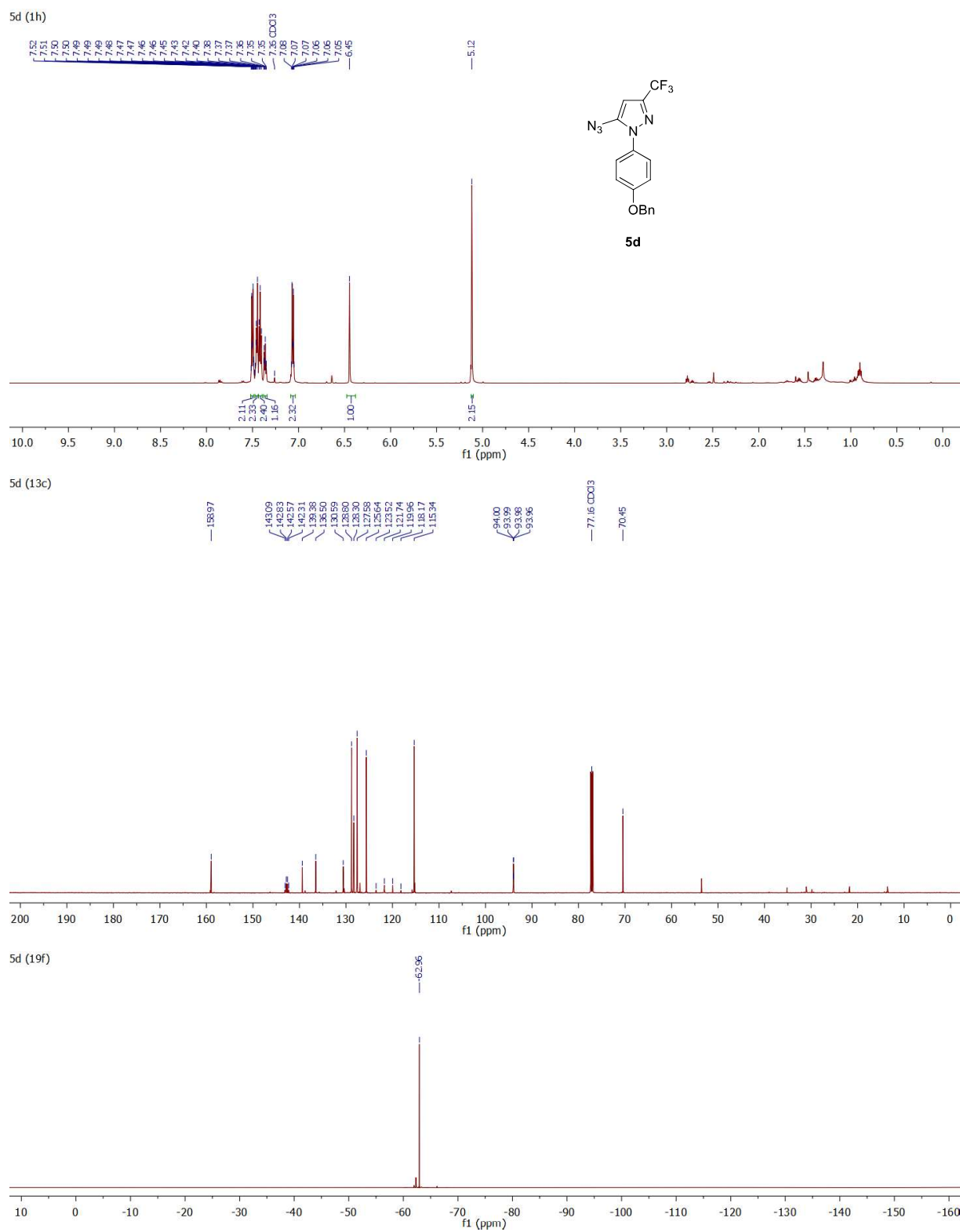
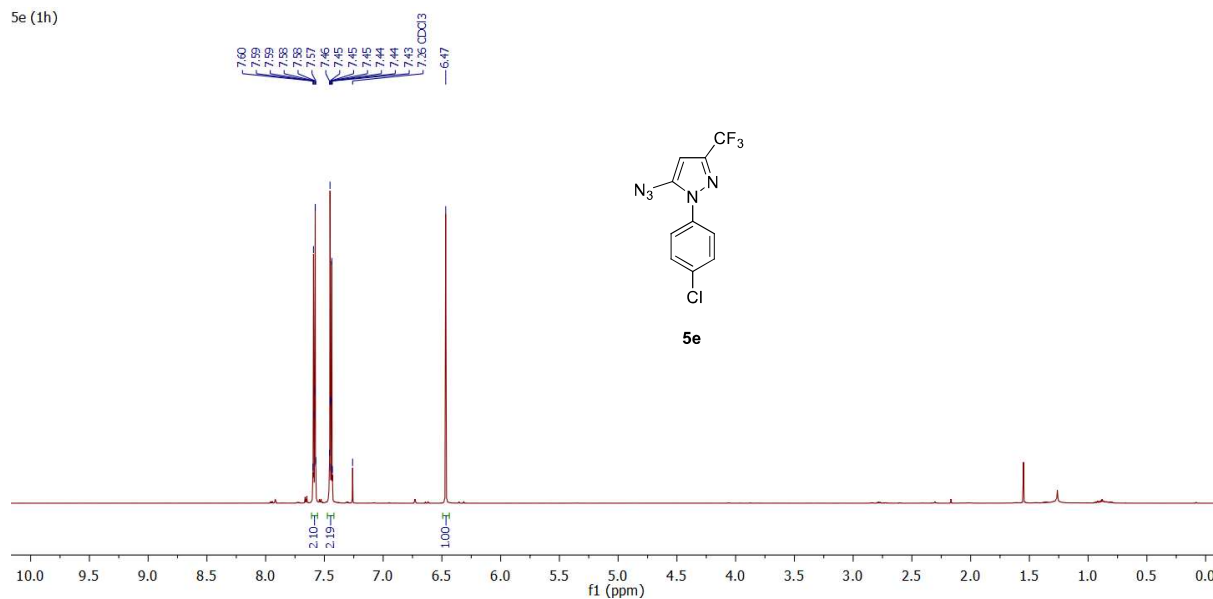
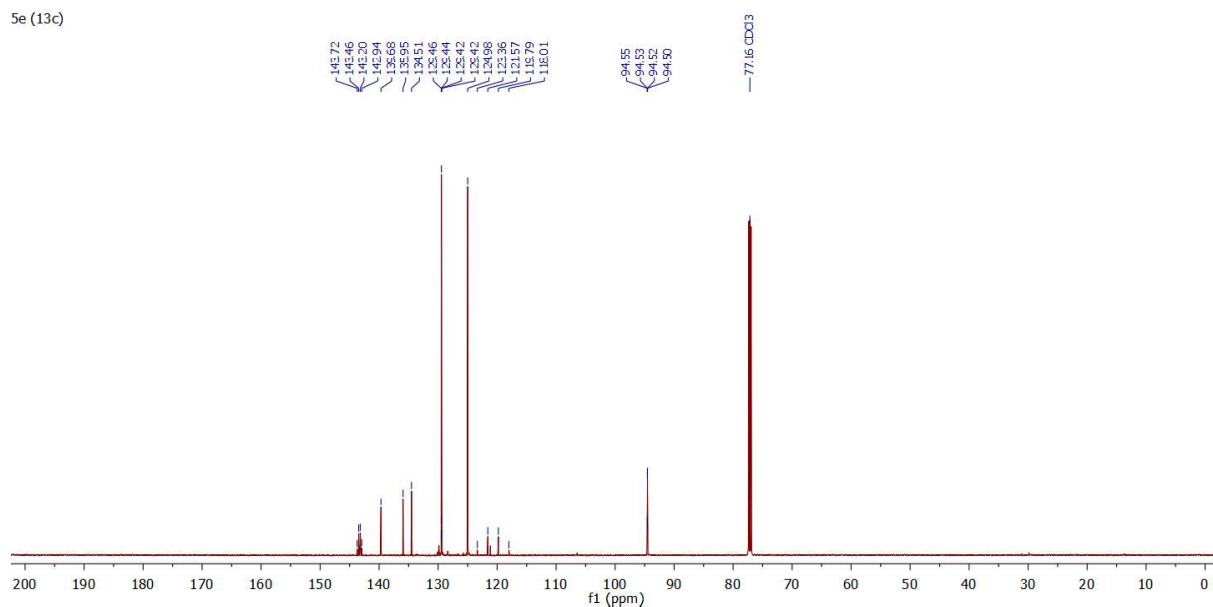


Fig S49. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3) and ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) spectra for compound **5d**.

5e (1h)



5e (13c)



5e (19f)

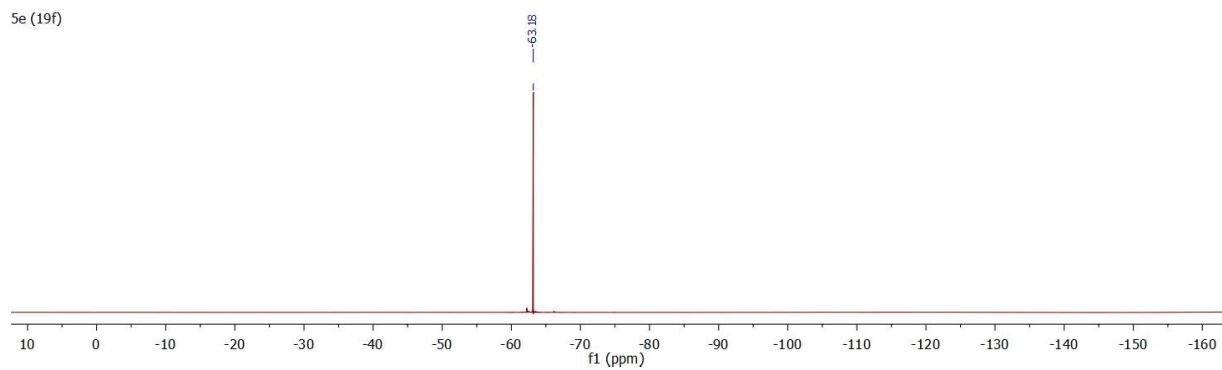


Fig S50. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **5e**.

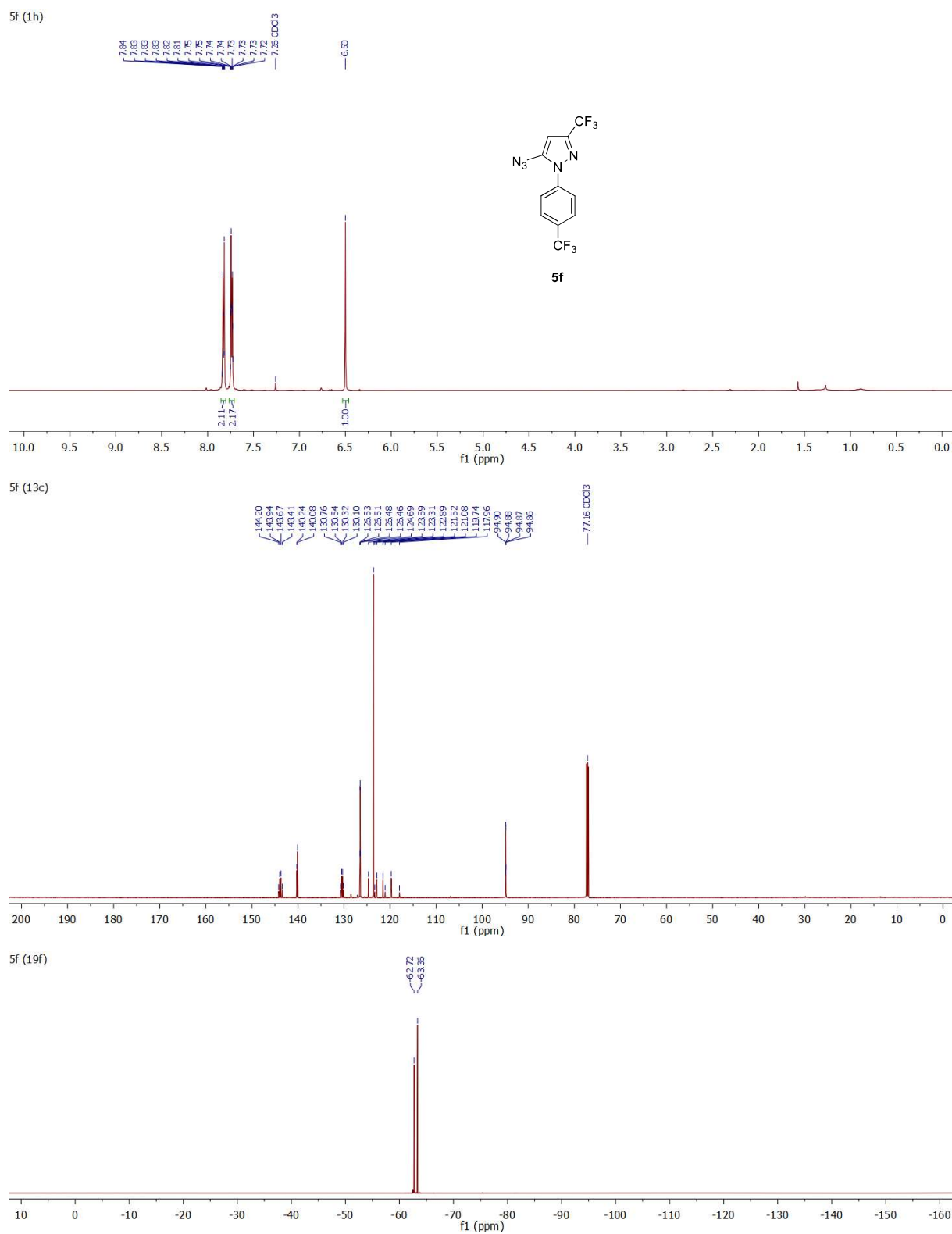


Fig S51. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **5f**.

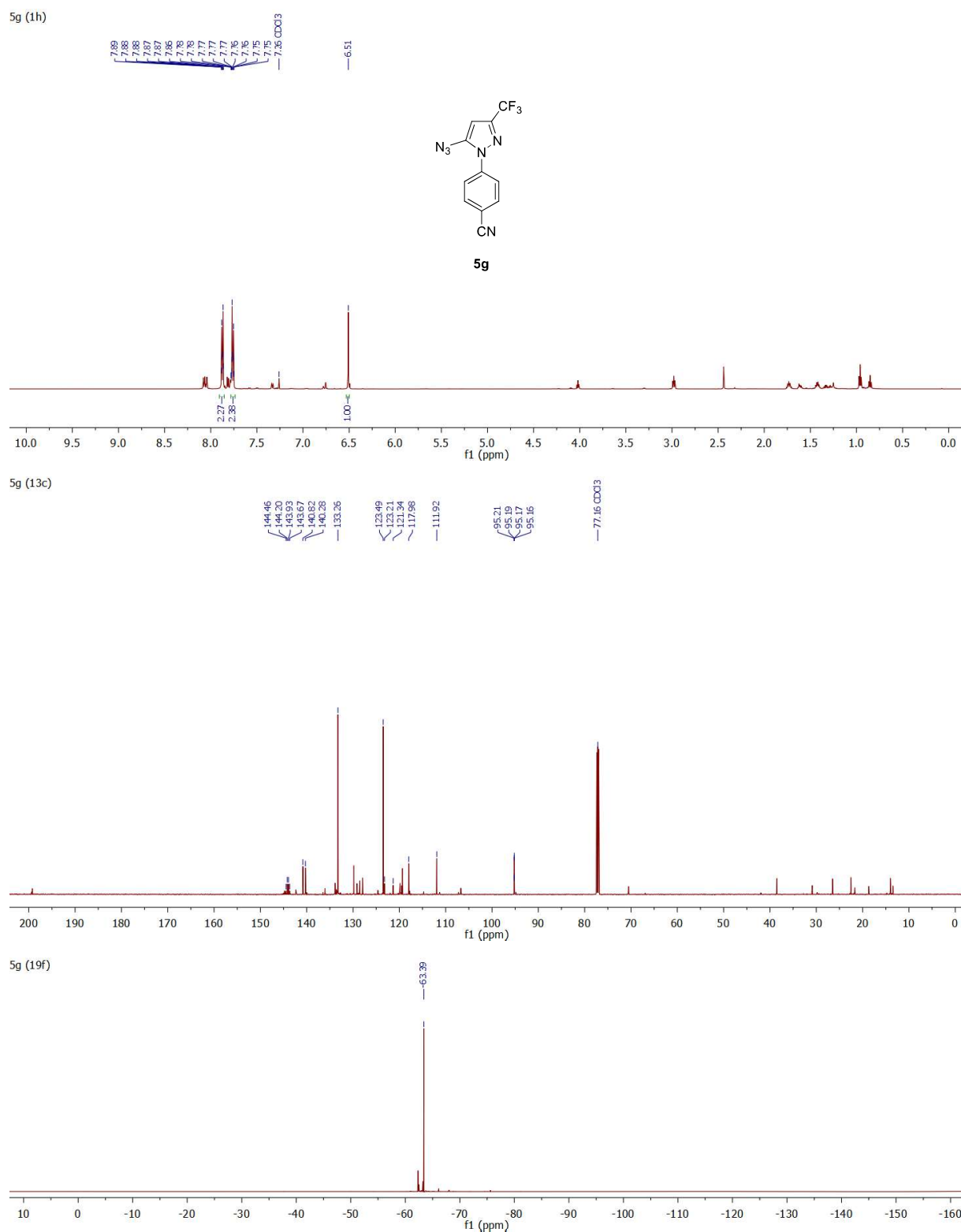
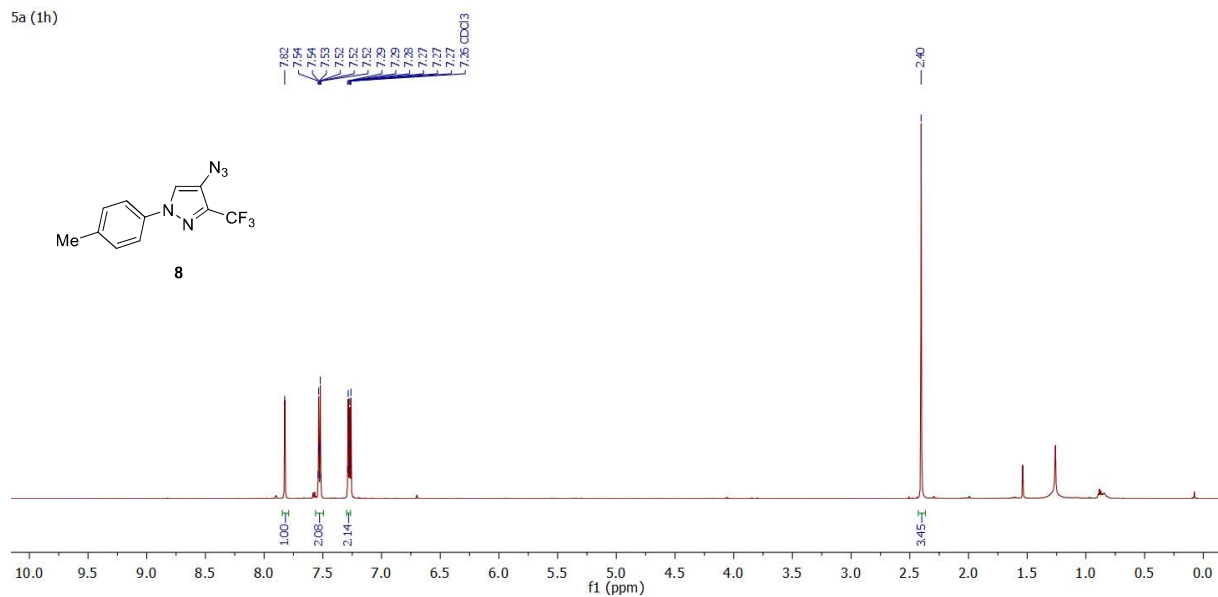
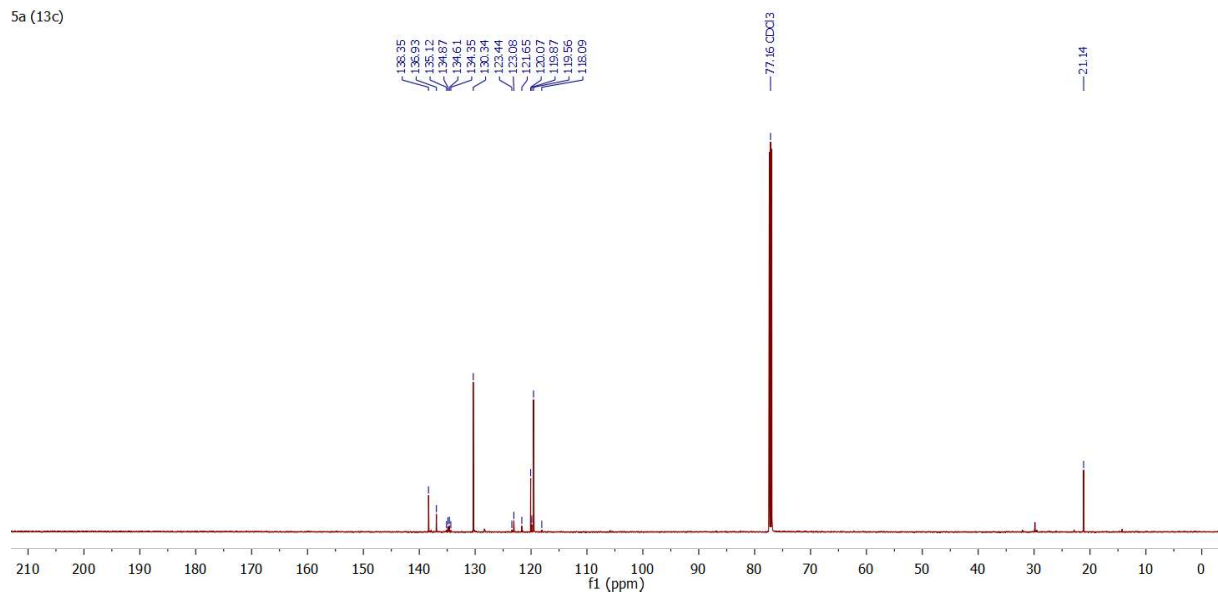


Fig S52. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **5g**.

5a (1h)



5a (13c)



8 (19f)

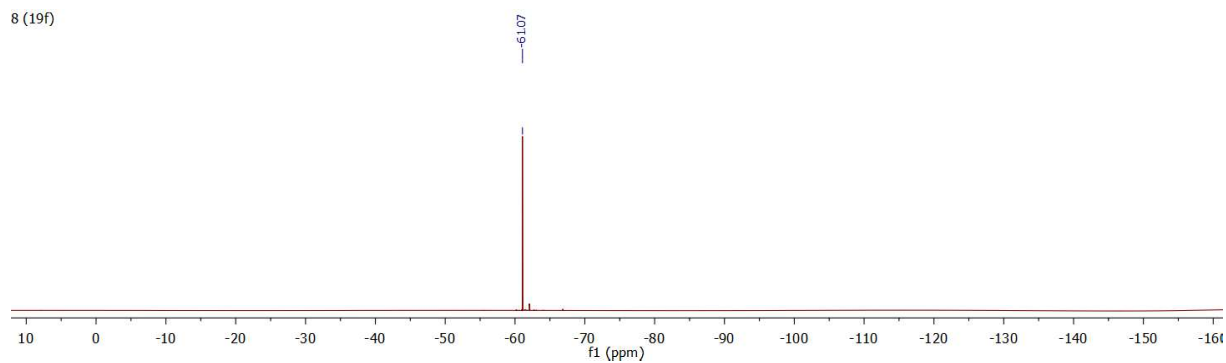


Fig S53. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **8**.

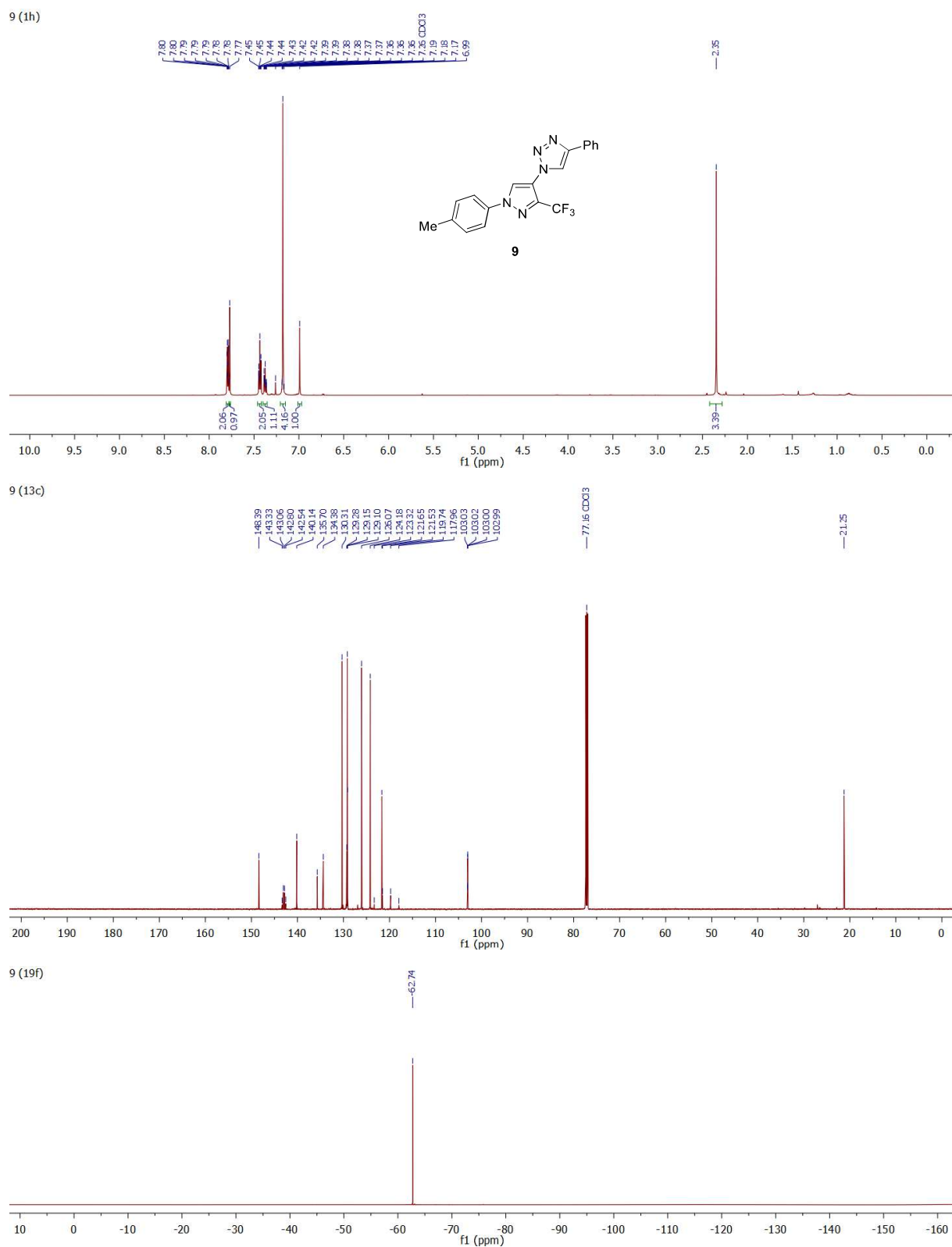


Fig S54. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), ¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃) and ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) spectra for compound **9**.

4. Crystallographic analysis

Crystallographic analysis of 1bb: Single crystals of **1bb** ($C_{20}H_{16}F_3N_5O_2$) were measured. A suitable crystal was selected and measured on a XtaLAB Synergy, Dualflex, Pilatus 300K diffractometer. The crystal was mounted in inert oil on nylon loops and kept at 100.00(10) K during data collection. Measurements for compound **1bb** were performed using mirror-focused Cu-K α radiation. Absorption corrections were implemented on the basis of multi-scans.

Using Olex2,^{6a} the structure was solved with the SHELXT^{6b} structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the XL^{6c} refinement package using Least Squares minimization. Hydrogen atoms were included using rigid methyl groups or a riding model starting from calculated positions.

Complete crystallographic data have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Center as supplementary publication numbers CCDC-2425718. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>

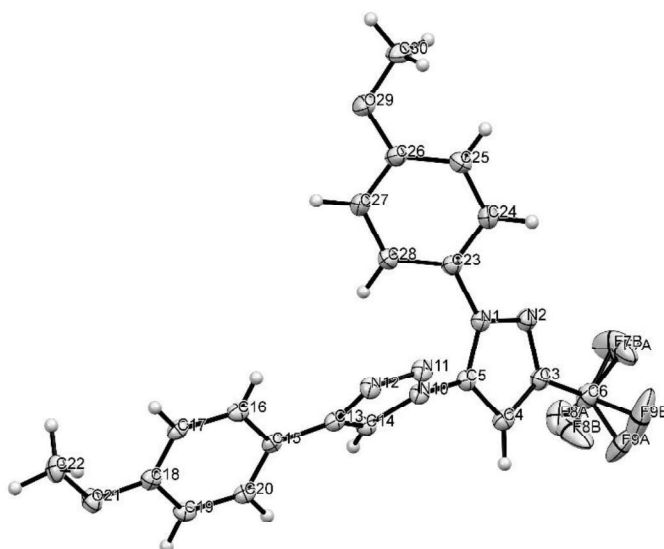


Fig S55. A view of the molecular structure of compound **1bb**. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level. X-ray data collected at the ambient temperature 100 K.

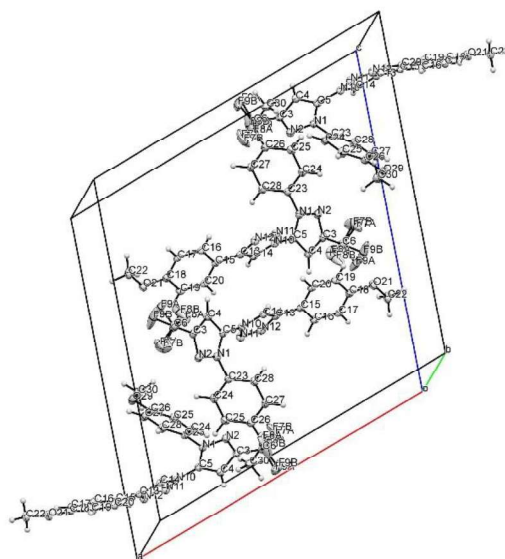


Fig S56. A view of the molecular packing in the structure of compound **1bb**.

Crystal structure determination of 1bb: Crystal Data for $C_{20}H_{16}F_3N_5O_2$ ($M = 415.38$ g/mol): monoclinic, space group P21/n (no. 14), $a = 19.3507(3)$ Å, $b = 5.45900(10)$ Å, $c = 19.9061(3)$ Å, $\beta = 115.142(2)^\circ$, $V = 1903.57(6)$ Å³, $Z = 4$, $T = 100.00(10)$ K, $\mu(\text{Cu K}\alpha) = 1.003$ mm⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1.449$ g/cm³, 37202 reflections measured ($5.336^\circ \leq 2\theta \leq 158.398^\circ$), 3961 unique ($R_{\text{int}} = 0.0304$, $R_{\text{sigma}} = 0.0144$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0318 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.0832 (all data).

Refinement model description

Number of restraints - 0, number of constraints - unknown.

Details:

1. Fixed Uiso

At 1.2 times of:

All C(H) groups

At 1.5 times of:

All C(H,H,H) groups

2. Others

Sof(F9B)=Sof(F8B)=Sof(F7B)=1-FVAR(1)

Sof(F7A)=Sof(F8A)=Sof(F9A)=FVAR(1)

3.a Aromatic/amide H refined with riding coordinates:

C14(H14), C4(H4), C20(H20), C16(H16), C17(H17), C19(H19), C24(H24), C28(H28), C27(H27), C25(H25)

3.b Idealised Me refined as rotating group:

C22(H22A,H22B,H22C), C30(H30A,H30B,H30C)

This report has been created with Olex2, compiled on 2024.02.14 svn.r2f8d729c for Rigaku Oxford Diffraction. Please let us know if there are any errors or if you would like to have additional features.

Table S1. Crystal data and structure refinement for **1bb**.

Identification code	ksw_260_auto
Empirical formula	$C_{20}H_{16}F_3N_5O_2$
Formula weight	415.38
Temperature/K	100.00(10)
Crystal system	monoclinic

Space group	P21/n
a/Å	19.3507(3)
b/Å	5.45900(10)
c/Å	19.9061(3)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	115.142(2)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/Å ³	1903.57(6)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{g}/\text{cm}^3$	1.449
μ/mm^{-1}	1.003
F(000)	856.0
Crystal size/mm ³	0.5 × 0.06 × 0.06
Radiation	Cu K α (λ = 1.54184)
2 θ range for data collection/ $^\circ$	5.336 to 158.398
Index ranges	-24 ≤ h ≤ 24, -6 ≤ k ≤ 6, -25 ≤ l ≤ 25
Reflections collected	37202
Independent reflections	3961 [R _{int} = 0.0304, R _{sigma} = 0.0144]
Data/restraints/parameters	3961/0/302
Goodness-of-fit on F ²	1.039
Final R indexes [$I > 2\sigma(I)$]	R ₁ = 0.0318, wR ₂ = 0.0810
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0343, wR ₂ = 0.0832
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.29/-0.20

Table S2. Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **1bb**. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
O(21)	8554.2(4)	4238.6(15)	6811.6(5)	25.22(19)
O(29)	4666.3(5)	9717.2(18)	8928.6(4)	31.4(2)
F(7A)	1199(3)	1417(11)	5279(4)	48.4(11)
F(8A)	1885.5(18)	-1406(5)	5148.5(16)	39.0(7)
F(9A)	1435(2)	1240(7)	4305.5(13)	47.5(8)
F(9B)	1224(6)	2230(40)	4414(7)	90(5)
F(8B)	1797(6)	-1110(20)	4905(12)	96(4)
F(7B)	1278(9)	1140(30)	5398(11)	63(3)
N(10)	4240.8(5)	5174.4(16)	5835.1(5)	17.65(19)
N(1)	3244.8(5)	4709.9(17)	6255.2(5)	20.0(2)
N(11)	4385.1(5)	7618.0(17)	5900.6(5)	21.0(2)
N(12)	5103.0(5)	7876.5(17)	6026.2(5)	20.6(2)
N(2)	2556.3(5)	3645.3(18)	6054.7(5)	22.7(2)
C(15)	6237.8(6)	5325.0(19)	6220.4(5)	17.5(2)
C(14)	4869.5(6)	3880.5(19)	5917.4(5)	17.8(2)

C(13)	5422.5(6)	5621.4(19)	6043.6(5)	17.5(2)
C(23)	3594.6(6)	6043(2)	6938.6(6)	20.5(2)
C(18)	7803.2(6)	4731(2)	6631.5(6)	19.5(2)
C(4)	3014.9(6)	2824(2)	5195.4(6)	20.5(2)
C(20)	6510.5(6)	3244.5(19)	5998.0(6)	19.3(2)
C(16)	6761.8(6)	7086.2(19)	6645.5(6)	19.3(2)
C(5)	3527.1(6)	4255.2(19)	5746.5(6)	18.2(2)
C(17)	7542.1(6)	6809(2)	6855.0(6)	20.1(2)
C(19)	7284.5(6)	2957(2)	6199.4(6)	20.4(2)
C(3)	2425.2(6)	2510(2)	5419.1(6)	21.4(2)
C(24)	3198.2(6)	7893(2)	7094.1(6)	24.7(2)
C(28)	4331.8(6)	5438(2)	7441.0(6)	25.3(2)
C(27)	4673.7(6)	6724(2)	8099.1(6)	27.1(3)
C(6)	1719.2(7)	1025(2)	5039.9(7)	28.7(3)
C(26)	4276.8(6)	8585(2)	8264.5(6)	23.9(2)
C(25)	3534.9(7)	9167(2)	7760.8(6)	26.6(2)
C(22)	9099.6(6)	6028(2)	7248.6(7)	27.7(3)
C(30)	4274.4(7)	11583(2)	9136.4(7)	30.3(3)

Table S3. Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **1bb**. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$.

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(21)	19.2(4)	23.6(4)	32.1(4)	-4.4(3)	10.2(3)	-2.4(3)
O(29)	26.2(4)	41.4(5)	24.2(4)	-11.7(4)	8.3(3)	-0.2(4)
F(7A)	26.1(10)	48.8(14)	77(2)	-30.2(15)	28.1(12)	-12.3(10)
F(8A)	36.1(9)	19.6(9)	53.1(12)	-0.9(11)	10.9(8)	-9.1(6)
F(9A)	40.1(13)	65.0(15)	22.6(7)	4.8(8)	-1.0(7)	-29.3(10)
F(9B)	38(3)	133(9)	58(4)	49(5)	-18(3)	-37(4)
F(8B)	46(4)	98(6)	156(9)	-103(5)	54(5)	-33(4)
F(7B)	60(7)	78(6)	74(5)	-27(4)	50(5)	-46(5)
N(10)	19.1(4)	13.8(4)	19.2(4)	-0.4(3)	7.3(3)	-1.0(3)
N(1)	18.1(4)	21.5(5)	19.5(4)	-0.5(4)	7.2(3)	-0.4(4)
N(11)	22.1(4)	14.5(4)	24.3(4)	-0.6(3)	7.9(4)	-1.0(4)
N(12)	21.8(4)	15.6(4)	22.8(4)	-0.3(3)	7.8(4)	-0.7(4)
N(2)	18.7(4)	25.1(5)	23.0(4)	1.1(4)	7.7(4)	-1.2(4)
C(15)	20.7(5)	16.1(5)	15.4(4)	1.9(4)	7.3(4)	-1.4(4)
C(14)	20.7(5)	14.6(5)	17.9(5)	-0.3(4)	8.0(4)	0.3(4)
C(13)	21.8(5)	14.5(5)	15.4(5)	0.1(4)	7.3(4)	-0.3(4)
C(23)	21.3(5)	22.2(5)	18.4(5)	-0.5(4)	8.9(4)	-0.4(4)
C(18)	19.9(5)	20.0(5)	18.7(5)	2.5(4)	8.3(4)	-1.2(4)
C(4)	22.5(5)	18.5(5)	19.9(5)	-0.4(4)	8.4(4)	-1.4(4)
C(20)	23.2(5)	15.9(5)	18.6(5)	-1.6(4)	8.8(4)	-4.1(4)
C(16)	23.8(5)	15.3(5)	18.5(5)	-0.9(4)	8.7(4)	-0.7(4)

C(5)	19.1(5)	15.4(5)	20.0(5)	1.7(4)	8.1(4)	0.7(4)
C(17)	22.6(5)	17.3(5)	18.1(5)	-1.2(4)	6.5(4)	-4.6(4)
C(19)	25.3(5)	15.9(5)	22.2(5)	-1.4(4)	12.1(4)	-0.5(4)
C(3)	20.6(5)	20.8(5)	21.0(5)	1.9(4)	7.0(4)	-0.7(4)
C(24)	19.6(5)	29.6(6)	23.1(5)	-1.0(5)	7.4(4)	2.9(5)
C(28)	24.7(5)	27.3(6)	22.9(5)	-0.6(4)	9.2(4)	6.8(5)
C(27)	21.1(5)	35.2(7)	20.9(5)	-0.6(5)	5.2(4)	5.4(5)
C(6)	26.0(6)	34.1(7)	24.6(6)	0.6(5)	9.5(5)	-7.0(5)
C(26)	23.6(5)	29.0(6)	20.1(5)	-3.5(4)	10.3(4)	-3.0(5)
C(25)	24.6(5)	29.1(6)	27.2(6)	-4.8(5)	12.2(5)	3.3(5)
C(22)	19.7(5)	26.9(6)	33.1(6)	-1.7(5)	7.9(5)	-5.2(5)
C(30)	33.7(6)	31.6(6)	26.8(6)	-8.8(5)	13.9(5)	-2.6(5)

Table S4. Bond Lengths for **1bb**.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
O(21)	C(18)	1.3673(13)	N(2)	C(3)	1.3329(14)
O(21)	C(22)	1.4300(14)	C(15)	C(13)	1.4722(14)
O(29)	C(26)	1.3604(13)	C(15)	C(20)	1.4010(15)
O(29)	C(30)	1.4318(15)	C(15)	C(16)	1.3926(15)
F(7A)	C(6)	1.301(5)	C(14)	C(13)	1.3721(15)
F(8A)	C(6)	1.361(3)	C(23)	C(24)	1.3804(16)
F(9A)	C(6)	1.331(3)	C(23)	C(28)	1.3899(15)
F(9B)	C(6)	1.374(8)	C(18)	C(17)	1.3899(15)
F(8B)	C(6)	1.220(10)	C(18)	C(19)	1.3968(15)
F(7B)	C(6)	1.325(14)	C(4)	C(5)	1.3682(15)
N(10)	N(11)	1.3578(13)	C(4)	C(3)	1.4006(15)
N(10)	C(14)	1.3553(13)	C(20)	C(19)	1.3851(15)
N(10)	C(5)	1.4082(13)	C(16)	C(17)	1.3934(15)
N(1)	N(2)	1.3490(13)	C(3)	C(6)	1.4891(16)
N(1)	C(23)	1.4338(14)	C(24)	C(25)	1.3909(16)
N(1)	C(5)	1.3623(14)	C(28)	C(27)	1.3819(16)
N(11)	N(12)	1.3104(13)	C(27)	C(26)	1.3949(16)
N(12)	C(13)	1.3714(14)	C(26)	C(25)	1.3942(16)

Table S5. Bond Angles for **1bb**.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C(18)	O(21)	C(22)	116.92(9)	N(1)	C(5)	N(10)	121.57(9)
C(26)	O(29)	C(30)	117.46(9)	N(1)	C(5)	C(4)	108.50(9)
N(11)	N(10)	C(5)	120.86(9)	C(4)	C(5)	N(10)	129.92(10)
C(14)	N(10)	N(11)	111.28(8)	C(18)	C(17)	C(16)	119.20(10)
C(14)	N(10)	C(5)	127.72(9)	C(20)	C(19)	C(18)	120.37(10)
N(2)	N(1)	C(23)	120.55(8)	N(2)	C(3)	C(4)	113.12(10)

N(2)	N(1)	C(5)	111.04(9)	N(2)	C(3)	C(6)	119.87(10)
C(5)	N(1)	C(23)	128.38(9)	C(4)	C(3)	C(6)	126.98(10)
N(12)	N(11)	N(10)	106.40(8)	C(23)	C(24)	C(25)	120.00(10)
N(11)	N(12)	C(13)	109.76(9)	C(27)	C(28)	C(23)	119.55(11)
C(3)	N(2)	N(1)	104.30(9)	C(28)	C(27)	C(26)	120.25(10)
C(20)	C(15)	C(13)	121.51(9)	F(7A)	C(6)	F(8A)	105.7(3)
C(16)	C(15)	C(13)	119.94(9)	F(7A)	C(6)	F(9A)	111.4(4)
C(16)	C(15)	C(20)	118.49(9)	F(7A)	C(6)	C(3)	114.2(3)
N(10)	C(14)	C(13)	104.56(9)	F(8A)	C(6)	C(3)	110.26(16)
N(12)	C(13)	C(15)	122.04(9)	F(9A)	C(6)	F(8A)	102.7(2)
N(12)	C(13)	C(14)	108.00(9)	F(9A)	C(6)	C(3)	111.74(14)
C(14)	C(13)	C(15)	129.85(10)	F(9B)	C(6)	C(3)	109.6(4)
C(24)	C(23)	N(1)	120.04(9)	F(8B)	C(6)	F(9B)	111.2(5)
C(24)	C(23)	C(28)	120.70(10)	F(8B)	C(6)	F(7B)	109.4(9)
C(28)	C(23)	N(1)	119.26(10)	F(8B)	C(6)	C(3)	117.3(5)
O(21)	C(18)	C(17)	124.53(10)	F(7B)	C(6)	F(9B)	96.0(9)
O(21)	C(18)	C(19)	115.53(10)	F(7B)	C(6)	C(3)	111.3(7)
C(17)	C(18)	C(19)	119.94(10)	O(29)	C(26)	C(27)	115.27(10)
C(5)	C(4)	C(3)	103.04(9)	O(29)	C(26)	C(25)	124.86(10)
C(19)	C(20)	C(15)	120.43(10)	C(25)	C(26)	C(27)	119.87(10)
C(15)	C(16)	C(17)	121.58(10)	C(24)	C(25)	C(26)	119.62(11)

Table S6. Torsion Angles for **1bb**.

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
O(21)	C(18)	C(17)	C(16)	-178.95(10)	C(23)	C(24)	C(25)	C(26)	0.85(18)
O(21)	C(18)	C(19)	C(20)	178.62(9)	C(23)	C(28)	C(27)	C(26)	1.19(18)
O(29)	C(26)	C(25)	C(24)	179.35(11)	C(4)	C(3)	C(6)	F(7A)	-167.3(4)
N(10)	N(11)	N(12)	C(13)	-0.10(11)	C(4)	C(3)	C(6)	F(8A)	73.9(2)
N(10)	C(14)	C(13)	N(12)	-0.45(11)	C(4)	C(3)	C(6)	F(9A)	-39.7(3)
N(10)	C(14)	C(13)	C(15)	175.69(10)	C(4)	C(3)	C(6)	F(9B)	-74.6(12)
N(1)	N(2)	C(3)	C(4)	-0.38(12)	C(4)	C(3)	C(6)	F(8B)	53.3(12)
N(1)	N(2)	C(3)	C(6)	177.55(10)	C(4)	C(3)	C(6)	F(7B)	-179.6(9)
N(1)	C(23)	C(24)	C(25)	179.29(10)	C(20)	C(15)	C(13)	N(12)	-157.72(10)
N(1)	C(23)	C(28)	C(27)	179.69(10)	C(20)	C(15)	C(13)	C(14)	26.61(16)
N(11)	N(10)	C(14)	C(13)	0.41(11)	C(20)	C(15)	C(16)	C(17)	-0.48(15)
N(11)	N(10)	C(5)	N(1)	-57.98(14)	C(16)	C(15)	C(13)	N(12)	25.10(15)
N(11)	N(10)	C(5)	C(4)	122.95(12)	C(16)	C(15)	C(13)	C(14)	-150.57(11)
N(11)	N(12)	C(13)	C(15)	-176.15(9)	C(16)	C(15)	C(20)	C(19)	0.09(15)
N(11)	N(12)	C(13)	C(14)	0.36(12)	C(5)	N(10)	N(11)	N(12)	175.70(8)
N(2)	N(1)	C(23)	C(24)	-53.27(15)	C(5)	N(10)	C(14)	C(13)	-175.14(9)
N(2)	N(1)	C(23)	C(28)	126.30(11)	C(5)	N(1)	N(2)	C(3)	0.62(12)
N(2)	N(1)	C(5)	N(10)	-179.90(9)	C(5)	N(1)	C(23)	C(24)	128.85(12)
N(2)	N(1)	C(5)	C(4)	-0.65(12)	C(5)	N(1)	C(23)	C(28)	-51.59(16)

N(2)	C(3)	C(6)	F(7A)	15.0(4)	C(5)	C(4)	C(3)	N(2)	0.00(13)
N(2)	C(3)	C(6)	F(8A)	-103.74(18)	C(5)	C(4)	C(3)	C(6)	-177.75(11)
N(2)	C(3)	C(6)	F(9A)	142.7(3)	C(17)	C(18)	C(19)	C(20)	-0.67(16)
N(2)	C(3)	C(6)	F(9B)	107.7(12)	C(19)	C(18)	C(17)	C(16)	0.28(15)
N(2)	C(3)	C(6)	F(8B)	-124.3(12)	C(3)	C(4)	C(5)	N(10)	179.54(11)
N(2)	C(3)	C(6)	F(7B)	2.8(9)	C(3)	C(4)	C(5)	N(1)	0.38(12)
C(15)	C(20)	C(19)	C(18)	0.49(16)	C(24)	C(23)	C(28)	C(27)	-0.75(18)
C(15)	C(16)	C(17)	C(18)	0.30(16)	C(28)	C(23)	C(24)	C(25)	-0.27(18)
C(14)	N(10)	N(11)	N(12)	-0.20(11)	C(28)	C(27)	C(26)	O(29)	179.60(11)
C(14)	N(10)	C(5)	N(1)	117.18(12)	C(28)	C(27)	C(26)	C(25)	-0.61(18)
C(14)	N(10)	C(5)	C(4)	-61.89(16)	C(27)	C(26)	C(25)	C(24)	-0.41(18)
C(13)	C(15)	C(20)	C(19)	-177.13(9)	C(22)	O(21)	C(18)	C(17)	-1.24(15)
C(13)	C(15)	C(16)	C(17)	176.77(9)	C(22)	O(21)	C(18)	C(19)	179.50(10)
C(23)	N(1)	N(2)	C(3)	-177.60(9)	C(30)	O(29)	C(26)	C(27)	-177.84(11)
C(23)	N(1)	C(5)	N(10)	-1.85(17)	C(30)	O(29)	C(26)	C(25)	2.39(17)
C(23)	N(1)	C(5)	C(4)	177.39(10)					

Table S7. Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for **1bb**.

Atom	x	y	z	U(eq)
H(14)	4916.87	2154.31	5893.12	21
H(4)	3050.55	2197.18	4766.08	25
H(20)	6162.21	2022.79	5707.27	23
H(16)	6583	8510.49	6796.17	23
H(17)	7891.39	8026.35	7147.1	24
H(19)	7463.57	1546.24	6042.68	25
H(24)	2695.41	8295.49	6745.72	30
H(28)	4598.79	4150.2	7332.82	30
H(27)	5180.96	6338.36	8440.13	32
H(25)	3260.98	10425.58	7872.22	32
H(22A)	9613.63	5488.89	7335	42
H(22B)	9071.18	6224.15	7725.61	42
H(22C)	8987.67	7597.74	6984.7	42
H(30A)	4134.91	12922.73	8775.02	45
H(30B)	4608.56	12210.43	9629.76	45
H(30C)	3811.55	10892.08	9146.67	45

Table S8. Atomic Occupancy for **1bb**.

Atom	Occupancy	Atom	Occupancy	Atom	Occupancy
F(7A)	0.699(15)	F(8A)	0.699(15)	F(9A)	0.699(15)
F(9B)	0.301(15)	F(8B)	0.301(15)	F(7B)	0.301(15)

5. References

1. G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176.
2. G. Mlostoń, K. Urbaniak, G. Utecht, D. Lentz, M. Jasiński, *J. Fluorine Chem.* **2016**, *192*, 147.
3. K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Palusiak. J.-A. Ma, M. Jasiński, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 4462.
4. D. S. Treitler, S. Leung, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 11293.
5. K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński, *RSC. Adv.* **2025**, *15*, 9225.
6. (a) O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339; (b) G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2015**, *C71*, 3; (c) G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112.

Łódź, 16 marca 2026 r.

Dr hab. Marcin Jasiński, prof. UŁ
Uniwersytet Łódzki, Wydział Chemii
Katedra Chemii Organicznej i Stosowanej
ul. Tamka 12, 91-403 Łódź
Tel (+48)(42) 635 57 66

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższych publikacji:

- (P1) K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Palusiak, J.-A. Ma, M. Jasiński
One-Pot Synthesis of 1-Aryl-3-trifluoromethylpyrazoles Using Nitrile Imines and
Mercaptoacetaldehyde As a Surrogate of Acetylene,
Org. Lett., **2023**, 25, 4462.
- (P2) K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński
Exercise in 1-aryl-3-CF₃-1H-pyrazoles: regioselective synthesis of 4-/5-iodides and
cross-coupling reactions,
RSC Adv., **2025**, 15, 9225.
- (P3) K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, B. Olszewska, K. Gach-Janczak, M. Jasiński
Assembly of CF₃-pyrazole-triazole hybrids through (3+3)-cycloaddition/ring
contraction and click chemistry,
J. Org. Chem., **2026**, 91, 3321.

polegał na stworzeniu ogólnej koncepcji, planu badań i konsultowaniu przebiegu prac,
zapewnieniu finansowania na realizację części prac eksperymentalnych, udziału w analizie
wyników, współpracy nad przygotowaniem manuskryptów publikacji, korespondowaniu
z edytorami czasopism oraz opracowaniu finalnych wersji prac.

KIEROWNIK
Katedry Chemii Organicznej i Stosowanej
Wydział Chemii UŁ
dr hab. Marcin Jasiński, prof. UŁ

Łódź, 16.03.2026

Dr Greta Utecht-Jarzyńska
Uniwersytet Łódzki, Wydział Chemii
Katedra Chemii Organicznej i Stosowanej
ul. Tamka 12, 91-403 Łódź
e-mail: greta.utecht@chemia.uni.lodz.pl

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższych publikacji polegał na:

- **(P1)** K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Palusiak, J.-A. Ma, M. Jasiński
One-Pot Synthesis of 1-Aryl-3-trifluoromethylpyrazoles Using Nitrile Imines and
Mercaptoacetaldehyde As a Surrogate of Acetylene, *Org. Lett.*, **2023**, 25, 4462.

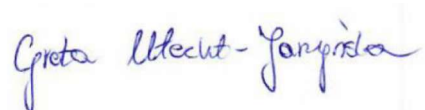
Ustaleniu koncepcji i planu pracy, syntezie substratów, optymalizacja procesu ekstruzji siarki,
synteza finalnych pirazoli (**3a-d**, **3g**, **3n**, **3o**), izolacja 1,3,4-tiadiazyny (**6o**), konsultacja nad
przebiegiem prac eksperymentalnych prowadzonych przez doktoranta, analiza wyników, edycja
finalnej wersji manuskryptu, przygotowanie części eksperymentalnej publikacji;

- **(P2)** K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Jasiński
Exercise in 1-aryl-3-CF₃-1H-pyrazoles: regioselective synthesis of 4-/5-iodides and cross-
coupling reactions, *RSC Adv.*, **2025**, 15, 9225.

Ustaleniu koncepcji i planu pracy, konsultacja nad przebiegiem prac eksperymentalnych
prowadzonych przez doktoranta, analiza wyników, przygotowanie części eksperymentalnej
publikacji, edycja finalnej wersji manuskryptu;

- **(P3)** K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, B. Olszewska, K. Gach-Janczak, M. Jasiński
Assembly of CF₃-pyrazole-triazole hybrids through (3+3)-cycloaddition/ring contraction and
click chemistry, *J. Org. Chem.*, **2026**, 91, 3321.

Ustaleniu koncepcji i planu pracy, konsultacja nad przebiegiem prac eksperymentalnych
prowadzonych przez doktoranta, synteza pochodnych rozbudowanych alkinów i leków (**1cg-1ch**,
1da-1dd), analiza wyników, przygotowanie części eksperymentalnej publikacji, edycja finalnej
wersji manuskryptu.





**FACULTY OF
CHEMISTRY**
University of Lodz

We are a part of
the European University
of Post-Industrial Cities



Łódź, dnia 16/03/2026

prof. dr hab. Marcin Palusiak
Department of Physical Chemistry
Faculty of Chemistry, University of Lodz
Pomorska 163/165, 90-236 Lodz, Poland
mobile phone: +48 504984038
phone: +48 42 6355737
fax: +48 42 6355744
e-mail: marcin.palusiak@chemia.uni.lodz.pl

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższych publikacji:

(P1) K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Palusiak, J.-A. Ma, M. Jasiński
*One-Pot Synthesis of 1-Aryl-3-trifluoromethylpyrazoles Using Nitrile Imines and Mercaptoacetaldehyde
As a Surrogate of Acetylene, Org. Lett., 2023, 25, 4462.*

polegał na wykonaniu analizy X-Ray kryształu tiadiazolu 6x wraz z rozwiązaniem struktury i
przygotowaniem danych numerycznych do publikacji.

prof. dr hab. Marcin Palusiak

Tianjin, March 12th, 2026

Prof. Jun-An Ma
Tianjin University
Tianjin, People's Republic of China
e-mail: majun_an68@tju.edu.cn

DECLARATION

To whom it may concern, herein I would like to declare, that my contribution to the below work pertains:

- [P1] K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, M. Palusiak, J.-A. Ma, M. Jasiński One-Pot Synthesis of 1-Aryl-3-trifluoromethylpyrazoles Using Nitrile Imines and Mercaptoacetaldehyde As a Surrogate of Acetylene, *Org. Lett.*, **2023**, 25, 4462.

Conceptual cooperation and cooperation in the preparation of the manuscript.



Sincerely,

.....

Łódź, 16.03.2026

Dr hab. n. med. Katarzyna Gach-Janczak, prof. uczelni
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Lekarski
Zakład Chemii Biomolekularnej
ul. Mazowiecka 6/8, 92-215 Łódź
e-mail: katarzyna.gach@umed.lodz.pl

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższych publikacji polegał na:

- (P3) K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, B. Olszewska, K. Gach-Janczak, M. Jasiński
Assembly of CF3-pyrazole-triazole hybrids through (3+3)-cycloaddition/ring contraction and click chemistry, *J. Org. Chem.*, **2026**, *91*, 3321.

polegał na wprowadzeniu poprawek do końcowej wersji manuskryptu



Dr hab. n. med. Katarzyna Gach-Janecka, prof. uczelni

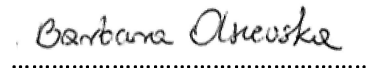
Barbara Olszewska
Uniwersytet Łódzki, Wydział Chemii
Katedra Chemii Organicznej i Stosowanej
ul. Tamka 12, 91-403 Łódź
e-mail: barbara.olszewska@edu.uni.lodz.pl

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższych publikacji polegał na:

- **(P3)** K. Świątek, G. Utecht-Jarzyńska, B. Olszewska, K. Gach-Janczak, M. Jasiński
Assembly of CF₃-pyrazole-triazole hybrids through (3+3)-cycloaddition/ring contraction and click chemistry, *J. Org. Chem.*, **2026**, *91*, 3321.

Współpracy nad optymalizacją reakcji syntezy azydków **5**, otrzymaniu azydku **5c**, współpracy nad optymalizacją reakcji syntezy hybryd pirazolo-triazoli **1**, synteza finalnych związków (**1ac**, **1ba**, **1bc**, **1be**, **1bf**, **1bl**, **1bp**, **1bs**, **1bw**)



Barbara Olszewska