



HAL
open science

**Etude de nouvelles méthodologies d'hétéroarylation
directe de liaison C-Het C-Br en série thiazolique :
application à la synthèse de coeurs thiazolypyridiniques
des thiopeptides de la série d**

Thibaut Martin

► **To cite this version:**

Thibaut Martin. Etude de nouvelles méthodologies d'hétéroarylation directe de liaison C-Het C-Br en série thiazolique : application à la synthèse de coeurs thiazolypyridiniques des thiopeptides de la série d. Autre. INSA de Rouen, 2010. Français. NNT : 2010ISAM0004 . tel-00577166

HAL Id: tel-00577166

<https://theses.hal.science/tel-00577166>

Submitted on 16 Mar 2011

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

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



ECOLE DOCTORALE NORMANDE DE CHIMIE

THESE

Présentée à

L'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN CHIMIE

Spécialité: Chimie Organique

par

Thibaut MARTIN

**Etude de nouvelles méthodologies d'hétéroarylation directe
pallado-catalysées de liaison C-H et C-Br en série thiazolique :
Application à la synthèse de cœurs thiazolypyridiniques
des thiopeptides antibiotiques de la série d**

Soutenu publiquement le 3 Mars 2010

Composition du Jury

- M. CIUFOLINI M. Professeur à l'Université British Columbia (Vancouver) – Rapporteur
M. ZHU J. Directeur de Recherche à l'ICSN (Gif sur Yvette) – Rapporteur
M. BAUDOIN O. Professeur à l'Université Lyon 1
M. DOUCET H. Directeur de Recherche à l'Université Rennes 1
M. MARSAIS F. Professeur à l'INSA de Rouen
M. HOARAU C. Maître de Conférences à l'Université de Rouen



Je remercie vivement Monsieur Marco Ciufolini, Professeur à l'Université British Columbia, Monsieur Jieping Zhu, Directeur de Recherche à l'ICSN, Monsieur Olivier Baudoin, Professeur à l'Université Lyon 1, ainsi que Monsieur Henri Doucet, Directeur de Recherche à l'Université Rennes 1, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail et l'honneur qu'ils me font en acceptant de le juger.

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie Organique Fine et Hétérocyclique (LCOFH) de l'UMR 6014, COBRA au sein de l'Institut de Recherche en Chimie Organique Fine (IRCOF).

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à Messieurs le Pr. Francis Marsais et le Dr. Vincent Levacher, successivement directeurs du laboratoire, pour m'avoir accueilli au sein de leur équipe et pour m'avoir permis de réaliser ces travaux de recherche.

Mes remerciements vont également à l'équipe enseignante et plus particulièrement aux chercheurs du laboratoire pour les nombreux conseils avisés et le soutien moral qu'ils m'ont apporté pendant ces années de recherche.

Je tiens à remercier le Professeur Francis Marsais, directeur de ma thèse, pour m'avoir permis d'effectuer ces travaux au sein de son équipe de recherche ainsi que pour son soutien.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude au Docteur Christophe Hoarau, co-directeur et encadrant de ma thèse, pour sa disponibilité, sa confiance, son enthousiasme, son soutien ainsi que pour toutes nos longues discussions, scientifiques et autres.

Je tiens à remercier mes nombreux collègues et amis du laboratoire pour leur gentillesse et la bonne humeur générale dégagée par cette équipe. Je remercie en particulier Cécile Verrier, pour m'avoir supporté et encouragé durant ces trois années.

Un grand merci à Joëlle Linard, Véronique Chassagne et Chritiane Dumont sans qui l'organisation du laboratoire ne serait pas la même.

Je tiens à associer à ces remerciements ma famille, pour m'avoir soutenu tout au long de mes études, et plus particulièrement Dominique et Agnès, pour tout ce qu'ils ont fait pour moi et ce qu'ils m'ont apporté.

Sommaire

Introduction générale	1
A. Les thiopeptides antibiotiques	9
♦ Origines et structure	9
♦ Biosynthèse des thiopeptides antibiotiques	12
♦ Propriétés biologiques des thiopeptides antibiotiques	20
B. Etude bibliographique des principales méthodes de synthèse des thiopeptides antibiotiques de la série d	18
<u>I. Méthodes de synthèse des dipeptides azoliques</u>	18
I.1. Cyclisation de précurseurs linéaires	18
I.2. Fonctionnalisation de dérivés azoliques par voie organométallique	23
I.3. Fonctionnalisation de dipeptides azoliques par voie organométallique	25
<u>II. Méthodes de synthèse des cœurs hétérocycliques pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la série d</u>	26
II.1. Préparation des cœurs hétérocycliques pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la série d par formation du noyau pyridinique	26
♦ Obtention des cœurs des thiopeptides antibiotiques de la série d par une réaction clé de cyclocondensation	26
♦ Obtention des cœurs des thiopeptides antibiotiques de la série d par une réaction clé de cycloaddition	30
II.2. Méthodes de synthèse des cœurs pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la série d par fonctionnalisation d'un précurseur pyridinique	32
C. Analyse bibliographique et projet de thèse	37
<u>I. Bilan et analyse bibliographique des méthodes de synthèse actuelles des thiopeptides antibiotiques de la série d</u>	37

<u>II. Projet de thèse</u>	38
<u>CHAPITRE 1 Etude de nouvelles méthodologies d'hétéroarylation directe pallado-catalysée des liaisons C-H et C-Br en séries thiazole-4-carboxylate et 2-cétothiazole</u>	41
A. Introduction : Bilan bibliographique des méthodes modernes de construction de motifs biaryliques par couplage croisé	42
B. Etude de l'arylation et de l'hétéroarylation directe en série thiazole-4-carboxylate	47
<u>I. Contexte de l'étude</u>	47
<u>II. Etude de l'arylation directe régiosélective en série thiazolique</u>	48
II.1. Arylation et hétéroarylation directe régiosélective du thiazole	48
II.2. Arylation et hétéroarylation directe en série thiazolique monosubstituée sur la position 2	52
<u>III. Etude de l'arylation et de l'hétéroarylation directe régiosélective en série thiazole-4-carboxylate</u>	54
III.1. Etude préliminaire de la phénylation directe régiosélective du thiazole-4-carboxylate de méthyle (1)	55
III.2. Etude préliminaire de la phénylation directe régiosélective du thiazole-4-carboxylate de <i>tert</i> -butyle (5)	57
III.3. Arylation directe régiosélective du thiazole-4-carboxylate de <i>tert</i> -butyle (5) avec une large gamme de partenaires aromatiques halogénés	58
III.4. Etude de l'hétéroarylation directe régiosélective du thiazole-4-carboxylate de <i>tert</i> -butyle (5) avec une large gamme d'hétéroaryles halogénés	60
<u>IV. Conclusion</u>	64
C. Evaluation des dérivés 4-bromo-2-cétothiazoles dans une séquence de borylation-couplage de Suzuki-Miyaura	66
<u>I. Contexte général de l'étude</u>	66

<u>II. Etude bibliographique des méthodes de borylation palladocatalysées d'(hétéro)aromatiques halogénés</u>	67
<u>III. Etude d'une nouvelle méthodologie d'hétéroarylation en série 4-bromo-2-cétothiazole selon un séquence borylation/couplage de Suzuki-Miyaura (BSC)</u>	75
III.1. Synthèse du 4-bromo-2-acétylthiazole (23) et du 4-bromo-2-propionylthiazole (24)	75
III.2. Etude préliminaire de borylation de 4-bromo-2-cétothiazoles (23) et (24)	75
III.3. Généralisation de la méthodologie d'hétéroarylation des 4-bromo-2-cétothiazoles	79
<u>IV. Conclusion et perspectives</u>	82
D. Conclusion et perspectives des méthodes d'hétéroarylation en série thiazolique développées	83
<u>CHAPITRE 2 Etude d'une nouvelle stratégie générale d'accès à plusieurs cœurs pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la série d par application des méthodologies d'hétéroarylation directe en série thiazole-4-carboxylate et 4-bromo-2-cétothiazoles</u>	89
A. Introduction : Développement d'une nouvelle stratégie générale d'accès à plusieurs cœurs azolyypyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la série d, les micrococcines et les amythiamicines	90
B. Etude d'une nouvelle stratégie d'accès aux cœurs pyridiniques de plusieurs familles de thiopeptides antibiotiques de la série d, les micrococcines et les amythiamicines et les GE2270	93
<u>I. Etude de l'accès aux intermédiaires communs 6-chloro-5-(4-carboxythiazolyl)-picolinate d'alkyles</u>	93
I.1. Etude de l'hétéroarylation directe du thiazole-4-carboxylate de tert-butyle 5 avec le 5-bromopicolinate de méthyle	93
I.2. Etude de l'accès aux intermédiaires clés 6-chloro-5-(4-carboxythiazolyl)-picolinate d'alkyles	95

<u>II. Etude de la construction des unités 4-carboxythiazolique et 4-carboxy-bis-thiazolique à partir de la fonction ester éthylique de l'intermédiaire 6-chloro-5-(4-carboxythiazolyl)-picolinate d'éthyle (56) par réaction de Hantzsch</u>	96
II.1. Introduction	96
II.2. Synthèse du 6-chloro-5-(4-carboxythiazolyl)-thiopicolinamide (58)	97
II.3. Synthèse de l' α -bromo-2-acétylthiazole-4-carboxylate d'éthyle (61)	97
II.3. Etude de la condensation de type Hantzsch du dérivé thioamide (58) avec le bromopyruvate d'éthyle et l' α -bromo-2-acétylthiazole-4-carboxylate d'éthyle (61) pour la construction des unités 4-carboxythiazolique et 4-carboxy-bis-thiazolique	99
<u>III. Etude du couplage de 2-cétothiazole avec les intermédiaire thiazolylchloropyridiniques : Accès au micrococcinate de <i>tert</i>-butyle éthyle, à un thio-analogue du sulfomycinamate et à un intermédiaire de synthèse clé d'accès aux cœurs de plusieurs familles de thiopeptides antibiotiques de la <i>série d</i></u>	100
<u>IV. Etude de l'accès aux cœurs des amythiamycines et des GE2270</u>	105
C. Conclusion	107
Conclusion générale	109
Partie Expérimentale	116
Annexes	163

Introduction générale

La découverte des antibiotiques¹ est souvent considérée comme la plus grande découverte de tout les temps dans le domaine de la santé. En effet, en permettant le traitement de maladie comme la tuberculose, la pneumonie, le choléra, la peste, le tétanos, la syphilis et bien d'autres, cette découverte a révolutionné la médecine et la démographie mondiale, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) estimant que l'accès aux antibiotiques permet d'augmenter l'espérance de vie de plus de dix ans.

Selon la définition donnée par Waksman en 1941, un antibiotique est une substance produite par un micro-organisme qui possède la propriété, à faible concentration, d'inhiber la croissance d'autres micro-organismes ou même de les éliminer. Les antibiotiques peuvent donc être divisés en deux types, les bactériostatiques qui empêchent la multiplication des bactéries ciblées et les bactéricides qui les éliminent.

Si la découverte des antibiotiques est le plus souvent attribuée à l'écossais Sir Alexander Fleming, celui-ci a bénéficié de certains précédents. Tout d'abord Koch qui avait découvert le rôle des bactéries dans les maladies infectieuses. Par la suite, Pasteur et Joubert avaient, dès 1877, observé un antagonisme entre certains champignons et certaines bactéries. De même, Duchesne avait remarqué en 1887 une interaction entre la bactérie *Escherichia Coli* et la moisissure *Penicillium Glaucum*. Ce n'est qu'en 1928 que Fleming découvrit par hasard ce qui allait devenir le premier antibiotique naturel, la pénicilline. De retour de vacances, il s'aperçut que les boîtes de Petri dans lesquelles il cultivait des bactéries de type

¹ a) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215. b) Drews, J. *Science*, **2000**, *287*, 1960.

staphylocoques, avaient été contaminées par des colonies de moisissures. Il s'agissait en fait d'une souche d'un champignon microscopique, *Penicillium Notatum*, qui était étudiée par son voisin de paille. Fleming observa que les staphylocoques ne s'étaient pas développés au voisinage des colonies de champignon et émit l'hypothèse que celui-ci sécrétait une substance, qu'il nommât pénicilline, capable d'inhiber le développement de la bactérie.

Il fallut néanmoins attendre 1940 pour que l'importance et les possibilités d'applications médicales de cette découverte ne soient comprises. En effet au cours de cette période, Howard Florey et Ernst Chain réussirent à isoler et à purifier la pénicilline. Les premiers essais chez la souris et l'homme se montrèrent très concluants et révélèrent l'absence de toxicité. Il restait néanmoins à résoudre le problème de la production de la pénicilline en grande quantité. Pour cela, Florey découvrit et utilisa aux Etats-Unis une nouvelle levure *Penicillium Chrysogenum* capable de produire deux cent fois plus de pénicilline que la souche de Fleming. En 1941, les laboratoires Pfizer résolurent définitivement le problème de la production en masse en mettant à profit leur grande expérience de la fermentation en cuve. Ainsi, la pénicilline devint un médicament indispensable en cette période de guerre mondiale face aux besoins de milliers de soldats blessés souffrant d'infections. Dès 1945, à la fin de la guerre, la pénicilline fut disponible dans la plupart des pharmacies des Etats-Unis et d'Europe, la même année Fleming, Florey et Chain reçurent le prix Nobel de médecine pour « la découverte de la pénicilline et de ses effets curatifs sur de nombreuses maladies infectieuses ». Bien que les sulfonamides, antibiotiques de synthèse dérivés des colorants, découverts dès 1932 par Domagk au sein des laboratoires Bayer, aient été les premiers utilisés, c'est l'avènement de la pénicilline lors de la Deuxième Guerre mondiale qui a véritablement lancé l'ère de la thérapie antibiotique. Par la suite, les programmes de recherche systématiques d'antibiotiques dans les bactéries et les champignons, provenant principalement du sol, se multiplièrent et permirent de nombreuses découvertes. Un exemple remarquable a été la découverte par Waksman en 1943 de la streptomycine, premier antibiotique permettant de traiter la tuberculose.

La classification actuelle des antibiotiques est basée sur leur mode d'action associé à un site d'action.² Les quatre principaux modes d'inhibition, décrit dans le **schéma 1**, sont l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne, de la membrane cytoplasmique, de la synthèse protéique au sein du ribosome et de la synthèse des acides nucléiques (ADN ou ARN). D'autres mécanismes d'action moins répandus ont également été identifiés.

² a) Projan, S. J. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2002**, 2, 513. b) Drews, J. *Science*, **2000**, 287, 1960. c) Von Nussbaum, F.; Brands, M.; Hinzen, B.; Weigand, S.; Häbich, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5072.

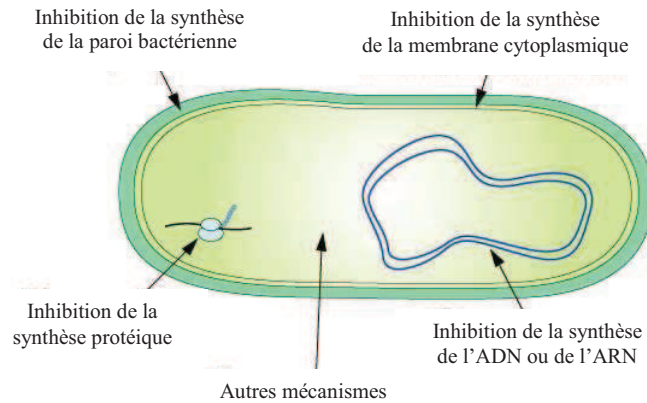


Schéma 1

De nombreuses familles d'antibiotiques, la plupart d'origine naturelle et d'une très grande variété structurale (**Schéma 2**), ont été découvertes et classées selon leurs sites d'actions entre 1940 et 1970, période communément appelée « l'âge d'or des antibiotiques » (**Tableau 1**).

Site d'action de l'antibiotique	Classe d'antibiotique	Origine	Premières utilisations	Exemple
Paroi bactérienne	Betalactamines	Naturelle	1941	Penicilline G
	Glycopeptides	Naturelle	1956	Vancomycine
	Fosfomycines	Naturelle	1969	Fosfomycine
Membrane cytoplasmique	Polymixines	Naturelle	1942	Colistine
	Lipopeptides	Naturelle	2003	Daptomycine
Ribosome	Aminoglycosides	Naturelle	1944	Streptomycine
	Phénicolés	Naturelle	1949	Chloramphenicol
	Tétracyclines	Naturelle	1950	Tétracycline
	Macrolides	Naturelle	1952	Erythromycine
	Lincosamides	Naturelle	1952	Lincomycine
	Streptogramines	Naturelle	1952	Virginiamycine
	Acide fusidique	Naturelle	1963	Acide fusidique
	Acides pseudomoniques	Naturelle	1985	Mupirocine
	Oxazolidinones	Synthétique	2000	Lynézolide
Pleuromutiline	Naturelle	2007	Retapamuline	
ADN/ARN	Novobiocines	Naturelle	1956	Novobiocine
	Ryfamycines	Naturelle	1957	Rifamycine
	Nitroimidazoles	Synthétique	1959	Tinidazole
	Quinolones	Synthétique	1962	Acide nalidixique
Autres : Synthèse de l'acide folique	Sulfonamides	Synthétique	1935	Sulfadiazine
	Diaminopyrimidines	Synthétique	1968	Trimethoprime

Tableau 1

On peut remarquer que le mode d'action de la grande majorité des familles d'antibiotiques concerne l'inhibition de la synthèse protéique par interaction avec le ribosome.

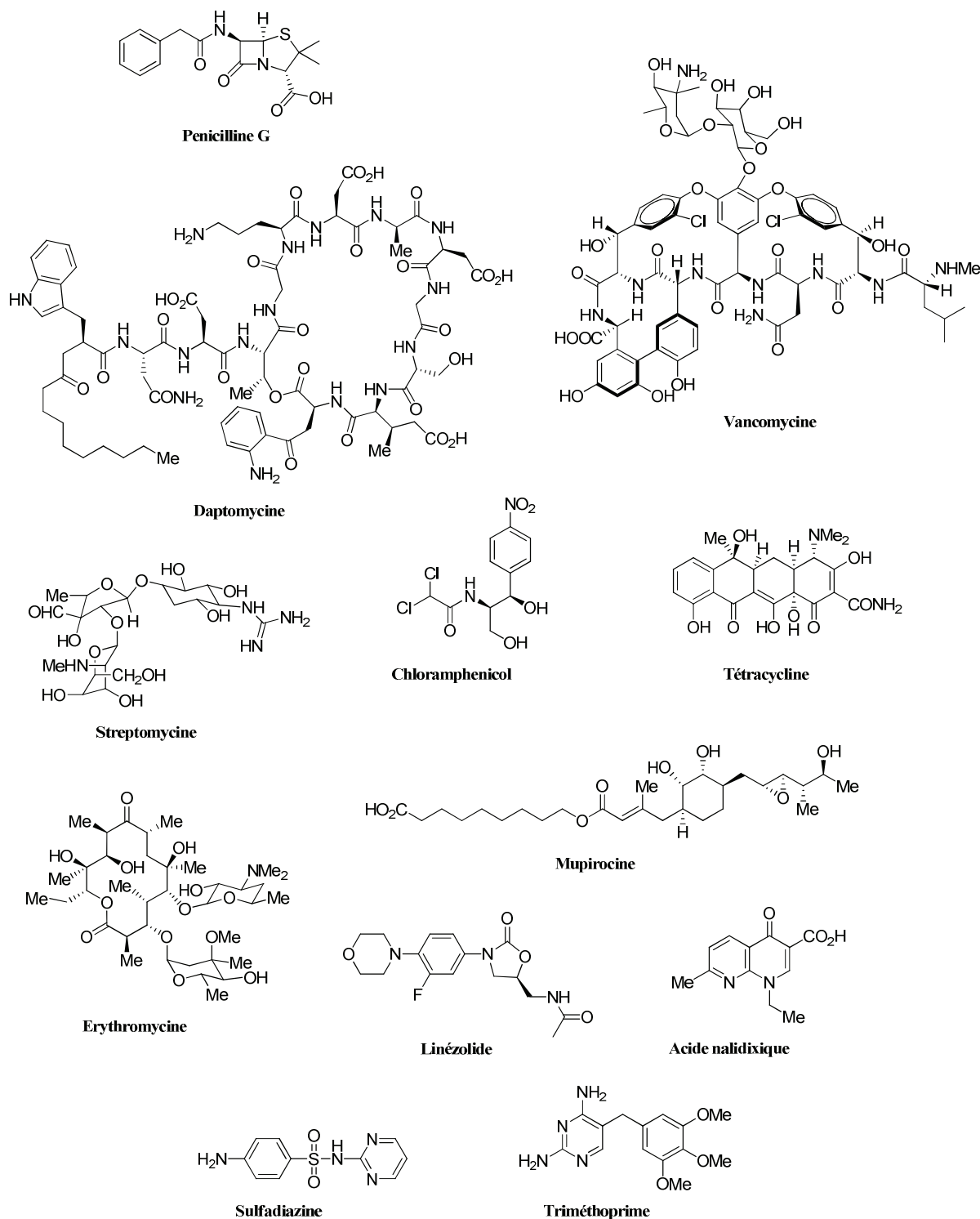


Schéma 2

En quelques années, les antibiotiques se sont imposés comme un pilier du monde moderne. Le milieu médical pensait même, au début des années 70, que le « péril infectieux » était définitivement écarté. Séduits à leur tour par les résultats spectaculaires en médecine humaine, les vétérinaires utilisèrent les antibiotiques et découvrirent une propriété inattendue de promoteur de croissance chez différentes espèces animales. L'agriculture s'emparât alors

des antibiotiques afin d'améliorer d'une part le rendement des élevages.³ D'autre part, l'épandage massif d'antibiotiques dans les champs a été réalisé afin de traiter ou prévenir les maladies des cultures. La surconsommation antibiotique humaine et agricole, cette dernière étant évaluée comme étant cent fois supérieure à la première, a ainsi déversé et continue de déverser dans l'environnement plusieurs milliers de tonnes d'antibiotiques chaque année. Toutes ces utilisations abusives des antibiotiques ont largement contribué à l'augmentation d'un phénomène que les premiers microbiologistes et le monde médical avaient pointé dès le début des années 1980, la résistance des bactéries aux antibiotiques.⁴ En effet, ce phénomène est naturellement présent chez les bactéries et les champignons pour assurer la conquête ou la défense de nouveaux milieux. La présence considérable d'antibiotiques dans l'environnement exerce ainsi une pression sur la sélection des bactéries, l'homme y participant, et une apparition croissante de résistance aux antibiotiques chez certaines d'entre elles devenue désormais très alarmante.

Plusieurs mécanismes de résistance sont désormais élucidés. Ces résistances sont de deux types, les résistances naturelles ou intrinsèques et les résistances acquises. Les premières sont présentes chez toutes les bactéries d'une même espèce et constituent d'ailleurs un critère d'identification. Il existe par exemple chez les bactéries dites à Gram négatif, par opposition aux bactéries à Gram positif, une membrane externe qui induit une résistance à plusieurs classes de molécules par imperméabilité. Ces résistances naturelles permettent de définir le phénotype sauvage de la bactérie. A l'inverse, les résistances acquises ne sont présentes que chez certaines souches de bactéries d'une même espèce, et peuvent avoir deux origines distinctes. La première est d'ordre mutationnelle, une mutation intervient sur le génome de la bactérie et entraîne la résistance à un antibiotique. Cette mutation sera transmise à la descendance, il s'agit alors d'un transfert vertical. La deuxième est issue d'un transfert horizontal de gènes, c'est-à-dire par acquisition d'une information génétique étrangère. Ce processus s'effectue au moyen d'éléments génétiques mobiles, les plasmides, qui sont des fragments d'ADN présents dans la bactérie distincts de l'ADN chromosomique. Les bactéries sont en effet capables de transmettre des plasmides à d'autres bactéries, y compris d'une espèce différente de la leur, le plus souvent par simple contact. Ces transferts horizontaux de gènes permettent aux bactéries de diversifier leur patrimoine génétique et d'acquérir de nouveaux modes de résistances. Ces résistances peuvent ne concerner qu'un antibiotique ou une classe d'antibiotique de structure commune, mais il apparaît depuis quelques années des

³ Dibner, J. J.; Richards, J.D. *Poult. Sci.* **2004**, *84*, 634.

⁴ a) Barker, K.F. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1999**, *48*, 109. b) Walsh, C. T.; Wright, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 391.

souches bactériennes multirésistantes capables de s'opposer à l'action d'antibiotiques de structures et de modes d'action très différents.⁵

Chacun des mécanismes de résistance s'appuie sur une des trois conditions nécessaires à l'efficacité de l'antibiotique, à savoir pénétrer dans la bactérie, garder son intégrité structurale (ne pas être modifié ou détruit), et interagir avec sa cible pour induire une activité antibiotique.

Afin de contrer la pénétration de l'antibiotique, les bactéries disposent de deux outils distincts pouvant être complémentaires. Le premier, qui ne concerne que les bactéries à Gram négatif, est l'imperméabilisation de la paroi bactérienne. En effet, la paroi comprend, chez ces bactéries, une membrane externe principalement constituée de lipopolysaccharides et de lipoprotéines, qui est relativement étanche aux substances externes et qui rend donc nécessaire la présence de systèmes de transport, appelés porines (**Schéma 3**). C'est l'altération du nombre, de la taille ou de la qualité des porines qui induit l'imperméabilisation et donc la résistance à l'antibiotique. Chez les bactéries à Gram positif, il n'existe pas de membrane externe, la paroi bactérienne est constituée quasi exclusivement du peptidoglycane qui est relativement perméable à la plupart des antibiotiques.

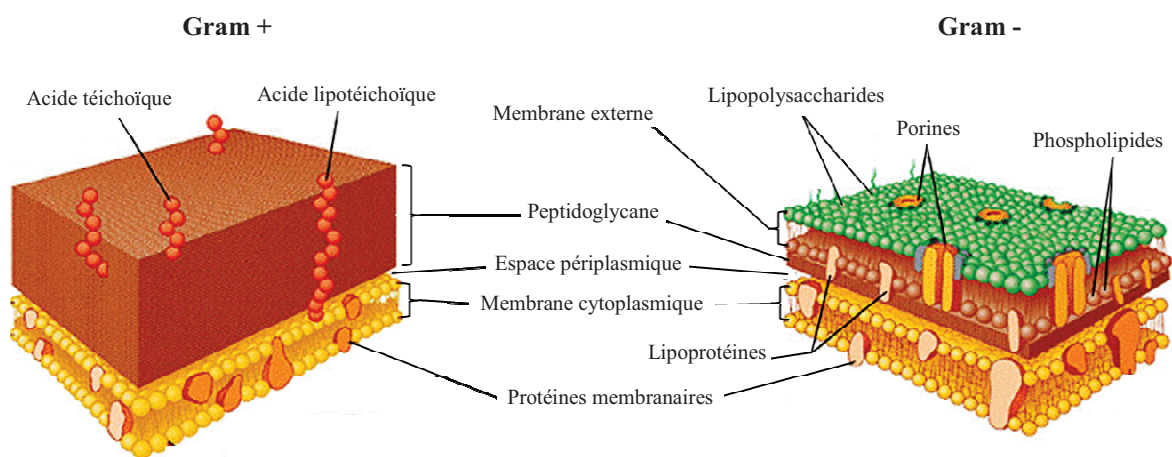


Schéma 3

Le second outil est l'utilisation de pompes d'efflux,⁶ présentes chez toutes les bactéries, à Gram positif comme à Gram négatif. Les pompes d'efflux sont des transporteurs membranaires capables de réaliser le transport actif de certaines molécules vers l'extérieur de la bactérie, diminuant ainsi la concentration intracellulaire de l'antibiotique. Ces deux phénomènes, imperméabilisation et présence de pompes d'efflux, utilisés séparément ou

⁵ Walsh, F. M.; Amyes, S.G.B. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2004**, *7*, 439.

⁶ Cattoir, V. *Path. Biol.* **2004**, *52*, 607.

combinés, ont pour effet une augmentation de la CMI (concentration minimale inhibitrice) de l'antibiotique utilisé et entraîne ainsi la résistance à celui-ci.

Le second mécanisme de résistance, mieux connu à ce jour, consiste en la production d'enzymes capables de modifier ou de métaboliser l'antibiotique. L'exemple le plus commun est sans aucun doute celui des β -lactamases, dont plus de 200 types ont été décrits, qui ont la capacité de cliver le cycle β -lactame des pénicillines et autres antibiotiques de la même classe (céphalosporines, carbapénèmes et monobactames). Les enzymes peuvent aussi modifier l'antibiotique, le rendant ainsi inactif. C'est le cas par exemple des aminoglycosides, qui sont modifiés par acétylation, adénylation ou phosphorylation.⁷ Toutes ces différentes enzymes peuvent être excrétées dans le milieu extracellulaire, comme les β -lactamases présentes chez les bactéries à Gram positif, ou avoir une action intracellulaire, au sein de l'espace périplasmique chez les bactéries à Gram négatif. Leur production peut se faire de façon continue afin de maintenir une concentration constante, ou encore être induite par la présence de l'antibiotique. Les antibiotiques varient dans ce cas au niveau de leur pouvoir d'induction et de leur sensibilité à l'enzyme. Un antibiotique qui induit une faible production de l'enzyme mais qui y est très sensible n'aura pas ou peu d'activité, à l'inverse, un antibiotique qui possède un fort pouvoir d'induction mais qui est peu sensible à l'hydrolyse conservera son activité.

Le dernier mécanisme de résistance repose sur l'altération de l'interaction entre l'antibiotique et sa cible. Dans ce cas, trois mécanismes peuvent être mis en œuvre par la bactérie pour atteindre cet objectif. Le premier est la modification de la cible au niveau du site de fixation de l'antibiotique. Pour que ce processus soit efficace, il faut que la modification entraîne une baisse d'affinité de la cible vis-à-vis de l'antibiotique, tout en préservant sa fonction initiale. C'est le cas par exemple de la méthylation de certains nucléotides de l'ARN ribosomal qui entraîne une résistance aux antibiotiques de type MLS (macrolides, lincosamides, streptogramines), et ce sans perturber la synthèse protéique de la bactérie. Le deuxième mécanisme est la production d'un analogue de la cible ajoutée à celle de la cible efficace. Cet analogue est toujours efficace pour assurer la fonction d'origine mais il possède une affinité pour l'antibiotique réduite voire nulle. Enfin, le dernier mécanisme est la surexpression de la

⁷ Shaw, K.J.; Rather, P.N.; Hare, R.S.; Miller, G.H. *Microbiol. Rev.* **1993**, *57*, 138.

cible⁸ de l'antibiotique entraînant une augmentation de la CMI afin de lier l'excès de cible présent dans la bactérie.

Ces mécanismes de résistances et leurs conséquences sont connus depuis de nombreuses années et la réponse de l'industrie pharmaceutique a été la production de nombreux analogues structuraux des grandes classes d'antibiotiques connues. Ainsi, une quinzaine d'antibiotiques originaux ont été modifiés en centaines d'analogues possédant une activité accrue contre les souches résistantes à ces antibiotiques originaux. Par exemple, les céphalosporines de 2^{ème} et 3^{ème} génération possèdent une certaine activité vis-à-vis des souches bactériennes résistantes aux céphalosporines de 1^{ère} génération par action de céphalosporinases. Le problème posé aujourd'hui est l'émergence, particulièrement en milieu hospitalier,⁸ de souches bactériennes multirésistantes capables de s'opposer à l'action de nombreux antibiotiques voir même à plusieurs classes d'antibiotiques. Ces bactéries, tel les SARM (*Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline), les ERV (*Enterococcus Faecium* et *Faecalis* résistants à la vancomycine) ou encore les BLSE (entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu), posent un réel problème de santé publique mondiale. De plus les maladies infectieuses restent la seconde cause de mortalité dans le monde et la troisième dans les pays industriellement et économiquement développés.⁹ Malgré ce constat, le nombre de molécules antibiotiques mises sur le marché depuis trente ans s'est considérablement réduit. On dénombre seulement trois nouvelles classes d'antibiotiques depuis le milieu des années quatre-vingt. En effet, la plupart des grandes compagnies pharmaceutiques ont réduit, sous-traité voire totalement stoppé leur programme de recherche concernant le traitement des maladies infectieuses causées par les bactéries.¹⁰ A titre d'exemple, sur les 550 médicaments en cours de développement en 2005, seulement six était des antibiotiques.¹¹ Ce changement de priorité d'une grande part de l'industrie pharmaceutique s'explique par plusieurs raisons d'ordre médical, scientifique, et commercial qui font que ce secteur investi aujourd'hui beaucoup plus dans la recherche de nouveaux traitements anti-lipidiques, neuroleptiques ou régulant le rythme cardiaque, par exemple, que dans celle de nouveaux agents anti-infectieux. La lourdeur des procédures de mise sur le marché, le coût croissant des tests précliniques dans le domaine des antibiotiques, la très courte durée d'un traitement antibiotique comparée à d'autres, font partie de ces raisons qui ont rendu le marché des antibiotiques moins attractif. Depuis quelques années, une grande partie de l'effort de recherche industriel dans ce domaine

⁸ Chopra, I. J. *Antimicrob. Chemother.* **1998**, 41, 584.

⁹ Nathan, C. *Nature*, **2004**, 431, 899.

¹⁰ Projan, S. J.; *Curr. Opin. Microbiol.* **2003**, 6, 427.

¹¹ Overbye, K.M.; Barrett, J. F. *Drug Discov. Today* **2005**, 10, 45.

est supporté par des sociétés de biotechnologies¹² mais celles-ci restent centrées sur des pathologies très spécifiques, des niches qui ne pourront pas apporter une solution stable au problème de l'augmentation des résistances aux antibiotiques.

Il apparaît clair que l'homme a largement contribué, par l'utilisation massive et abusive d'antibiotiques, à l'émergence de souches bactériennes multirésistantes. Désormais, l'identification et le développement de nouveaux antibiotiques possédant des modes d'actions originaux est une urgence afin de conserver un arsenal thérapeutique performant permettant de faire face à ces nouvelles pathologies et pour mieux appréhender et contrer les mécanismes de résistances des bactéries. Dans ce contexte plusieurs familles de molécules sont actuellement très étudiées dont les thiopeptides antibiotiques qui, comme nous allons le voir, suscitent actuellement un très fort regain d'intérêt.

A. Les thiopeptides antibiotiques

◆ Origines et structure

Les thiopeptides antibiotiques¹³ sont des métabolites secondaires produits par des bactéries de l'ordre des Actinomycètes, le plus souvent du genre *Streptomyces*. Le premier représentant, la micrococcine, a été isolé en 1948 à Oxford d'une souche de champignon *Micrococcus*. Actuellement, plus de 90 molécules réparties en 32 familles ont été recensées, les deux plus anciennes étant les micrococcines ou le thiostrepton, isolé en 1954 d'une souche de *Streptomyces azureus* ; les plus récentes, étant les philipymicines ou les thiomuracines isolées respectivement par les laboratoires Merck¹⁴ et Novartis.¹⁵ D'un point de vue structurel, ces molécules appartiennent à la famille des cyclopeptides azoliques qui sont des peptides cycliques modifiés, c'est-à-dire au sein desquels des transformations enzymatiques ont conduit à la condensation de certaines unités sérine, thréonine ou cystéine, avec la fonction amide suivante formant ainsi des cycles oxazole(ine) ou thiazole(ine). La particularité des thiopeptides antibiotiques au sein de cette famille réside dans l'interruption de la chaîne peptidique modifiée par une structure hétérocyclique centrale plus complexe, appelée le cœur

¹² Barrett, J. F. *Curr. Opin. Microbiol.* **2005**, *8*, 498.

¹³ a) Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Merritt, E. A.; Xiong, X. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 685. b) Hughes, R. A.; Moody, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7930.

¹⁴ Zhang, C.; Occi, J.; Masarekar, P.; Barrett, J. F.; Zink, D. L.; Smith, S.; Onishi, R.; Ha, S.; Salazar, O.; Genilloud, O.; Basilio, A.; Vicente, F.; Gill, C.; Hickey, E. J.; Dorso, K.; Motyl, M.; Singh S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12102.

¹⁵ Morris, R. P.; Leeds, J. A.; Naegeli, H. U.; Oberer, L.; Memmert, K.; Weber, E.; LaMarche, M. J.; Parker, C. N.; Burrer, N.; Esterow, S.; Hein, A. E.; Schmitt, E. K.; Krastel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5946.

hétérocyclique. Ces cœurs hétérocycliques sont principalement composés d'un noyau central pyridinique à divers degré d'oxydation, tri- ou tétra-substitués notamment par des noyaux thiazole et oxazole mais également par des fonctions amides simples (**Schéma 4**).

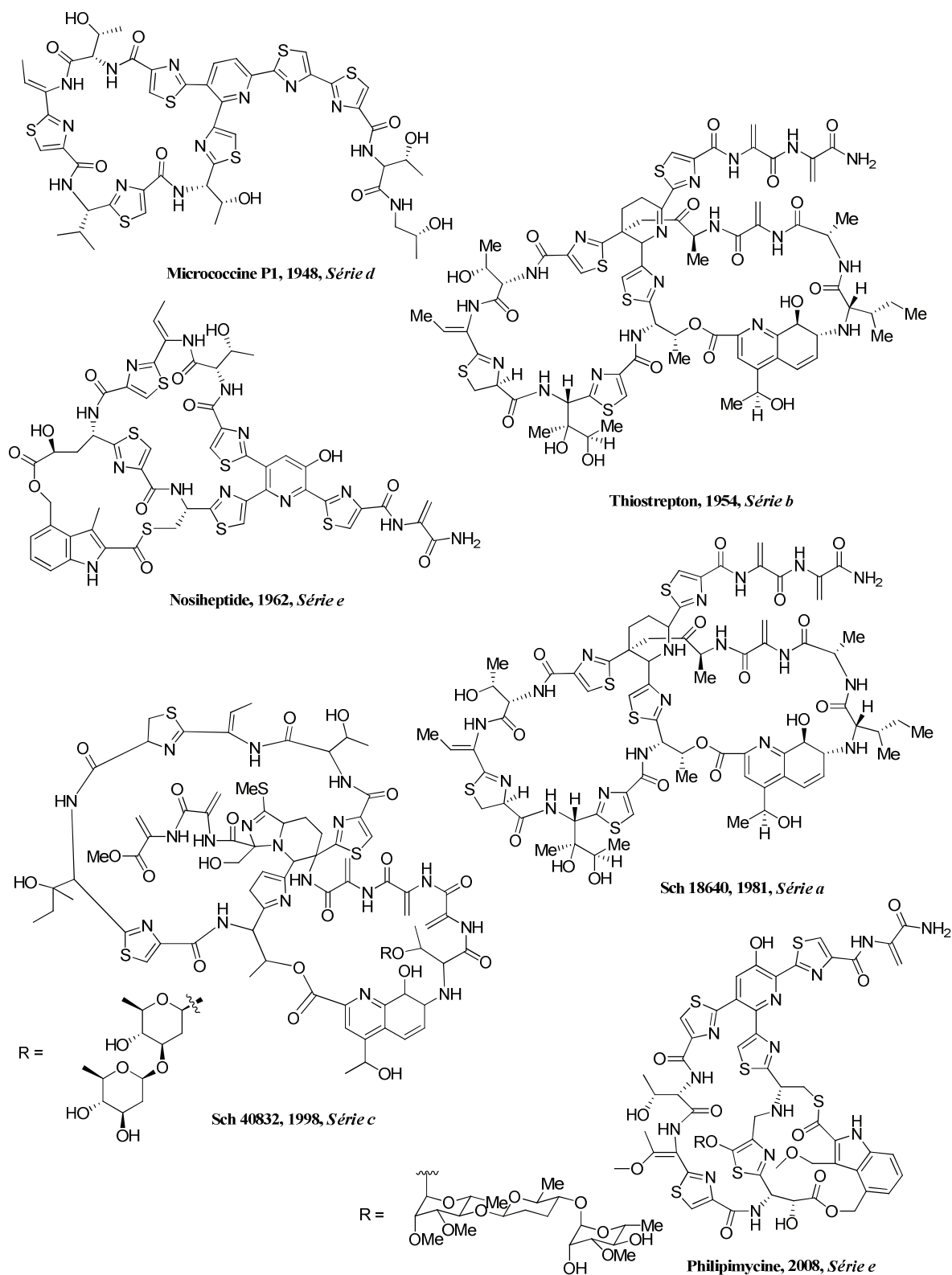


Schéma 4

Les équipes de Hensens¹⁶ puis de Bagley^{13a} ont d'ailleurs proposé de classer ces différentes familles, qui ont parfois été isolées du même organisme, selon le degré d'oxydation de l'unité centrale azotée. Ainsi les 32 familles sont réparties au sein de 5 séries. Le **tableau 2** rassemble les différentes familles de thiopeptides antibiotiques dans les différentes séries en précisant l'unité centrale choisie pour le classement.

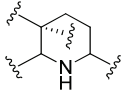
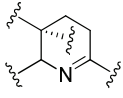
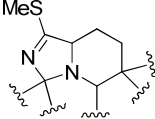
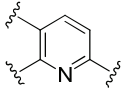
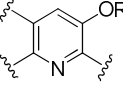
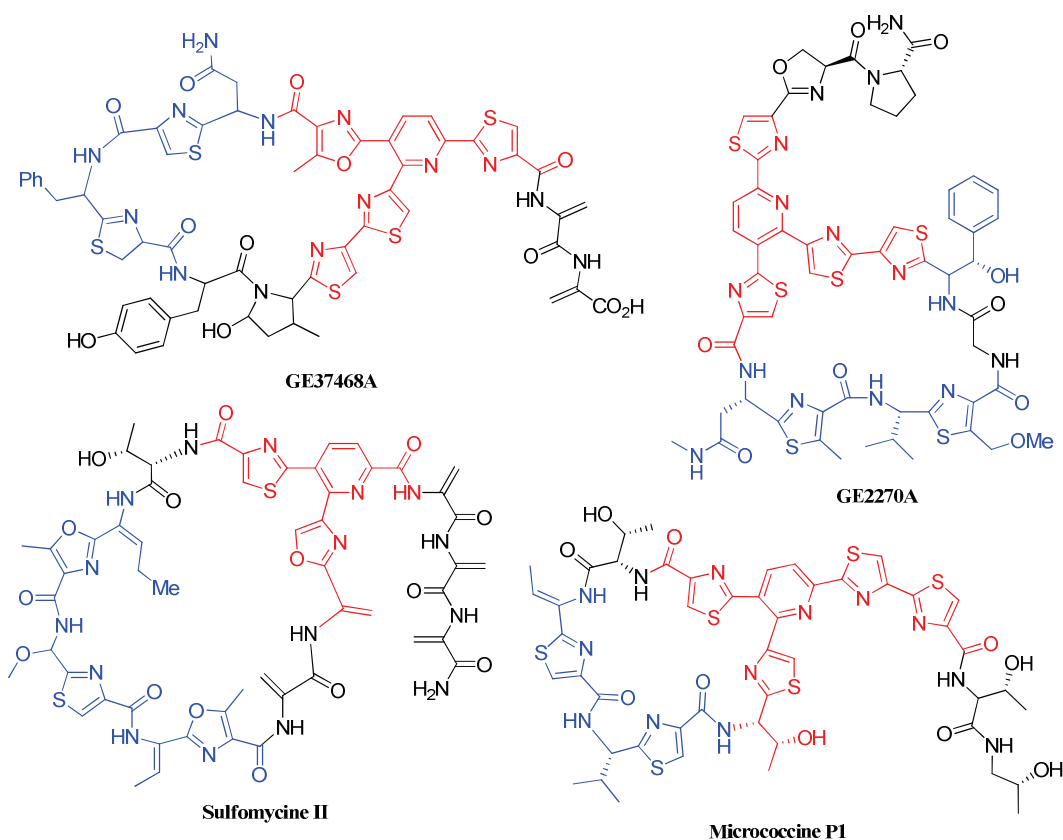
Série a		Sch18640, Thiopeptides a.
Série b		Thiostrepton, Siomycines, Thiopeptides b.
Série c		Sch40832.
Série d		A10255, Amythiamicines, Berninamycines, Cyclothiazomycines, GE2270, GE37468, Geninthiocines, Methylsulfomycines, Micrococcines, Promoinducines, Promothiocines, QN3323, Radamycines, Sulfomycines, Thioactines, Thiocillines, Thiomuracines, Thiotipines, Thioxamycines, YM-266183-4.
Série e		Glycothiohexide α , MJ347-81F4, Nonathiacines, Nosiheptide, Philipimycines, S-54832, Thiazomycines.

Tableau 2

De façon générale, la *série d*, qui a fait l'objet de notre étude, comporte le plus grand nombre de représentants. Les chaînes peptidiques modifiées en unités dipeptidiques azoliques, principalement thiazoliques, sont dans ce cas connectées à un cœur azolypyridinique trisubstitué en positions 2, 3 et 6. Les quatre exemples sélectionnés dans le schéma 5 révèlent les quatre principaux cœurs hétérocycliques communs à la grande majorité des représentants de la *série d*.

¹⁶ Henses, O, D.; Albers-Schönberg, G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *39*, 3649.



◆ Biosynthèse des thiopeptides antibiotiques

D'un point de vue biosynthétique, les thiopeptides antibiotiques sont des polypeptides dont les acides aminés sont les briques élémentaires. Ceci a été montré par des expériences d'incorporation d'acides aminés marqués par des éléments tels que le ^{13}C , le ^{14}C , le deutérium ou le tritium, à des cultures de bactéries productrices de thiopeptides antibiotiques.¹⁷ Ce procédé de marquage a finalement montré que l'intégralité des composants des thiopeptides antibiotiques avait pour origine des acides aminés, aussi bien la partie peptidique modifiée que le cœur hétérocyclique. Ainsi, la sérine est l'acide aminé central pour la synthèse des thiopeptides antibiotiques. En effet, chez les bactéries la cystéine est synthétisée à partir de la sérine par acétylation du groupement hydroxyle à l'aide du co-facteur acétylcoenzyme A suivi de la substitution du groupement acétate par un ion sulfure. Ces deux acides aminés fondamentaux, sérine et cystéine, sont ensuite impliqués dans la biosynthèse des unités

¹⁷ a) Favret, M. E.; Paschal, J. W.; Elzey, T. K.; Boeck, L. D. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1499. b) Mocek, U.; Knaggs, A. R.; Tsuchiya, R.; Nguyen, T.; Beale, J. M.; Floss, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7557. c) Mocek, U.; Zeng, Z.; O'Hagan, D.; Zhou, P.; Fan, L.-D. G.; Beale, J. M.; Floss, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7992. d) Lau, R. C. M.; Rinehart, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7606. e) Fate, G. D.; Benner, C. P.; Grode, S. H.; Gilbertson, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11363. f) De Pietro, M. T.; Marazzi, A.; Sosio, M.; Donadio, S.; Lancini, G. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 1066. g) Singh, S. B.; Herath, K.; Yu, N. X.; Walker, A. A.; Connors, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6265.

azoliques présentée dans le **schéma 6**. Ainsi, la condensation du thiol de la cystéine ou de l'alcool de la sérine sur le groupement carbonyle de la liaison amide adjacente suivie de l'élimination d'une molécule d'eau conduit à la formation d'une unité dipeptidique thiazolinique ou oxazolinique. Une étape supplémentaire d'oxydation conduit aux unités dipeptidiques thiazolique ou oxazolinique.

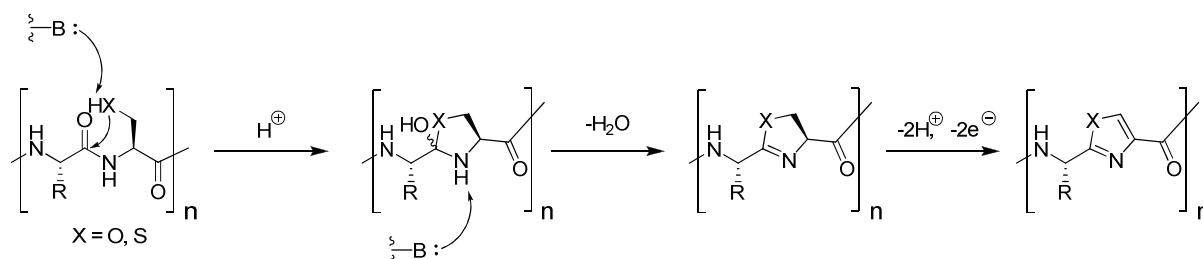


Schéma 6

Les résidus dehydro-alanines, également souvent présents dans la chaîne peptidique des thiopeptides antibiotiques, sont obtenus par élimination d'une molécule d'eau à partir de la sérine. La réduction consécutive de la double liaison permet en outre la formation d'une unité alanine (**Schéma 7**).

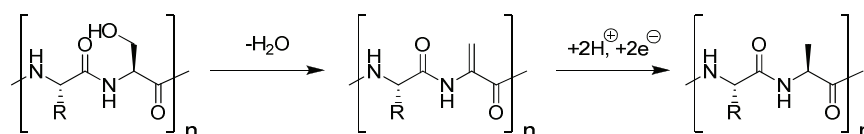
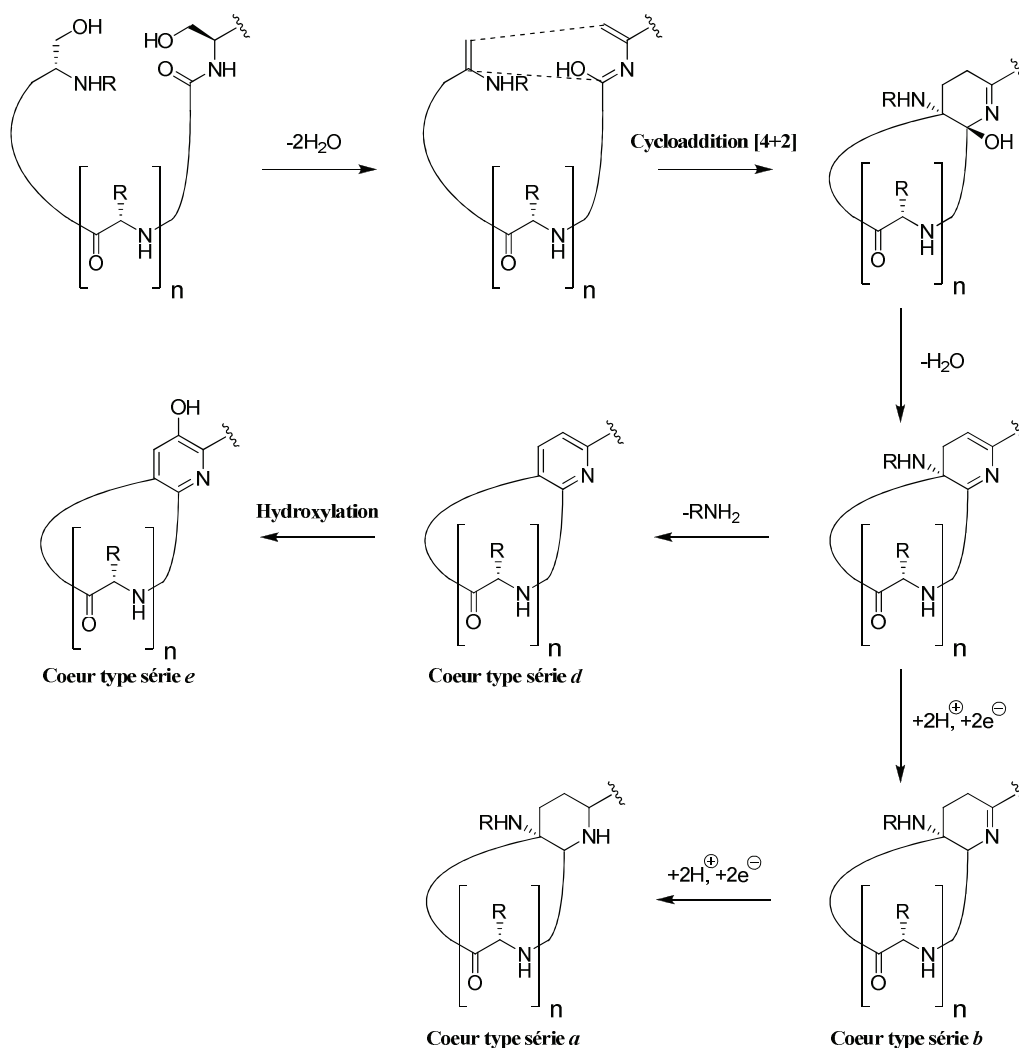


Schéma 7

Concernant le cœur hétérocyclique central, il provient de la condensation de deux résidus dehydro-alanines selon un processus complexe souvent représenté comme une cycloaddition. Ce mécanisme a été suggéré dès 1978 par Bycroft et Gowland lors de la détermination des structures des micrococines P1 et P2.¹⁸ A la suite de cette étape, l'élimination d'une molécule d'eau conduit à une 3-aminodehydropyridine, qui constitue un précurseur commun à l'ensemble des cœurs des séries *a*, *b*, *d* et *e* (**Schéma 8**). En effet, une première réduction de ce précurseur permet d'accéder au cœur de la série *b* et une seconde au cœur de la série *a*, tandis qu'une réaction de désamination permet la formation de la pyridine caractéristique du cœur de la série *d*. Enfin, une étape d'hydroxylation de la pyridine en position 5 conduit au cœur de la série *e*.

¹⁸ Bycroft, B. W.; Gowland, M. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 256.



S'il ne fait désormais aucun doute que les acides aminés sont les seuls éléments structuraux des thiopeptides antibiotiques, la machinerie cellulaire de biosynthèse n'a été élucidée que très récemment.¹⁹ En effet de façon générale chez les bactéries, la biosynthèse de produits naturels peptidiques complexes s'effectue selon deux voies principales. La première voie repose sur la synthèse d'un précurseur peptidique linéaire, par traduction d'un ARNm encodé dans le génome de la bactérie, réalisée au sein du ribosome, qui est suivie de modifications enzymatiques post-traductionnelles. La seconde voie repose sur l'action de synthétases ou NRPS (non ribosomal peptide synthétases), complexes enzymatiques possédant à la fois la matrice de l'information et la machinerie biosynthétique nécessaire à la synthèse des produits naturels peptidiques. Ces rôles étant joués respectivement par l'ARNm et les ribosomes dans la voie classique. Les produits naturels peptidiques issus de cette seconde voie sont souvent d'une plus grande complexité que ceux issus de la voie classique, mais les résultats récents concernant les thiopeptides antibiotiques constituent un contre exemple éloquent. En effet,

¹⁹ Arndt, H-D.; Schoof, S.; Lu, J-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6770.

contrairement à ce qui était envisagé jusqu'alors,^{17b} quatre équipes de recherche ont montré très récemment et quasi simultanément que les thiopeptides antibiotiques provenaient uniquement de peptides linéaires encodés génétiquement et synthétisés par les ribosomes, subissant par la suite un nombre de modifications post-traductionnelles encore jamais mis en évidence.^{15,20}

◆ Propriétés biologiques des thiopeptides antibiotiques

Les thiopeptides antibiotiques possèdent une forte activité antibiotique contre les bactéries à Gram positif, et quelque fois également une activité antiparasitaire, comme par exemple contre *Plasmodium falciparum*,²¹ le parasite responsable de la malaria, ou encore une activité anticancéreuse.²² Concernant l'activité antibiotique, elle consiste en l'inhibition de l'élongation de la chaîne peptidique lors de la synthèse protéique bactérienne, essentiellement chez les bactéries à Gram positif, selon deux mécanismes distincts (**Schéma 9**). Le site d'action de certains thiopeptides antibiotiques, tels que la micrococcine P1 ou le thiostrepton, est localisé au sein de la sous-unité 50S du ribosome. L'agrandissement de cette zone présenté dans le schéma 9 détaille la structure de la sous-unité 50S principalement constituée des ARN ribosomaux 23S et 5S et de protéines ribosomales dont les protéines L10, L11 et L12. Ces thiopeptides antibiotiques ont la propriété de s'insérer spécifiquement entre l'ARN ribosomal 23S et la protéine de jonction L11, dénaturant ainsi la sous-unité 50S qui devient inopérante pour la translocation opérée par le facteur d'élongation G (EF-G).²³ Le second site d'action des thiopeptides antibiotiques tels que le GE2270A et le GE37468A par exemple, est totalement différent. Ces derniers provoquent l'interruption ou le ralentissement de la chaîne complexe d'élongation de la synthèse protéique. En particulier, les thiopeptides antibiotiques se lient au facteur d'élongation Tu (EF-TU) empêchant l'interaction de celui-ci avec le complexe acide aminé ARNt qui permet la fixation de l'acide aminé au sein du ribosome.²⁴ Ces deux mécanismes originaux, qui n'ont jusqu'alors jamais été utilisés en thérapie

²⁰ a) Wieland Brown, L. C.; Acker, M. G.; Clardy, J.; Walsh, C. T.; Fischbach, M. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 2549. b) Kelly, W. L.; Pan, L.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4327. c) Liao, R.; Duan, L.; Lei, C.; Pan, H.; Ding, Y.; Zhang, Q.; Chen, D.; Shen, B.; Yu, Y.; Liu, W. *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 141.

²¹ Rogers, M. J.; Cundliffe, E.; McCutchan, T. F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 715.

²² K. Jonghee, PCT Int. Appl. WO 2002066046, **2002**.

²³ a) Lentzen, G.; Klinck, R.; Matassova, N.; Aboul-ela, F.; Murchie, A. I. *Chem Biol.* **2003**, *10*, 769. b) Porse, B. T.; Cundliffe, E.; Garrett, R. A. *J. Mol. Biol.* **1999**, *287*, 33. c) Porse, B. T.; Leviev, I.; Mankin, A. S.; Garrett, R. A. *J. Mol. Biol.* **1998**, *276*, 391. d) Harms, J. M.; Wilson, D. N.; Schluenzen, F.; Connell, S. R.; Stachelhaus, T.; Zaborowska, Z.; Spahn, C. M. T.; Fucini, P. *Mol. Cell.* **2008**, *30*, 26.

²⁴ a) Anborgh, P. H.; Parmeggiani, A. *EMBO J.* **1991**, *10*, 779. b) Heffron, S. E.; Jurnak, F. *Biochemistry* **2000**, *39*, 37.

antibiotique humaine, confèrent aux thiopeptides antibiotiques une activité contre certaines souches bactériennes multirésistantes comme les SARM ou les ERV.

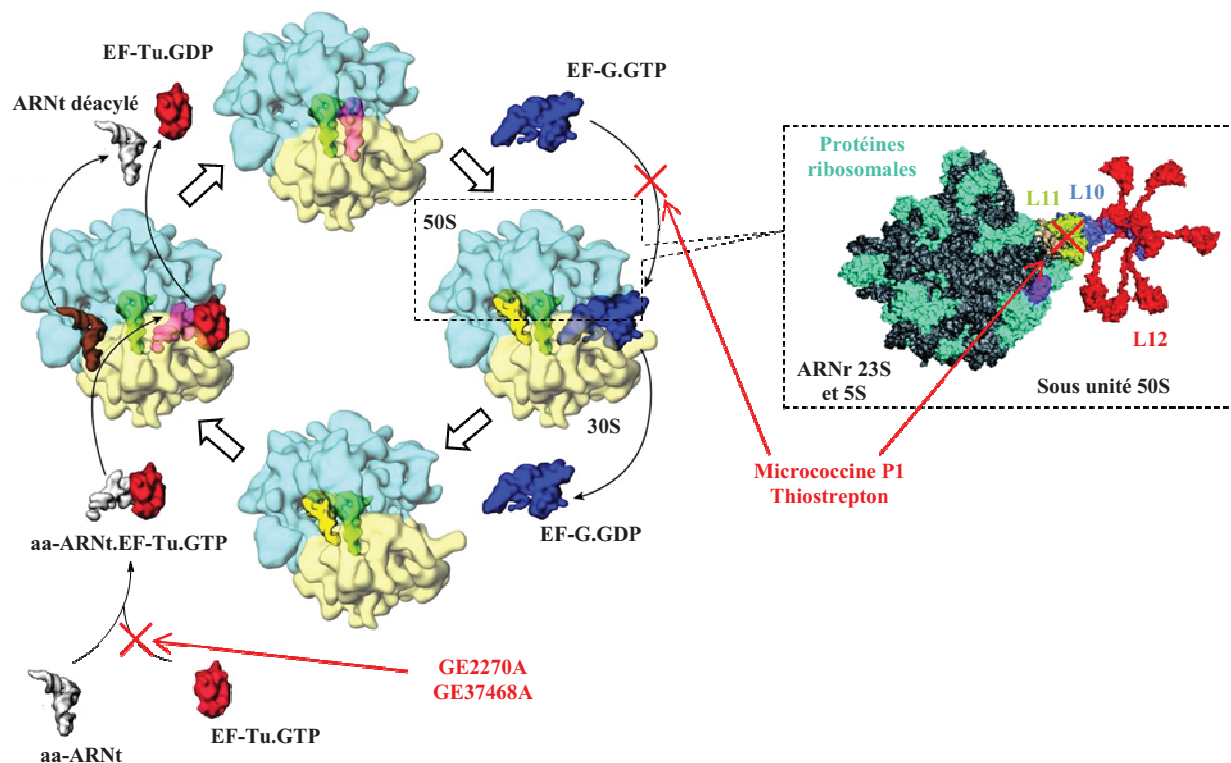


Schéma 9

En définitive, de par leurs mécanismes d'action originaux, encore non exploités en thérapie antibiotique humaine et leur faible propension à sélectionner les bactéries résistantes,¹⁵ les thiopeptides antibiotiques, bien qu'étant connus depuis plus de 50 ans, suscitent actuellement un fort regain d'intérêt de la part de la communauté scientifique dans le cadre de la recherche urgente de nouvelles thérapies antibiotiques et sont placés dans la liste actuelle des futurs antibiotiques.²⁵ Les études pharmacologiques les plus avancées, effectuées par des sociétés telles que Merck, Novartis ou encore Bristol-Myers Squibb, ont révélé que la contrainte principale à leur développement pharmacologique réside dans leur faible solubilité en milieu physiologique. Ainsi, les efforts sont actuellement axés sur l'amélioration des propriétés physicochimiques et pharmacologiques de ces molécules et ce selon trois approches complémentaires :

- La première approche est basée sur la découverte et l'isolation de nouveaux thiopeptides antibiotiques à partir d'organismes producteurs. Cette approche a conduit à l'isolation récente des nocathiacines, des philipymicines ou encore des

²⁵ Butler, M. S.; Buss, A. D. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 919.

thiomuracines dont certains possèdent des propriétés physicochimiques accrues du fait de la présence d'une partie glycosidique ou aminoglycosidique.^{14,15} Parallèlement, des travaux d'hémisynthèse ont été entrepris comme par exemple une étude récente concernant l'incorporation sur la nocathiacine I de substituants polaires, ioniques ou partiellement ionisables, tels que des sucres, des phosphates, des amines ou des ammoniums, des acides carboxyliques ou sulfoniques dans le but d'améliorer la solubilité en milieu physiologique.²⁶ Si les résultats *in vivo* ont montré une activité antibactérienne réduite d'une grande majorité des analogues par rapport au produit naturel, deux candidats portant des groupements phosphates ont cependant montré une excellente activité associée à une solubilité dans l'eau accrue qui pourrait permettre leur utilisation comme pro-drogue.

- La seconde approche est en relation avec les avancées très récentes sur la connaissance de la biosynthèse des thiopeptides antibiotiques¹⁹ qui ouvrent une nouvelle perspective très prometteuse de préparation rapide d'analogues par le biais du génie génétique. Ainsi, l'équipe de Walsh a très récemment utilisé cette technologie pour produire 65 analogues des thiocillines à partir de souches de *Bacillus cereus* dans lesquelles des mutations ont été introduites de manière ciblée. Cette étude a permis de déterminer les premières bases des relations structure-activité dans cette série.²⁷
- Parallèlement à ces deux approches biologiques, l'approche synthétique apparaît comme indispensable pour plusieurs raisons. La première est d'ordre structural. En effet, la synthèse totale permet une caractérisation très précise des molécules. Ainsi, à titre d'exemple, les dernières controverses dans la structure de la micrococine P1, pourtant isolée pour la première fois il y a plus de 60 ans, ont été très récemment complètement levées par l'équipe de Ciufolini.²⁸ L'approche synthétique, et notamment le développement de nouvelles voies de synthèse innovantes et pratiques, apparaît comme l'approche la plus viable pour introduire une large diversité fonctionnelle au sein du squelette de ces molécules afin d'étudier les relations structure-activité et de produire de nombreux analogues permettant de moduler les propriétés physicochimiques et pharmacologiques.

²⁶ Regueiro-Ren, A.; Naidu, B. N.; Zheng, X.; Hudyma, T. W.; Connolly, T. P.; Matiskella, J. D.; Zhang, Y.; Kim, O. K.; Sorenson, M. E.; Pucci, M.; Clark, J.; Bronson, J. J.; Ueda, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 171.

²⁷ Acker, M. G.; Bowers, A. A.; Walsh, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17563.

²⁸ Lefranc, D.; Ciufolini, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4198.

Ce travail de thèse s'inscrit dans ce programme scientifique de développement pharmacologique des thiopeptides antibiotiques et notamment dans le troisième volet de développement de nouvelles approches synthétiques. En particulier sur la base d'une solide expertise de notre laboratoire dans le développement de méthodologies de fonctionnalisation hétérocyclique par voie organométallique, les efforts ont été centrés sur l'élaboration de nouvelles méthodologies de fonctionnalisation en série thiazolique pour un accès rapide et efficace aux unités constitutives les plus complexes des thiopeptides antibiotiques de la série *d*, les cœurs di- ou triazolylpyridiniques.

Afin de situer cette étude dans un contexte général de recherche de nouvelles voies d'accès aux cœurs des thiopeptides antibiotiques de la *série d*, nous allons présenter dans un premier temps les différentes méthodes de synthèse actuelles des thiopeptides antibiotiques avant d'exposer ensuite plus en détails la nouvelle stratégie générale d'accès à un ou plusieurs cœurs hétérocycliques des thiopeptides antibiotiques de la *série d* que nous avons envisagée.

B. Etude bibliographique des principales méthodes de synthèse des thiopeptides antibiotiques de la *série d*

I. Méthodes de synthèse des dipeptides azoliques

L'examen de la littérature révèle que deux approches synthétiques distinctes sont principalement utilisées pour accéder aux unités dipeptidique azoliques. La première, la plus utilisée, consiste en la formation du cycle azolique à partir de précurseurs linéaires. La deuxième approche, bien moins développée, repose sur la fonctionnalisation d'un dérivé azolique par voie organométallique.

I.1. Cyclisation de précurseurs linéaires

Trois voies de synthèse principales ont été largement utilisées dans la cadre de la synthèse des thiopeptides antibiotiques.

La voie biomimétique, la plus couramment employée, consiste en la synthèse préalable d'un dipeptide comprenant un résidu sérine, thréonine ou cystéine protégé, le plus souvent sous forme d'ester, et un autre acide aminé *N*-protégé. La cyclodéshydratation de ce dipeptide permet l'accès au cycle azolinique qui est finalement oxydé en cycle azolique. (**Schéma 10**).

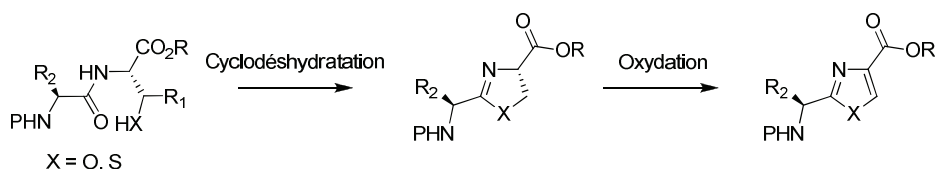


Schéma 10

De nombreux systèmes ont été proposés pour provoquer l'étape de cyclodéshydratation, les plus communs étant le DAST (trifluorure de diéthylaminosulfure) ou le réactif de Burgess. Récemment, Ishihara *et al.* ont proposé l'emploi de différents complexes du molybdène VI utilisés en quantité catalytique pour réaliser cette opération.²⁹ De même, la seconde étape d'oxydation du cycle azolinique peut être obtenue par l'utilisation de nombreux systèmes oxydants tels que le dioxyde de manganèse (MnO₂) ou de nickel (NiO₂), le dibromure de cuivre (CuBr₂) ou encore le bromotrichlorométhane (BrCCl₃) associés au DBU. Cette voie de synthèse est principalement utilisée pour accéder aux dipeptides azoliques dérivés d'acides aminés naturels dans le cadre de la synthèse des thiopeptides antibiotiques. A titre d'exemple, l'équipe de Shin a ainsi réalisé selon ce principe réactionnel la synthèse d'un fragment oxazolique des berninamycines.³⁰ (Schéma 11).

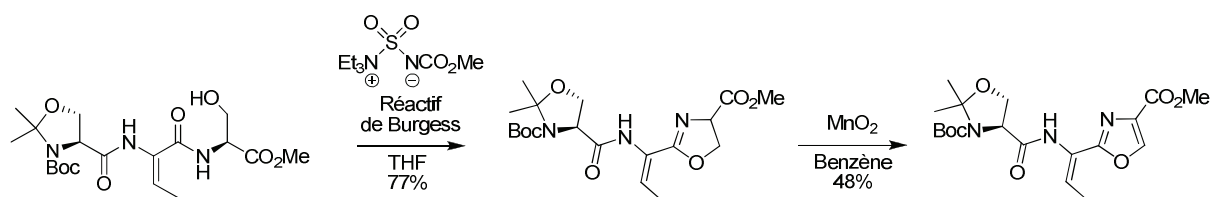


Schéma 11

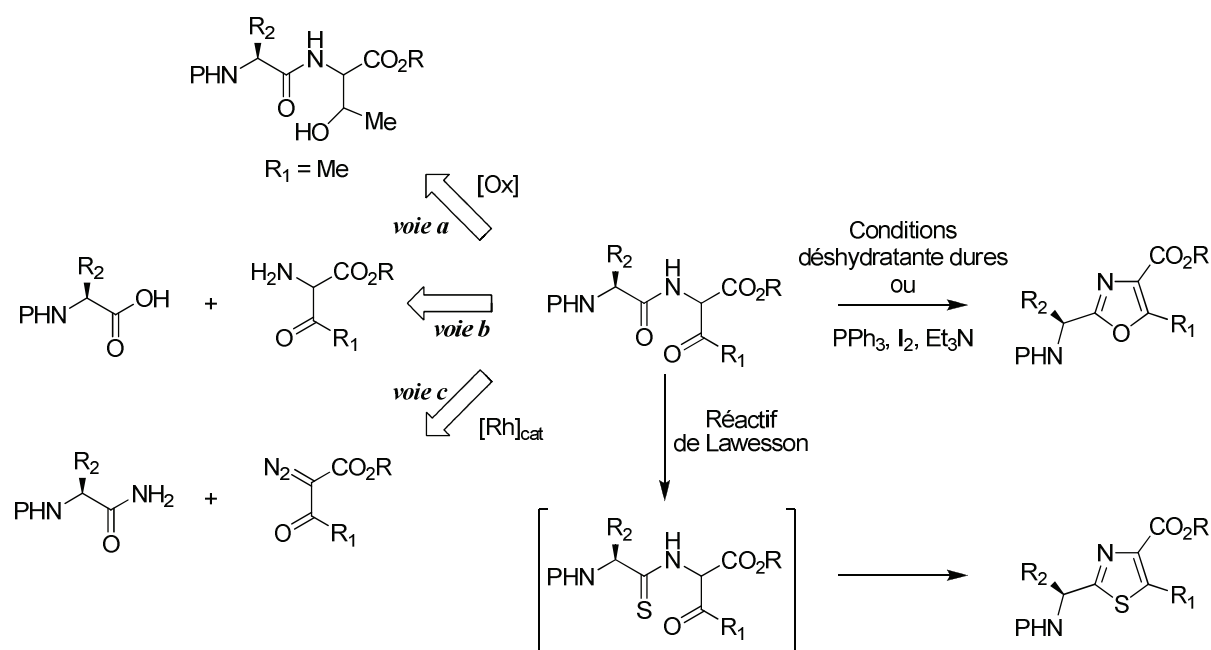
La seconde méthode d'accès aux dipeptides azoliques repose sur la cyclodéshydratation d'un intermédiaire β-cétoamide ou β-cétothioamide qui conduit directement au cycle oxazole ou thiazole (Schéma 12). Le β-cétothioamide est préparé par traitement au réactif de Lawesson d'un β-cétoamide. Ce β-cétoamide peut être obtenu selon trois voies de synthèse différentes. La première méthode repose sur l'oxydation de la fonction alcool de la thréonine au sein d'un dipeptide (*voie a*). Notons que cette séquence réactionnelle est équivalente à une séquence biosynthétique inversée. La méthode la plus utilisée entre dans le cadre de la synthèse générale du noyau oxazole de Robinson-Gabriel,³¹ qui consiste en l'acylation d'un α-amino-β-cétoester (*voie b*). La troisième voie, développée par Moody, repose sur l'insertion d'un intermédiaire métallo-carbénique généré de façon catalytique par mise en contact d'un

²⁹ Sakakura, A.; Kondo, R.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1971. Sakakura, A.; Kondo, R.; Umemura, S.; Ishihara, K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2102.

³⁰ Shin, C.; Nakamura, Y.; Okumura, K. *Chem. Lett.* **1993**, 1405.

³¹ a) Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1909**, 95, 2167. b) Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1910**, *43*, 134. c) Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1910**, *43*, 1283.

diazopyruvate et de tétraacétate de rhodium, dans la liaison N-H de la fonction amide d'un acide aminé préalablement amidifié (voie c).³² La fermeture du système β-cétothioamide en cycle thiazolique est spontanée après le traitement au réactif de Lawesson. Par contre, la cyclisation du système β-cétoamide nécessite l'emploi d'agents d'activation durs tels que SOCl₂, H₂SO₄, ou le POCl₃. Néanmoins, l'équipe de Wipf a proposé en 1993 des conditions expérimentales plus douces, pour réaliser cette opération, basées sur l'emploi de triphénylphosphine et de diiode en milieu basique³³ qui sont désormais privilégiées dans le cadre de la synthèse des thiopeptides antibiotiques. Il faut noter que cette seconde méthode d'accès aux dipeptides azoliques via la préparation d'un système β-cétoamide est une méthode de choix particulièrement adaptée à la synthèse de dipeptides azoliques substitués en position 5 mais ne permet pas l'accès aux dipeptides azoliques non substitués.



A titre d'exemple, Moody et son équipe ont réalisé la synthèse expéditive d'un dipeptide oxazolique et d'un dipeptide thiazolique tout deux méthylés en position 5 présents respectivement dans la promothiocine A³⁴ et l'amythiamicine D³⁵ (Schéma 13).

³² Bagley, M. C.; Buck, R. T.; Hind, S. L.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 591.

³³ Wipf, P.; Miller, C. P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3604.

³⁴ Bagley, M. C.; Bashford, K. E.; Hesketh, C. L.; Moody, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3301.

³⁵ a) Hugues, R. A.; Thompson, S. P.; Alcaraz, L.; Moody, C. J. *Chem. Commun.* **2004**, 946. b) Hugues, R. A.; Thompson, S. P.; Alcaraz, L.; Moody, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15644.

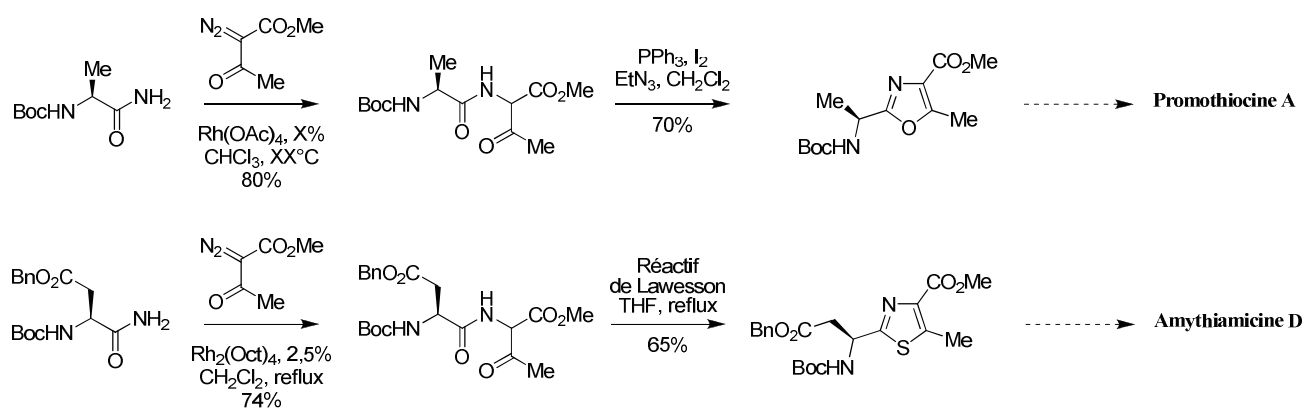


Schéma 13

La troisième méthode d'accès aux dipeptidiques azoliques repose sur une réaction de condensation d'un dérivé α -halocarbonylé avec un thioamide ou un amide, appelée respectivement synthèse de Hantzsch de thiazole et cyclisation de Blümein-Lewy, cette dernière méthode étant bien moins répandue. Cependant, la méthode de Hantzsch qui nécessite la simple mise en contact du thioamide avec du bromopyruvate d'éthyle, dans l'éthanol, libère un équivalent d'acide bromhydrique qui entraîne la racémisation du centre asymétrique en α de la position 2 du cycle thiazolique, ce qui rend cette méthode inappropriée pour la synthèse de dipeptides thiazoliques (Schéma 14).

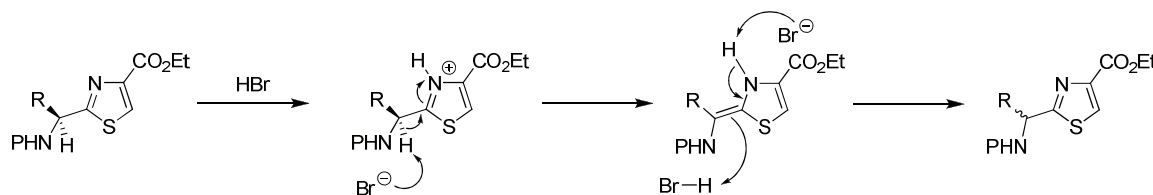


Schéma 14

En conséquence, plusieurs équipes ont entrepris d'apporter des modifications à la synthèse de Hantzsch qui permettent l'accès aux dipeptides thiazoliques énantiopurs. Holzapfel proposa tout d'abord en 1990 une première mise en contact en milieu basique à 0°C conduisant à la formation d'une hydroxythiazoline qui est ensuite déshydratée par traitement à l'anhydride trifluoroacétique et de 2,6-lutidine.³⁶ L'emploi de cette séquence réactionnelle a permis la préparation de plusieurs dipeptides thiazoliques avec une grande pureté énantiomérique (Schéma 15).

³⁶ Bredenkamp, M. W.; Holzapfel, C. W.; van Zyl, W. J. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2235.

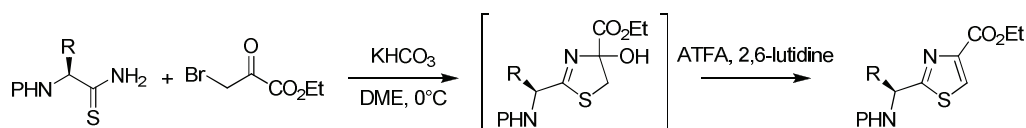


Schéma 15

Meyers proposa ensuite une modification de la séquence précédente qui consiste à abaisser la température (-40°C à -20°C) et à isoler l'hydroxythiazoline intermédiaire pour une meilleure préservation du centre asymétrique.³⁷ L'équipe de Moody a ainsi utilisé ces conditions pour la préparation d'un dipeptide thiazolique dans le cadre de la synthèse de la promothiocine A (Schéma 16).³⁴

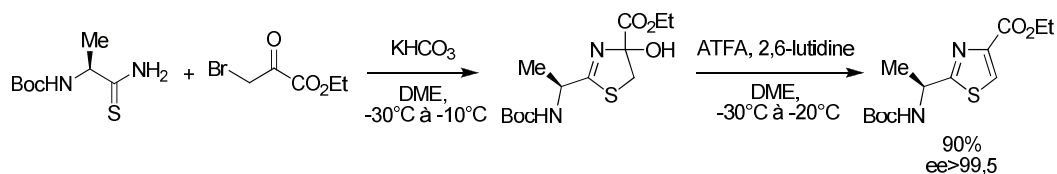


Schéma 16

Toutefois, bien que largement utilisée dans le cadre de la synthèse de produits naturels thiazoliques, Pattenden *et al.* ont mis l'accent sur le manque d'efficacité de la méthode de Meyers pour la préparation de dipeptides azoliques à plus grande échelle.³⁸ Pour contourner cet inconvénient, Nicolaou a proposé, au cours de la synthèse totale du thiostrepton, une nouvelle modification.³⁹ Elle repose sur une première étape de condensation réalisée à température ambiante en présence d'hydrogénocarbonate de sodium suivi d'une seconde étape de déshydratation, réalisée à 0°C en présence de pyridine et de triéthylamine, préférées à la 2,6-lutidine (Schéma 17).

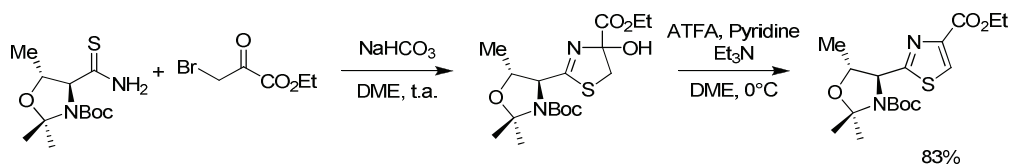


Schéma 17

L'équipe de Bagley a très récemment mis à l'épreuve les différentes méthodes proposées pour la synthèse d'un dipeptide thiazolique contenant un résidu valine présentée dans le schéma 18.⁴⁰ Ainsi, afin de palier les mauvais rendements obtenus dans les conditions de Holzapfel et Meyers ainsi que l'excès énantiomérique modeste obtenu avec la méthode de Nicolaou, qui

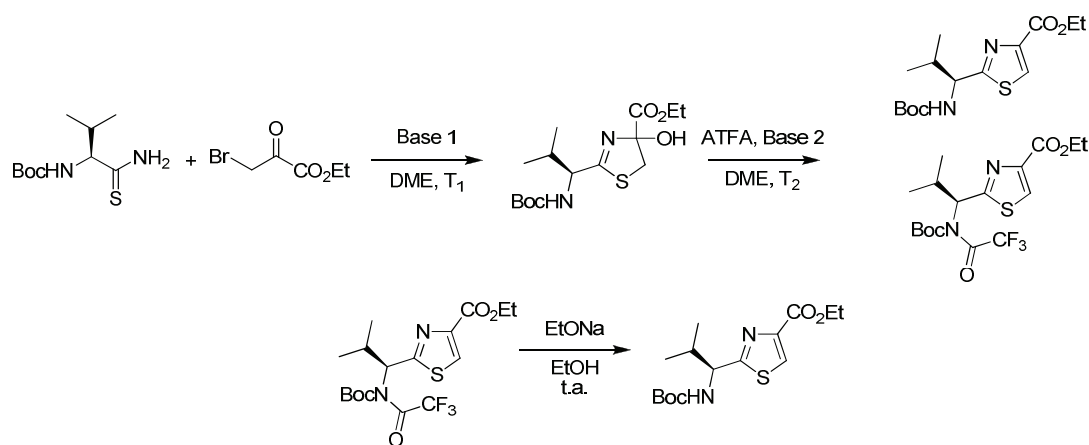
³⁷ Aguilar, E.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2473.

³⁸ Boden, C. D. J.; Pattenden, G.; Ye, Tao *Synlett*, **1995**, 417.

³⁹ a) Nicolaou, K. C.; Safina, B. S.; Zak, M.; Lee, S. H.; Nevalainen, M.; Bella, M.; Estrada, A. A.; Funke, C.; Zécri, F. J.; Bulat, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11159. b) Nicolaou, K. C.; Zak, M.; Safina, B. S.; Estrada, A. A.; Lee, S. H.; Nevalainen, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11176.

⁴⁰ Merritt, E. A.; Bagley, M. C. *Synthesis*, **2007**, 22, 3535.

provoque de surcroît la trifluoroacétylation de l'amine et donc une étape de déprotection supplémentaire, Bagley propose une nouvelle adaptation, un ajustement de la température à -18°C lors de la première étape et l'emploi de 2,6-lutidine à la même température dans la seconde, qui permettent l'obtention du dipeptide thiazolique avec de très bons rendements et excès énantiomériques. A noter cependant, que tout comme la méthode de Nicolaou, la fonction amine est trifluoroacétylé rendant nécessaire un traitement à l'éthylate de sodium.



Entrée	Méthode	Qté de thioamide (g)	T ₁ (°C)	Base 1	T ₂ (°C)	Base 2	Rdt (%)	ee (%)
1	Holzapfel	0,05	0	KHCO ₃	0	2,6-lutidine	33	>98
2	Meyers	0,22	-40 à -20	KHCO ₃	-40 à -20	2,6-lutidine	9	>98
3	Meyers	1,0	-40 à -20	KHCO ₃	-40 à -20	2,6-lutidine	59	88
4	Nicolaou	0,3	t.a.	NaHCO ₃	0	Pyridine, Et ₃ N	85 ^a	88 ^b
5	Bagley	0,68	-18	KHCO ₃	-18	2,6-lutidine	97 ^a	>98 ^b

^a Seul le produit trifluoroacétylé est obtenu. ^b ee mesuré après l'étape de solvolysse du produit trifluoroacétylé.

Schéma 18

I.2. Fonctionnalisation de dérivés azoliques par voie organométallique

Concernant la fonctionnalisation de dérivés azoliques par voie organométallique, aucune méthode générale stéréosélective de préparation de dipeptides azoliques n'a été proposée dans la littérature. En fait, nous n'avons recensé que trois exemples de synthèse de dipeptides thiazoliques basés sur l'emploi d'intermédiaires organométalliques.

Les deux premiers exemples proposés par Moody⁴¹ et Bach⁴² consistent en deux réactions d'aminométhylation stéréocontrôlées de la position 2 de deux précurseurs thiazoliques 2-

⁴¹ Larigo, A. S. résultats non publiés.

bromo-4-styrénylthiazole et 2,4-dibromothiazole suivi de l'aménagement fonctionnel en fonction ester de la position 4. Les étapes clés d'aminométhylations asymétriques reposent dans le premier cas sur l'addition nucléophile stéréosélective d'un dérivé lithié en position 2 sur une oximine chirale et dans le second cas sur une séquence d'addition nucléophile du grignard issu de l'échange brome-magnésium régiosélectif du 2,4-dibromothiazole sur un précurseur α -alkoxynitrile chiral, suivie immédiatement de la réduction de l'imine intermédiaire, qui est stéréocontrôlée par le centre asymétrique en α (**Schéma 19**). Toutefois, cette seconde méthode offre un excès diastéréoisomérique plus modeste.

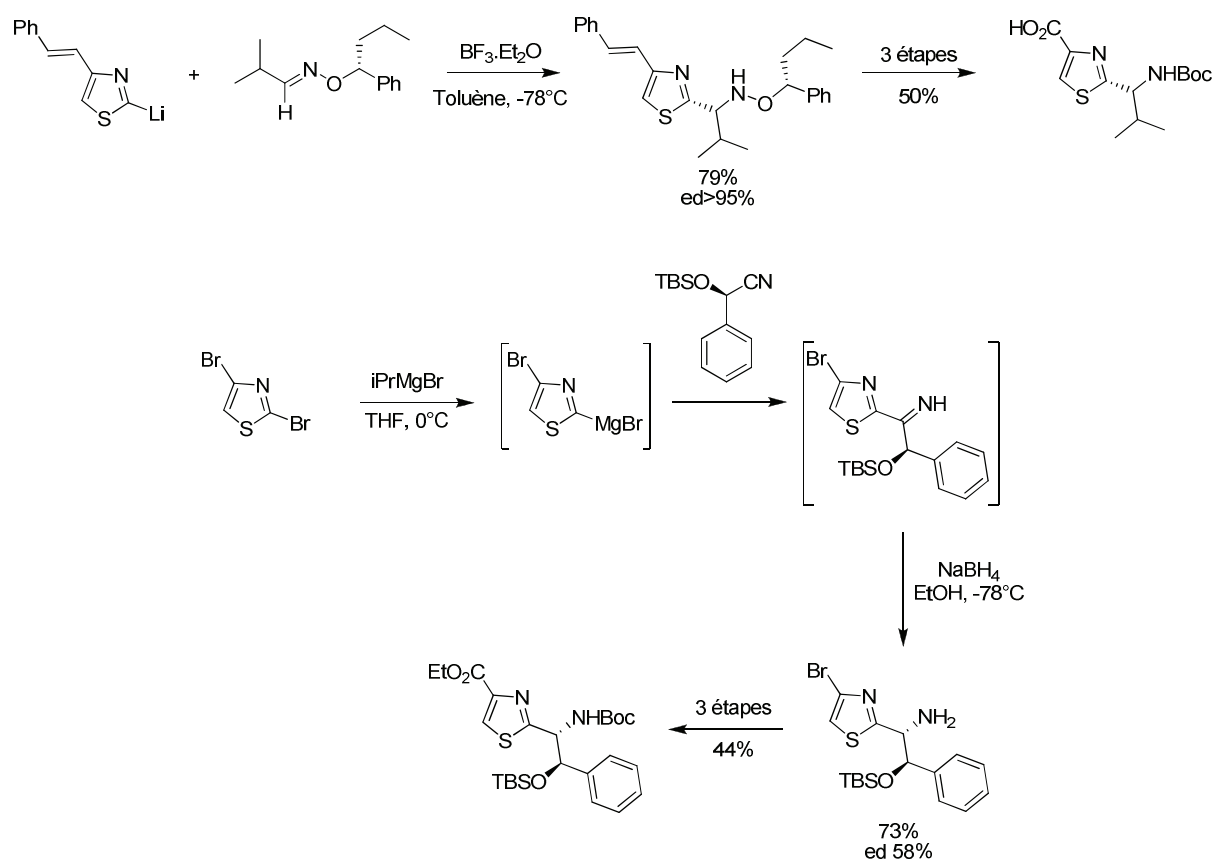


Schéma 19

Le troisième exemple, proposé par Hashimoto, Nakata *et al.* consiste en une stratégie inverse d'addition du chlorure de butèn-2-yl zinc sur une 4-carboxythiazol-2-ylsulfinylimine selon la méthodologie d'Ellman.⁴³ Cette stratégie remarquable, développée au cours de la synthèse

⁴² a) Spieß, A.; Heckmann, G.; Bach, T. *Synlett* **2004**, 131. b) Delgado, O.; Heckmann, G.; Müller, H. M.; Bach, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4599.

⁴³ Cogan, D. A.; Liu, G.; Ellman, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883.

totale de la siomycine A,⁴⁴ conduit directement à un dipeptide thiazolique non naturel *N*-protégé avec un contrôle total de la diastéréosélectivité (**Schéma 20**).

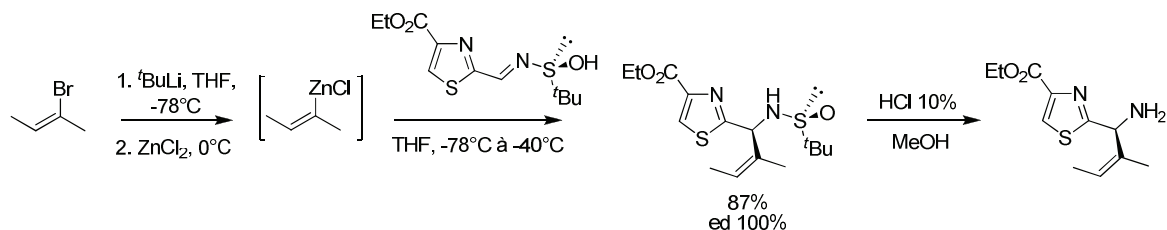


Schéma 20

Une approche similaire a récemment été utilisée par l'équipe de Sunazuka et Ōmura lors de la synthèse totale de la bottromycine A₂.⁴⁵

I.3. Fonctionnalisation de dipeptides azoliques par voie organométallique

Une première technique de fonctionnalisation de dipeptides thiazoliques a été proposée par l'équipe de Taunton en 2005.⁴⁶ Elle repose sur la lithiation de la position 5 par l'emploi de diisopropylamide de lithium (LDA) suivie de la réaction avec un électrophile. Si les auteurs ont d'abord évalué cette méthodologie sur un dipeptide thiazolique portant une proline protégée sous forme de groupement Boc (*i.e.* une amine tertiaire), ils ont par la suite démontré que celle-ci était aussi efficace à partir de l'alanine protégée par le groupement trityle laissant un proton acide sur l'atome d'azote (*i.e.* une amine secondaire) (**Schéma 21**).

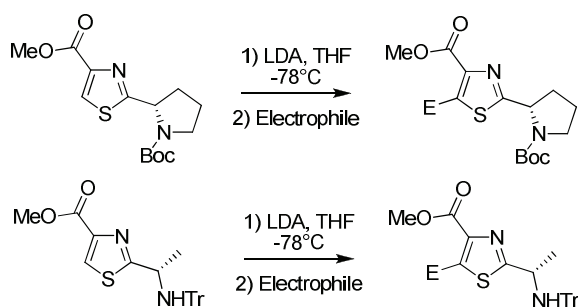


Schéma 21

⁴⁴ a) Mori, T.; Higashibayashi, S.; Goto, T.; Kohno, M.; Satouchi, Y.; Shinko, K.; Suzuki, K.; Suzuki, S.; Tohmiya, H.; Hashimoto, K.; Nakata, M. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 984. b) Mori, T.; Higashibayashi, S.; Goto, T.; Kohno, M.; Satouchi, Y.; Shinko, K.; Suzuki, K.; Suzuki, S.; Tohmiya, H.; Hashimoto, K.; Nakata, M. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1013. c) Higashibayashi, S.; Kohno, M.; Goto, T.; Suzuki, K.; Mori, T.; Hashimoto, K.; Nakata, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3707.

⁴⁵ Shimamura, H.; Gouda, H.; Nagai, K.; Hirose, T.; Ichioka, M.; Furuya, Y.; Kobayashi, Y.; Hirono, S.; Sunazuka, T.; Ōmura, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 914.

⁴⁶ Deng, S.; Taunton, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 299.

Cette méthode a judicieusement été utilisée par l'équipe de Bach pour l'installation en position 5 d'un groupement méthoxyméthyle pour la synthèse d'un dipeptide azolique non naturel présent dans le GE2270A (**Schéma 22**).⁴⁷

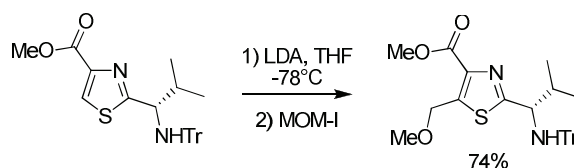


Schéma 22

II. Méthodes de synthèse des cœurs hétérocycliques pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la série d

Il existe deux approches synthétiques majeures dans la littérature concernant la synthèse des cœurs hétérocycliques azotés des thiopeptides antibiotiques. La première approche repose sur la formation du cœur hétérocyclique azoté à partir de précurseurs thiazoliques ouverts. La deuxième, s'appuie sur l'installation des noyaux thiazoliques sur un précurseur pyridinique, par construction ou par connexion directe des cycles thiazoliques. Nous avons choisi de présenter ici les méthodes actuelles de préparation des cœurs des thiopeptides antibiotiques de la *série d* qui comptent le plus grand nombre de représentants et que nous avons sélectionnés pour notre étude.

II.1. Préparation des cœurs hétérocycliques pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la *série d* par formation du noyau pyridinique

- ◆ Obtention des cœurs des thiopeptides antibiotiques de la *série d* par une réaction clé de cyclocondensation

La première méthode de préparation d'un cœur pyridinique, celui de la micrococcine P1, par formation du noyau pyridinique central, a été proposée par Ciufolini en 1997. Cette méthode est basée sur l'addition de Michael d'un énolate sur une cétone α,β -insaturée suivie de la cyclisation de la 1,5-dicétone obtenue en présence d'une source d'ammoniaque et enfin l'oxydation de la dihydropyridine intermédiaire (**Schéma 23**). Les auteurs ont souligné la difficulté de contrôle de cette réaction en raison de la forte propension de la cétone α,β -insaturée à polymériser en milieu basique et la forte réactivité de la 1,5-dicétone intermédiaire

⁴⁷ a) Müller, H. M.; Delgado, O.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4771. b) Delgado, O.; Müller, H. M.; Bach, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2322.

dans la réaction inverse de rétro-Michael. Ainsi l'équipe de Ciufolini a proposé l'utilisation de carbonate de lithium comme catalyseur hétérogène dans la première étape et de l'acétate d'ammonium dans l'éthanol comme source d'ammoniaque dans la seconde pour palier ces inconvénients.⁴⁸ Cette méthodologie a été utilisée pour la préparation de la micrococcine P1 selon la structure de Bycroft-Gowland,⁴⁹ structure qui a finalement été récemment révisée par Ciufolini.²⁸

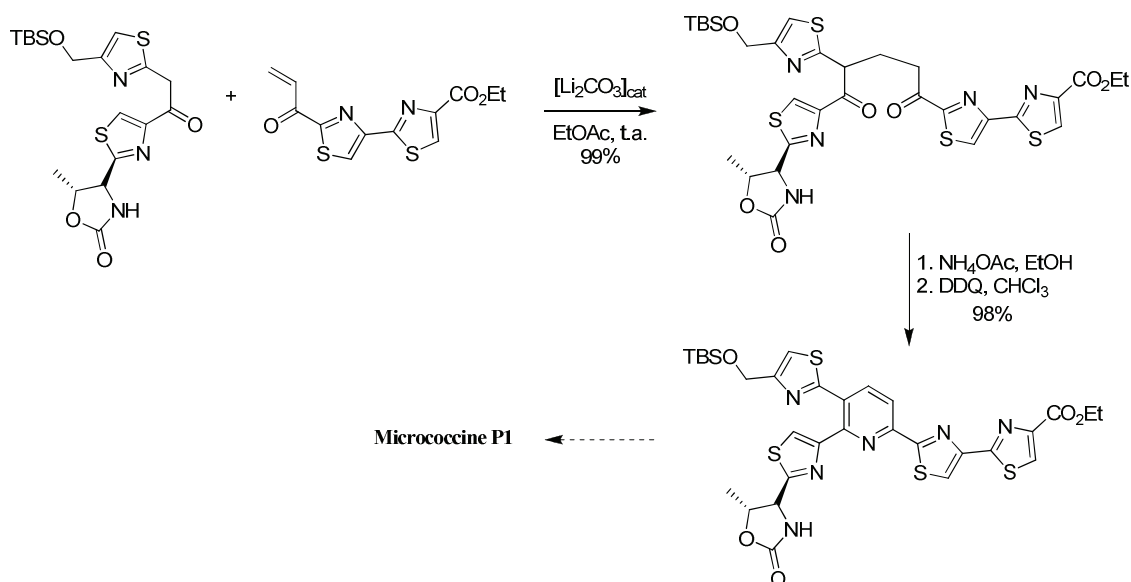


Schéma 23

L'utilisation de la réaction classique de Bohlmann et Rahtz⁵⁰ de formation du cycle pyridinique pour la construction des cœurs des thiopeptides antibiotiques de la *série d* a été initialement examinée par l'équipe de Moody, mais seule l'équipe de Bagley a par la suite entrepris une large étude de valorisation de ce procédé. Cette réaction repose sur l'addition de Michael d'une énamine sur une ynone qui conduit intermédiairement à une aminodiènone dont la configuration (*E*) interdit l'étape suivante de cyclodéshydratation. Une étape de chauffage sous vide est donc ensuite réalisée pour permettre l'isomérisation des doubles liaisons et par voie de conséquence la condensation de l'amine sur la cétone conduisant après déshydratation au noyau pyridine (Schéma 24).⁵¹

⁴⁸ Ciufolini, M. A.; Shen, Y. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3804.

⁴⁹ Ciufolini, M. A.; Shen, Y. C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1843.

⁵⁰ Bohlmann, F.; Rahtz, D. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2265.

⁵¹ a) Moody, C. J.; Bagley, M. C. *Synlett* **1998**, 361. b) Bagley, M. C.; Glover, C.; Merritt, E. A. *Synlett* **2007**, 2459.

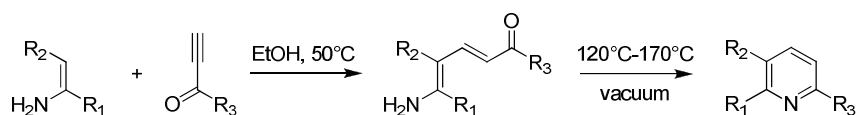


Schéma 24

Bien que les conditions classiques de cette réaction soient relativement dures, cette réaction a pu être utilisée avec succès pour accéder au cœur de la promothiocine A (Schéma 25).³⁴

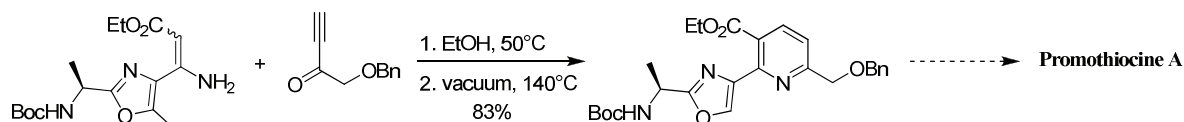


Schéma 25

Néanmoins, Bagley et son équipe ont souligné rapidement la nécessité de modifier la procédure originelle de Bohlmann-Rahtz pour l'obtention de cœurs plus complexes (Schéma 26). Il a ainsi été montré, dans un premier temps, qu'une catalyse acide permet de réduire la température de réaction et de réaliser séquentiellement les deux étapes, addition de Michael et cyclodéshydratation, dans les mêmes conditions réactionnelles, ce qui permet d'éviter l'isolation de l'aminodiénone intermédiaire (*voie a*).⁵² Deux versions 'one-pot' de cette réaction ont ensuite été développées. La première méthode permet de s'affranchir de la synthèse de l'énamine, générée *in situ* par condensation d'acétate d'ammonium sur un β-cétoester, et l'utilisation de conditions acides permet cette fois d'accéder directement à la pyridine (*voie b*).⁵³ Le second processus développé propose de générer l'ynone *in situ* par l'oxydation d'un alcool propargylique réalisée en présence de dioxyde de manganèse (MnO₂) ou d'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX). De même, les conditions acides permettent l'accès direct à la pyridine (*voie a*).⁵⁴ Une version combinée des deux méthodes précédentes, basée sur l'utilisation de précurseurs β-cétoester et alcool propargylique en présence d'acétate d'ammonium et d'un oxydant a également été décrite (*voie b*'). Plus récemment, le milieu réactionnel acide, qui peut s'avérer inadapté à certains substrats, a été remplacé par l'emploi d'un solvant alcoolique (méthanol ou éthanol) (*voie c*).⁵⁵ D'autres améliorations comme l'utilisation de *N*-iodosuccinimide⁵⁶ (NIS) ou d'iode en quantité catalytique,⁵⁷ ont facilité la fermeture de l'aminodiénone intermédiaire (*voie d*). Enfin, le chauffage par micro-ondes a

⁵² Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Bower, J. *Synlett* **2001**, 1149.

⁵³ Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Bower, J. *Chem. Commun.* **2002**, 1682.

⁵⁴ Bagley, M. C.; Hughes, D. D.; Sabo, H. M.; Taylor, P. H.; Xiong, X. *Synlett* **2003**, 1443.

⁵⁵ Xiong, X.; Bagley, M. C.; Chapaneri, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6121.

⁵⁶ Bagley, M. C.; Glover, C.; Merritt, E. A.; Xiong, X. *Synlett* **2004**, 811.

⁵⁷ Bagley, M. C.; Glover, C.; Chevis, D. *Synlett* **2005**, 649.

permis de réaliser les deux étapes d'addition de Michael et de cyclodéshydratation simultanément.⁵⁸

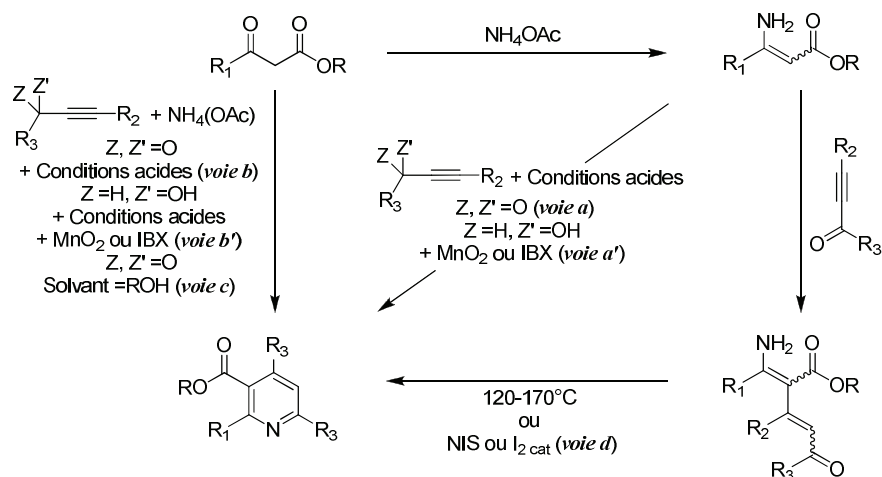


Schéma 26

Concernant le choix des conditions en synthèse, certaines de ces méthodes ont montré leurs limites pour l'obtention des cœurs pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la *série d*. Ce choix dépend donc étroitement de la nature des précurseurs. Ainsi, au cours de la synthèse du sulfomycinamate de diméthyle (issu de la méthanolyse acide des sulfomycines), les dernières améliorations de substitutions des conditions acides par un solvant alcoolique proposées par Bagley se sont révélées essentielles, en y ajoutant l'emploi d'acétate d'ammonium^{55,59} (Schéma 27).

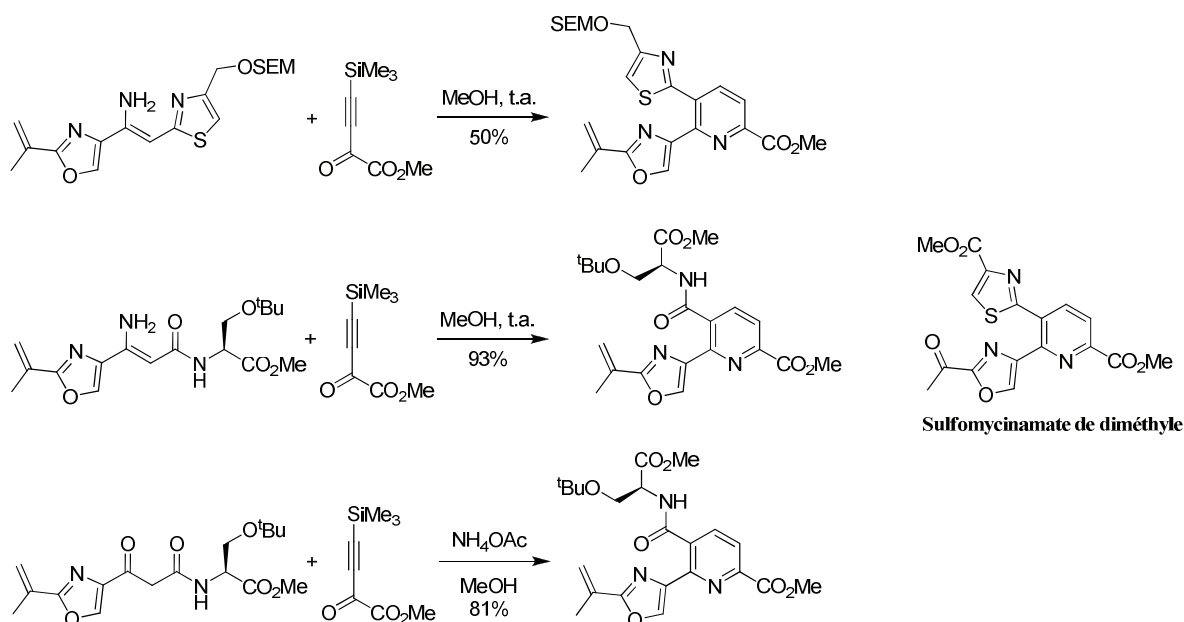


Schéma 27

⁵⁸ Bagley, M. C.; Lunn, R.; Xiong, X.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8331.

⁵⁹ a) Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Xiong, X.; Bower, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4421. b) Bagley, M. C.; Chapaneri, K.; Dale, J. W.; Xiong, X.; Bower, J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1389.

Les conditions initiales de Bohlmann-Rahtz, légèrement modifiées au niveau de la deuxième étape, se sont révélées par contre plus efficaces pour la préparation du cœur des amythiamicines (**Schéma 28**).⁶⁰

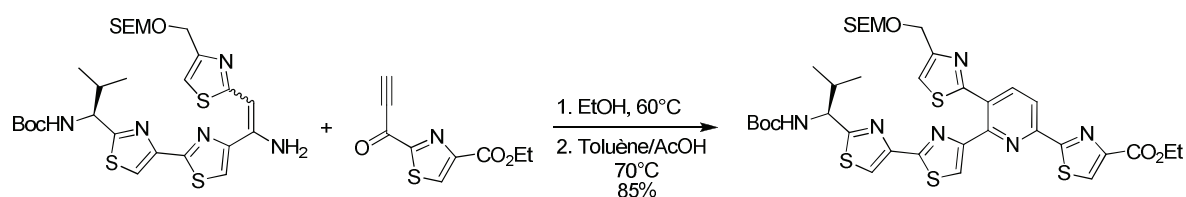


Schéma 28

Toutefois, d'autres adaptations des procédés développés ont été nécessaires. Tout d'abord, les synthèses du cœur de la micrococcine P1 et du γ -lactame issu de l'hydrolyse de la cyclothiazomycine ont été effectuées en deux étapes distinctes, la deuxième étape de condensation étant catalysée par l'iode ou provoquée par le *N*-iodosuccinimide respectivement.^{61,62} Très récemment, Ciufolini a également proposé une modification des conditions alcooliques de Bagley basée sur l'utilisation d'acide acétique, qui s'est révélée efficace pour la synthèse du cœur hétérocyclique commun au micrococcine P1 et P2, de la thiociline I et de l'YM266183 (**Schéma 29**).⁶³

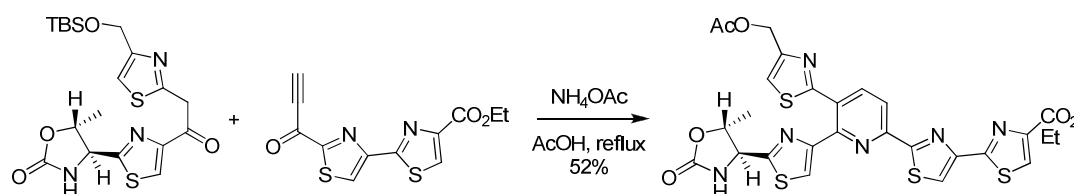


Schéma 29

- ◆ Obtention des cœurs des thiopeptides antibiotiques de la *série d* par une réaction clé de cycloaddition

Parallèlement aux stratégies basées sur des réactions de type Bohlmann-Rahtz, une autre stratégie originale de construction des cœurs hétérocycliques inspirée de la voie biosynthétique des thiopeptides antibiotiques a été développée depuis 2002 par les groupes de Nicolaou et Moody.⁶⁴ Cette stratégie repose sur la cycloaddition [4+2] d'un hétérodiène avec un diénophile, les deux partenaires étant porteurs des cycles thiazoliques présents dans le cœur hétérocyclique ciblé. Toutefois, selon ce concept, deux méthodes, qui diffèrent par la

⁶⁰ Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Jenkins, R. L.; Bower, J. *Chem. Commun.* **2004**, 102.

⁶¹ Merritt, E. A.; Bagley, M. C. *Synlett* **2007**, 954.

⁶² Bagley, M. C.; Xiong, X. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3401.

⁶³ Aulakh, V. S.; Ciufolini, M. A. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5750.

⁶⁴ a) Nicolaou, K. C.; Nevalainen, M.; Safina, B. S.; Zak, M.; Bulat, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1941. b) Moody, C. J.; Hughes, R. A.; Thompson, S. P.; Alcaraz, L. *Chem. Commun.* **2002**, 1760.

nature des précurseurs et les conditions réactionnelles utilisées, ont été développées. La méthode proposée par Nicolaou, initialement développée pour la synthèse totale du thioestrepton,^{39,65} met en jeu un seul et même précurseur qui évolue *in situ* vers un intermédiaire thiazolyl-2-azadiène. Ce dernier dimérise selon une cycloaddition [4+2] de type hétéro-Diels-Alder, engageant le motif imine α,β -insaturée d'une première molécule avec l'oléfine de la seconde. Ainsi, le cœur hétérocyclique est obtenu après élimination d'une partie thiazolique, qui peut toutefois être recyclée pour la synthèse du précurseur thiazolidinique. Cette stratégie a été également utilisée efficacement pour préparer les cœurs pyridiniques des GE2270A, GE2270T, GE2270C,⁶⁶ et des amythiamicines,⁶⁷ en ajoutant un traitement basique nécessaire pour aménager l' amino-déhydropipéridine caractéristique des cœurs de la *série b* en pyridine (**Schéma 30**). Toutefois, cette dernière opération est parfois peu efficace notamment pour la synthèse du cœur des amythiamicines (36%).

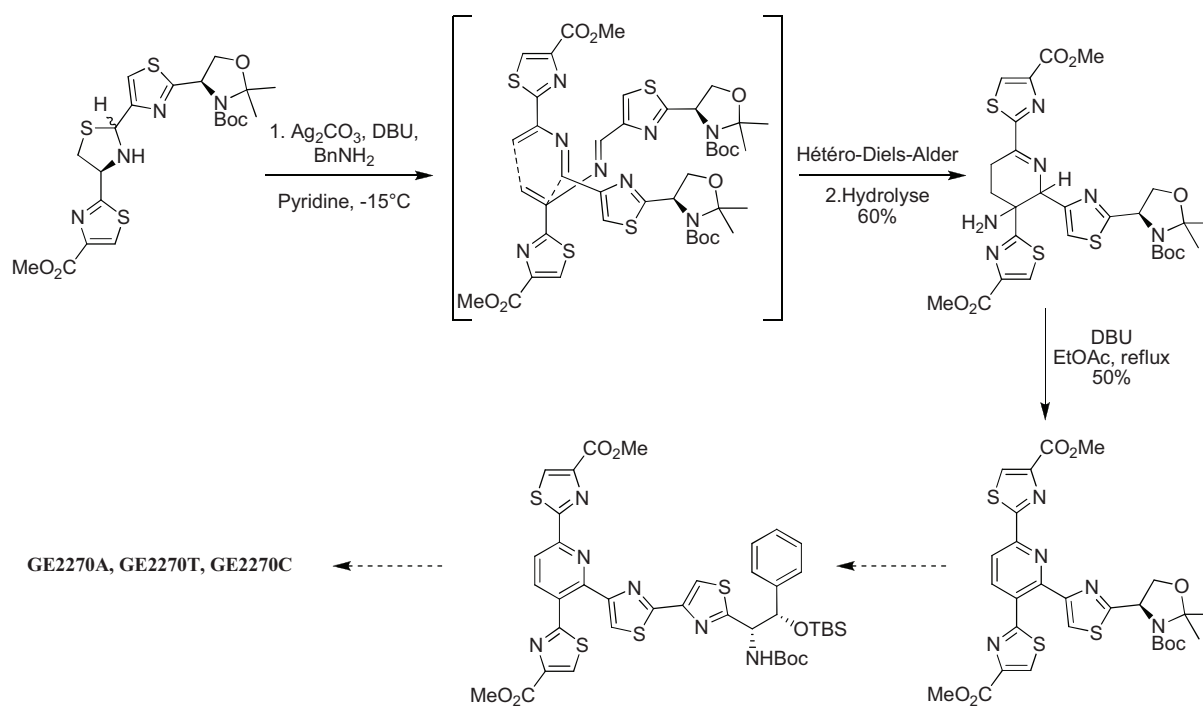


Schéma 30

La seconde méthode développée par l'équipe de Moody repose sur une réaction de cycloaddition de deux partenaires distincts, un énamide et un 1-alkoxy-2-azadiène, réalisée

⁶⁵ a) Nicolaou, K. C.; Safina, B. S.; Zak, M.; Estrada, A. A.; Lee, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5087. b) Nicolaou, K. C.; Zak, M.; Safina, B. S.; Lee, S. H.; Estrada, A. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5092.

⁶⁶ a) Nicolaou, K. C.; Zou, B.; Dethe, D. H.; Li, D. B.; Chen, D. Y.-K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7786. b) Nicolaou, K. C.; Dethe, D. H.; Leung, G. Y. C.; Zou, B.; Chen, D. Y.-K. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 413.

⁶⁷ Nicolaou, K. C.; Dethe, D. H.; Chen, D. Y.-K. *Chem. Commun.* **2008**, 2632.

sous activation micro-ondes. Cette stratégie a été appliquée avec succès, avec un rendement modeste, à la synthèse du cœur hétérocyclique commun aux amythiamicines (**Schéma 31**).⁶⁸

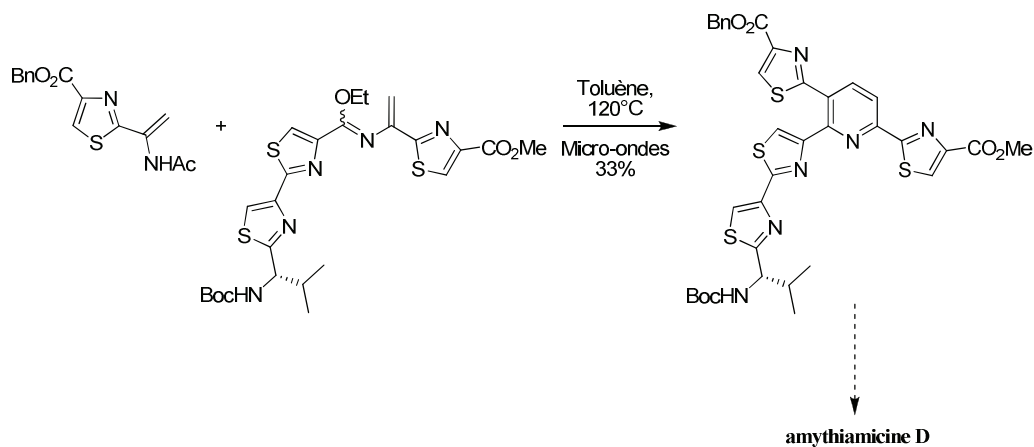


Schéma 31

II.2. Méthodes de synthèse des cœurs pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la série *d* par fonctionnalisation d'un précurseur pyridinique

Actuellement, il existe essentiellement deux approches distinctes de construction des cœurs hétérocycliques pyridiniques de la série *d* par fonctionnalisation d'un précurseur pyridinique. La première, proposée par l'équipe de Shin, repose sur la modulation chimique pas à pas d'un précurseur pyridinique de façon à apporter les fonctions nécessaires à la construction des unités thiazoliques par des réactions classiques de Hantzsch ou biomimétiques. Selon cette approche Shin a réalisé la synthèse de nombreux cœurs pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la série *d*, notamment les cœurs des berninamycines,⁶⁹ du A10255,⁷⁰ des cyclothiazomycines,⁷¹ des micrococcines,⁷² des thiocillines⁷³ et du GE2270A.⁷⁴ La synthèse du cœur du GE2270A, représentative de la méthodologie utilisée, est présentée dans le

⁶⁸ a) Hughes, R. A.; Thompson, S. P.; Alcaraz, L.; Moody, C. J. *Chem. Commun.* **2004**, 946. b) Hughes, R. A.; Thompson, S. P.; Alcaraz, L.; Moody, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 946.

⁶⁹ Shin, C. G.; Saito, H.; Yonezawa, Y. *Heterocycles* **2003**, 61, 45.

⁷⁰ Umemura, K.; Ikeda, S.; Yoshimura, J.; Okumura, K.; Saito, H.; Shin, C. G. *Chem. Lett.* **1997**, 26, 1203.

⁷¹ a) Shin, C. G.; Okabe, A.; Ito, A.; Yonezawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 1583. b) Okabe, A.; Ito, A.; Okumura, K.; Shin, C. G. *Chem. Lett.* **2001**, 30, 380. c) Endoh, N.; Yonezawa, Y.; Shin, C. G. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, 76, 643.

⁷² Okumura, K.; Shigekuni, M.; Nakamura, Y.; Shin, C. G. *Chem. Lett.* **1996**, 25, 1025.

⁷³ Suzuki, S.; Yonezawa, Y.; Shin, C. G. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 814.

⁷⁴ a) Okumura, K.; Saito, H.; Shin, C. G.; Umemura, K.; Yoshimura, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 1863. b) Okumura, K.; Suzuki, T.; Shin, C. G. *Heterocycles* **2000**, 53, 765. c) Suzuki, T.; Nagasaki, A.; Okumura, K.; Shin, C. G. *Heterocycles* **2001**, 55, 835.

couplages de Stille avec deux partenaires thiazolylstannanes pour l'introduction des deux autres unités thiazoliques (**Schéma 33**).

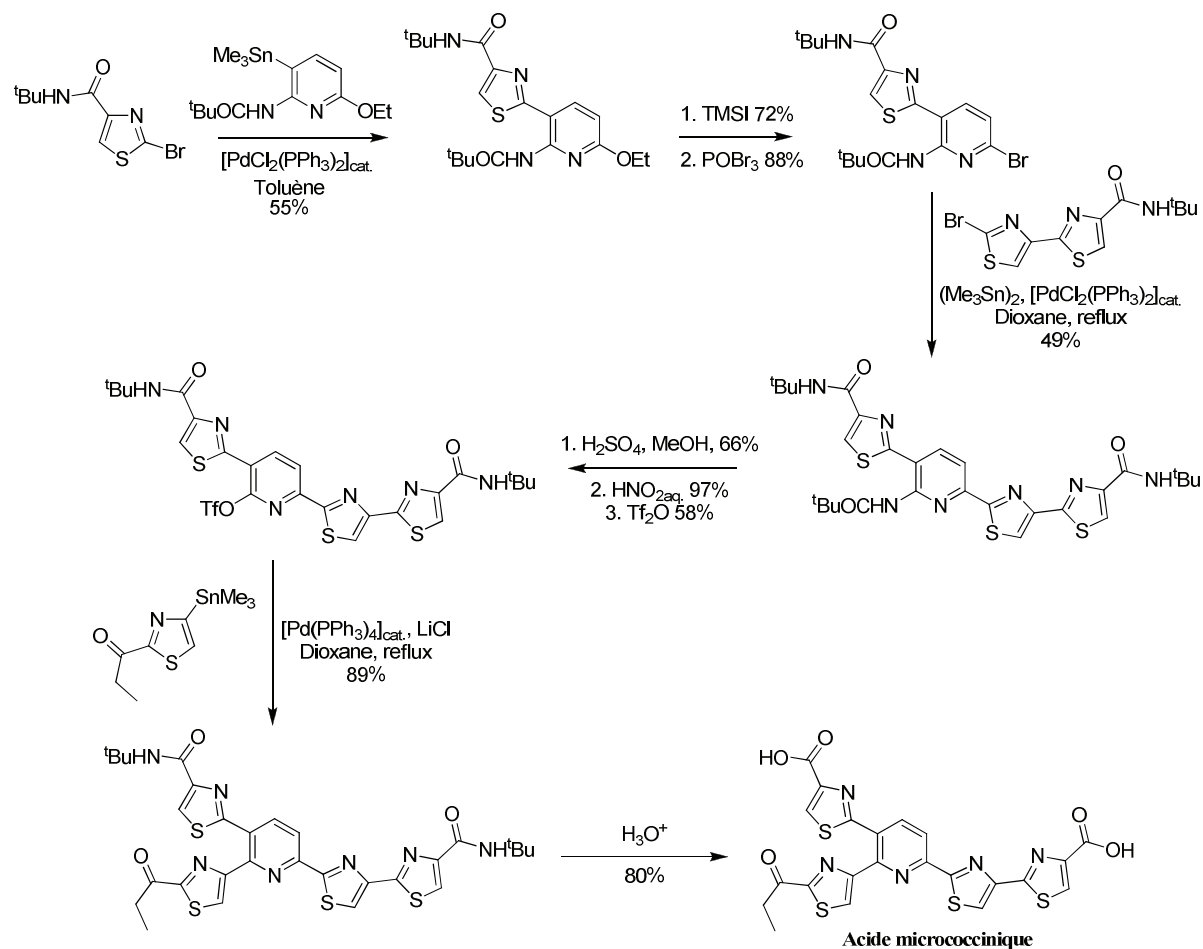


Schéma 33

Cette stratégie, abandonnée pendant plus de quinze ans, a été récemment réactualisée par le groupe de Bach qui a proposé une synthèse remarquable du cœur du GE2270A (**Schéma 34**).⁷⁷ La nouvelle stratégie de synthèse est basée sur l'utilisation d'un seul précurseur, la 2,3,6-tribromopyridine, qui a été engagé successivement dans trois réactions de couplages croisés de Negishi et de Stille successifs permettant l'installation régiosélective en seulement trois étapes des 3 unités thiazoliques adéquates. Cette synthèse expéditive permet ainsi d'éviter les étapes d'aménagement pas à pas de la pyridine. Par ailleurs, la préparation de plusieurs diastéréoisomères a permis de mettre en évidence que le cœur hétérocyclique naturel est de configuration (*S, S*).

⁷⁷ Heckmann, G.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *46*, 4771.

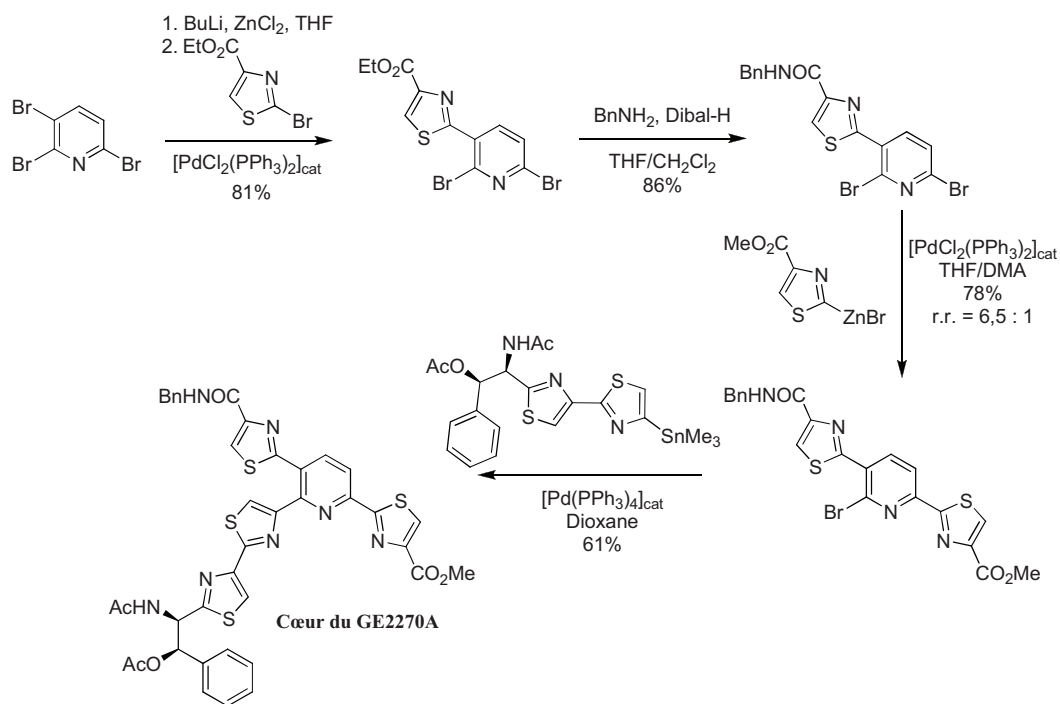


Schéma 34

Par la suite, pour l'application de cette stratégie à la synthèse totale du GE2270A, Bach a choisi de façon très judicieuse de mettre à profit la dernière étape de synthèse du cœur, en connectant la partie bis-thiazolique par un couplage de Stille, permettant également la macrocyclisation de la chaîne peptidique (Schéma 35).⁴⁷

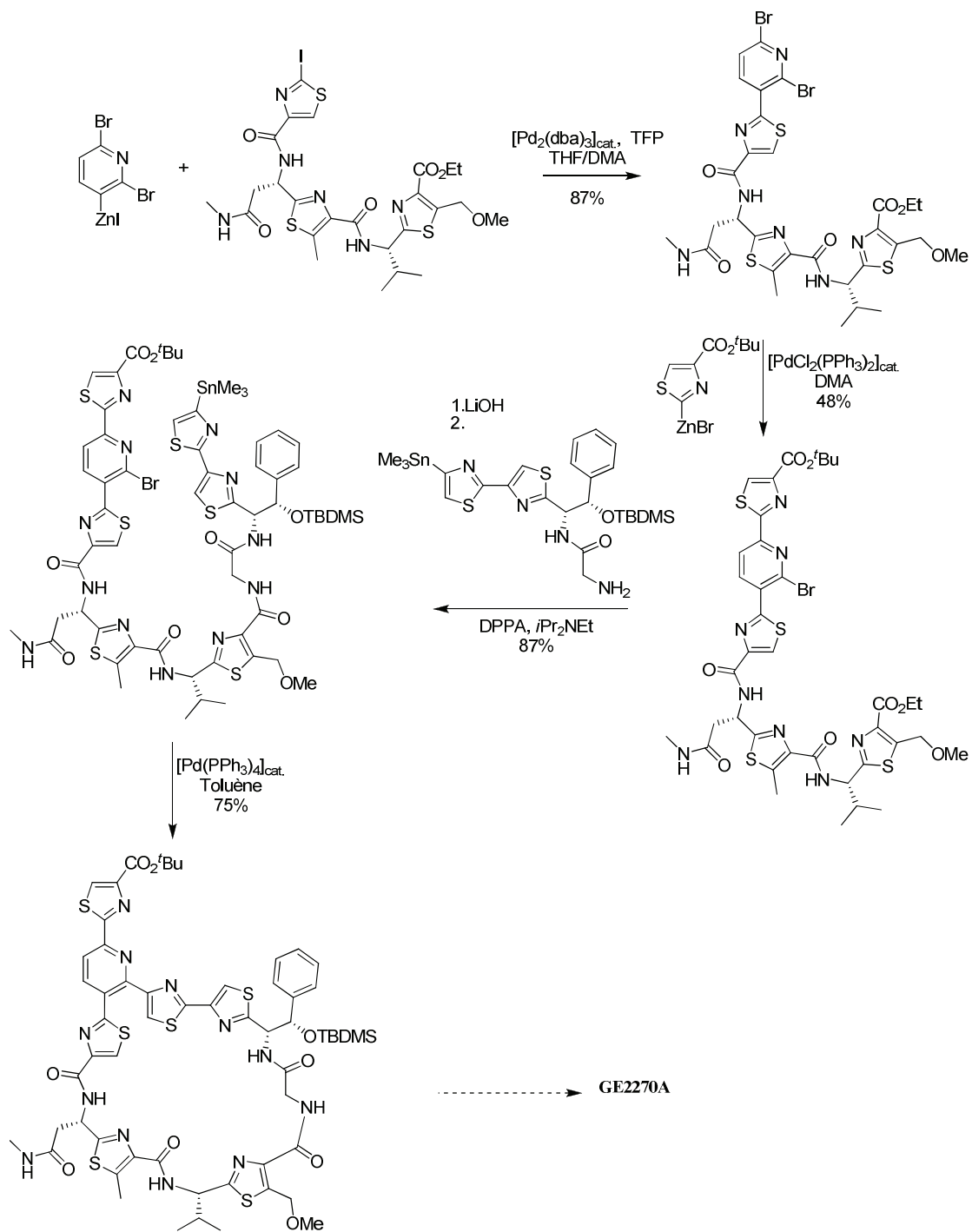


Schéma 35

C. Analyse bibliographique et projet de thèse

I. Bilan et analyse bibliographique des méthodes de synthèse actuelles des thiopeptides antibiotiques de la série d

L'étude bibliographique précédente révèle que l'élaboration de la structure complexe des thiopeptides antibiotiques de la *série d* repose, pour une grande part sur la préparation des deux unités structurales principales que sont les sous-unités dipeptidiques azoliques constituant avec des acides aminés naturels la chaîne peptidique, et les cœurs di- ou tri-azolylpyridiniques. La synthèse totale étant ensuite achevée par connexion de la chaîne peptidique au cœur hétérocyclique.

Concernant l'élaboration des cœurs hétérocycliques communs à la *série d* articulés autour de la pyridine, les approches synthétiques actuellement les plus répandues sont basées sur la cyclisation, biomimétique ou non, de précurseurs thiazoliques linéaires hautement fonctionnalisés. Ces méthodes offrent en général un accès direct et convergent aux cœurs hétérocycliques des thiopeptides antibiotiques de la *série d*, mais nécessitent néanmoins la préparation de précurseurs très sophistiqués et la diversification nécessaire à la production d'analogues doit ainsi intervenir très tôt dans la séquence synthétique.

Une approche alternative, initiée au début des années 1990 par l'équipe de Kelly et reprise plus récemment par les équipes de Shin et Bach, propose l'aménagement d'une pyridine selon deux stratégies distinctes. La première stratégie, extensivement développée par Shin, propose de construire les cycles azoliques sur une pyridine préfonctionnalisée, principalement par emploi de la synthèse de Hantzsch. Celle-ci permet un parfait contrôle du site d'introduction des unités thiazoliques mais nécessite la préparation d'un précurseur pyridinique sophistiqué ainsi que de nombreux aménagements fonctionnels menés pas à pas nécessitant en outre l'utilisation de séquences de protections et de déprotections. La seconde stratégie initiée par l'équipe de Bach en 2005 lors de la synthèse du cœur du GE2270A apparaît d'emblée plus séduisante. La connexion directe des unités thiazoliques par des réactions de couplages croisés réalisées successivement sur une pyridine préhalogénée ne nécessite en effet aucun aménagement fonctionnel de la pyridine au cours de la synthèse. Cependant cette stratégie repose sur un contrôle de la sélectivité des réactions de couplages croisés et aujourd'hui elle n'a été éprouvée que pour la préparation du GE2270A. En outre, comme le souligne Bach, l'accès aux pyridines trihalogénées n'est pas aisé.

En définitive, nous avons d'une part fait le constat qu'une approche combinant les deux méthodes d'aménagement du noyau pyridine, utilisées respectivement par Shin et Bach, c'est à dire combinant la construction d'unités azoliques et la connexion directe régiosélective qui permettent d'exploiter des précurseurs pyridiniques simples, serait plus attractive. D'autre part, le développement de méthodes alternatives aux couplages de Negishi et Stille, qui sont actuellement les deux couplages privilégiés pour introduire les unités thiazoliques sur le noyau pyridinique, permettant d'éviter dans le premier cas un processus expérimental délicat à mettre en œuvre et dans le second cas la préparation laborieuse du précurseur stanylé toxique, pourrait apporter une plus value significative à l'approche synthétique de Bach de connexion directe des unités thiazoliques.

II. Projet de thèse

Le projet de thèse qui m'a été confié s'inscrit dans le cadre général de la thématique de notre laboratoire de développement de nouvelles méthodologies de fonctionnalisation d'(hétéro)aromatiques par voie organométallique. Il a plus particulièrement porté sur la conception et le développement de nouvelles méthodes de fonctionnalisation directe par voie organométallique d'unités thiazoliques sélectionnées pour proposer de nouvelles synthèses des cœurs pyridiniques di- ou trithiazoliques trisubstitués de la *série d*.

Ce travail de thèse a ainsi été articulé autour de deux chapitres :

- Le premier chapitre a été consacré au développement de deux nouvelles techniques d'hétéroarylation directe des liaisons C-H et C-X en série thiazolique.

- Une première partie a consisté en l'étude de l'hétéroarylation directe palladocatalysée de thiazole-4-carboxylates d'alkyle avec des dérivés halogénés, notamment les pyridines halogénées. Ces unités structurales sont en effet des unités communes à l'ensemble des cœurs thiazolypyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la *série d* (**Schéma 36**). Cette étude s'est appuyée sur une étude, réalisée en 2005, de phénylation directe d'un modèle structurellement proche l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle,⁷⁸ qui a permis de mettre en évidence des combinaisons ligand/solvant permettant le contrôle de la régiosélectivité en position 2. L'objectif de notre étude a été, sur la même base de réflexion, d'établir des combinaisons ligand /solvant permettant le contrôle de l'hétéroarylation en position 2.

⁷⁸ Hoarau, C.; Du Fou de Kerdaniel, A.; Bracq, N.; Grandclaudeon, P.; Couture, A.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8573.

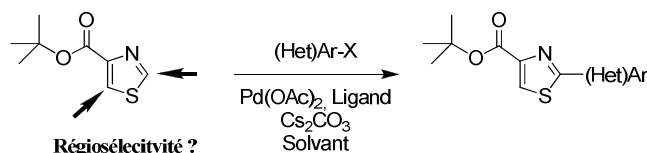


Schéma 36

- La seconde partie de ce chapitre a été centrée sur l'étude d'une nouvelle méthodologie d'hétéroarylation directe de la liaison C-Br de 2-céto-4-bromothiazoles consistant en une séquence inédite de borylation pallado-catalysée suivi d'un couplage de Suzuki-Miyaura (**Schéma 37**). Les unités 2-cétothiazoles ont en effet été identifiées comme des unités analogues structurelles à l'unité céto-oxazolique présente dans les cœurs des sulfomycines mais également comme des précurseurs très intéressants d'accès aux unités bis-thiazoliques présentes dans de nombreux cœurs des thiopeptides antibiotiques de la *série d*, en engageant le groupement acétyle dans une séquence réactionnelle de construction thiazolique de Hantzsch.

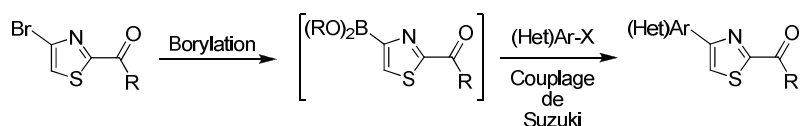


Schéma 37

- Le second chapitre a été consacré à l'élaboration et la mise en œuvre de nouveaux plans de synthèse des cœurs di- et triazolypyridiniques communs aux thiopeptides antibiotiques de la *série d* à partir de précurseurs pyridiniques simples en mettant à profit les deux nouvelles méthodologies d'hétéroarylation directe en série thiazolique développées précédemment et la synthèse thiazolique de Hantzsch.

En particulier, un nouveau plan général de préparation de plusieurs cœurs des thiopeptides antibiotiques de la *série d*, présenté de façon rétrosynthétique dans le **schéma 38**, a été étudié. Il repose sur la préparation d'un intermédiaire clé, le 6-chloro-5-(4-carboxythiazolyl)-picolinate (**III**), à partir d'esters 5-bromopicolinate (**I**) par introduction directe de l'unité thiazole-4-carboxylate, par application de la méthodologie de fonctionnalisation directe développée, suivie d'un procédé standard d' α -chloration de la pyridine en préparant les intermédiaires *N*-oxydés. L'accès au thio-analogue du sulfomycinamate, à l'ester de l'acide micrococcinique et à un second intermédiaire clé trithiazolypyridinique (**VI**), a ensuite été étudié à partir du même précurseur 6-chloro-5-(4-carboxythiazolyl)-picolinate (**III**) en combinant la stratégie développée de connexion directe des unités 2-cétothiazoliques avec la synthèse de Hantzsch de construction d'unités mono- et bis-thiazol-4-carboxylates. La

CHAPITRE 1

Etude de nouvelles méthodologies d'hétéroarylation directe pallado-catalysée des liaisons C-H et C-Br en séries thiazole-4-carboxylate et 2-cétothiazole

Ce chapitre a fait l'objet de deux publications :

Direct C-2 Arylation of Alkyl 4-Thiazolecarboxylates: New Insights in Synthesis of Heterocyclic Core of Thiopeptide Antibiotics

Martin, T.; Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2909.

Highly Efficient Borylation Suzuki Coupling Process for 4-Bromo-2-ketothiazoles: Straightforward Access to Micrococinate and Saramycetate Esters

Martin, T.; Laguerre, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3690.

A. Introduction : Bilan bibliographique des méthodes modernes de construction de motifs biaryliques par couplage croisé

Les motifs biaryliques sont fondamentaux en chimie organique, très présents dans les produits naturels, dans les produits pharmaceutiques et dans de nombreux matériaux. Ainsi, une des activités du chimiste organicien est la recherche de méthodes simples de construction de liaisons (hétéro)aryle-(hétéro)aryle. La chimie organométallique a depuis plus d'un demi-siècle apporté une contribution fondamentale à la construction de motifs biaryliques. Le couplage d'Ullmann utilisant une quantité stœchiométrique de cuivre a marqué le début de ces progrès, mais ce sont les réactions de couplages croisés catalysés par les métaux de transition⁷⁹ de Kumada-Corriu, Negishi, Stille, Suzuki-Miyaura ou Hiyama, largement développées dans les années 1970, qui ont apporté une contribution majeure dans ce domaine. Ces techniques, qui ont fait très largement la preuve de leur grande efficacité, sont actuellement les plus employées pour la construction de motifs biaryliques. Ainsi, le développement de nouvelles techniques de couplage des deux noyaux aromatiques reste un enjeu fondamental pour le chimiste organicien. Les efforts ont été axés, d'une part sur le couplage des dérivés chlorés,⁸⁰ conduisant au développement de nombreuses familles de ligands tels que la tri-tert-butylphosphine par Fu, les biphénylphosphines par Buchwald ou les ligands carbéniques, et d'autre part sur la préparation des dérivés organométalliques stanylés, boroniques et zinciques principalement obtenus via la préparation des dérivés lithiés. Pour palier ce dernier point le plus contraignant, deux axes de recherche principaux sont activement étudiés depuis ces dix dernières années :

- Le premier axe repose sur le développement de techniques de génération d'intermédiaires (hétéro)arylmétalliques plus faciles à mettre en œuvre. En particulier l'insertion directe de zinc dans les liaisons C-I et C-Br récemment améliorée par l'emploi de LiCl,⁸¹ et l'apparition de plusieurs techniques de borylation palladocatalysée⁸² de liaisons C-I, C-Br et C-Cl. De plus, la génération des nouvelles espèces organométalliques a été intensivement examinée. En particulier, les efforts ont été centrés en particulier sur la préparation de complexes ates de type zincate, magnésiate et aluminate, stables à température ambiante et très réactifs dans le

⁷⁹ Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.

⁸⁰ Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176.

⁸¹ a) Krasovskiy, A.; Malakhov, V.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040. b) Boudet, N.; Sinha, P.; Liu, C.-Y.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12358.

⁸² a) Baudoin, O.; Guénard, D.; Guéritte, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9268. b) Billingsley, K. L.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5359.

couplage croisé métallo-catalysé. Ils sont obtenus soit par des réactions d'échanges halogène-métal soit par déprotonation à l'aide de bases ates.⁸³ Ainsi, nous avons rassemblé sous la dénomination d'(hétéro)arylation directe stœchiométrique l'ensemble des nouvelles techniques souples de construction du motif biarylique, qui repose sur la génération *in situ*, dans des conditions expérimentales « douces » (*i.e.* proche de l'ambiante) et chimiosélectives, d'un intermédiaire organométallique immédiatement engagé dans une réaction de couplage catalysée par un métal de transition (**Schéma 39**).

- Le second axe de recherche vise à éviter la production d'un intermédiaire organométallique en quantité stœchiométrique en réalisant le couplage direct de la liaison C-H catalysé par un métal de transition. Ces techniques de couplage hautement chimiosélectives, qui reposent sur la génération d'un intermédiaire organométallique en quantité catalytique, sont rassemblées sous la dénomination d'(hétéro)arylation directe catalytique (**Schéma 39**). Toutefois, bien que très attractif en termes de chimiosélectivité et d'économie d'atome, le couplage direct de la liaison C-H requiert le contrôle du site de couplage. Bien que cette technique alternative soit connue en série aromatique depuis plus de trente ans, les premiers exemples de couplage intramoléculaire ou intermoléculaire d'hétérocycles n'ont été proposés qu'au cours des années 1980 et cette technique n'est activement étudiée que depuis ces dix dernières années en série hétérocyclique. Elle s'inscrit dans la recherche de processus chimiques plus efficaces d'un point de vue économique et plus propres d'un point de vue environnemental, en traitant la liaison C-H comme un groupement fonctionnel à part entière. Actuellement, deux grandes stratégies de fonctionnalisation directe catalytique d'hétéroaromatiques sont étudiées. Elles sont présentées dans le **schéma 39**.

⁸³ Mulvey, R. E.; Mongin, F.; Uchiyama, M; Kondo, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3802.

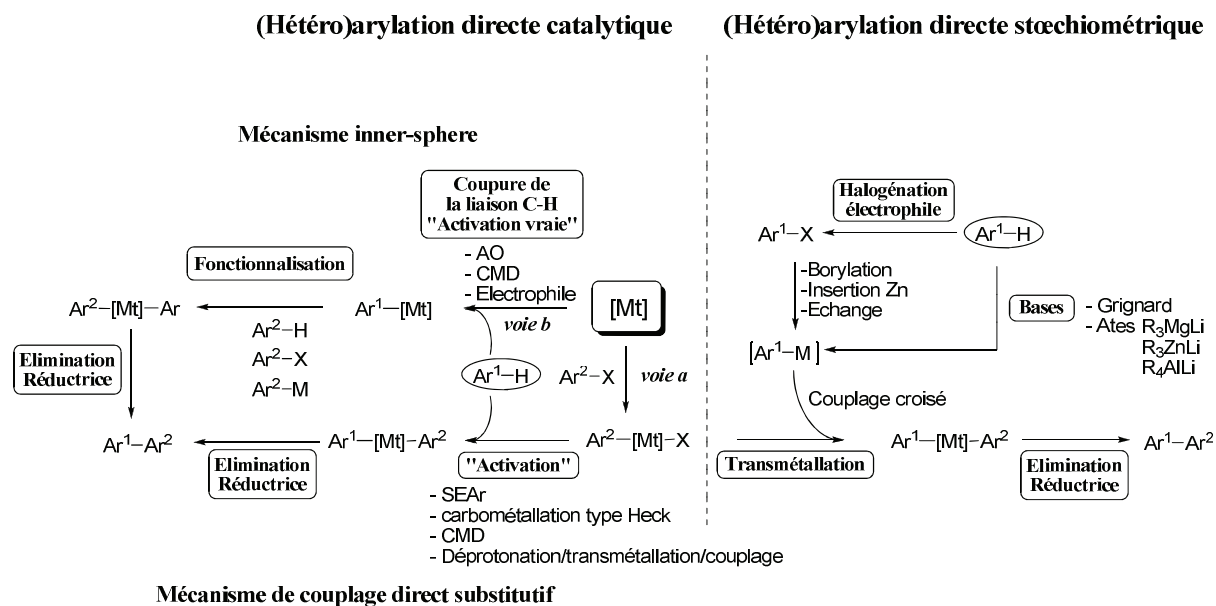


Schéma 39

◆ La première voie mécanistique⁸⁴ actuellement la plus répandue pour l'hétéroarylation directe est le couplage direct métallocatalysé avec un partenaire (hétéro)aromatique halogéné, que l'équipe de Catellani a rassemblé sous la dénomination de couplage direct substitutif^{84e} (Schéma 39, voie a). Dans ce cas, le processus d'activation de l'hétéroaromatique est induit par le σ -complexe issu de l'étape d'addition oxydante du métal de transition sur le partenaire halogéné selon divers processus qui dépendent essentiellement de la nature électronique des partenaires de couplage ainsi que des conditions expérimentales, qui vont par ailleurs déterminer le site du couplage. Ces différents processus sont recensés dans le schéma 40.

⁸⁴ a) Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10269. b) Daugulis, O.; Do, H-Q.; Shabashov, D. *Acc. Res. Chem.* **2009**, *45*, 1074. c) McGlacken, G. P.; Bateman, L. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447. d) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174. e) Catellani, M.; Motti, E.; Della Ca', N.; Ferraccioli, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4153. f) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173. g) Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2006**, 1253.

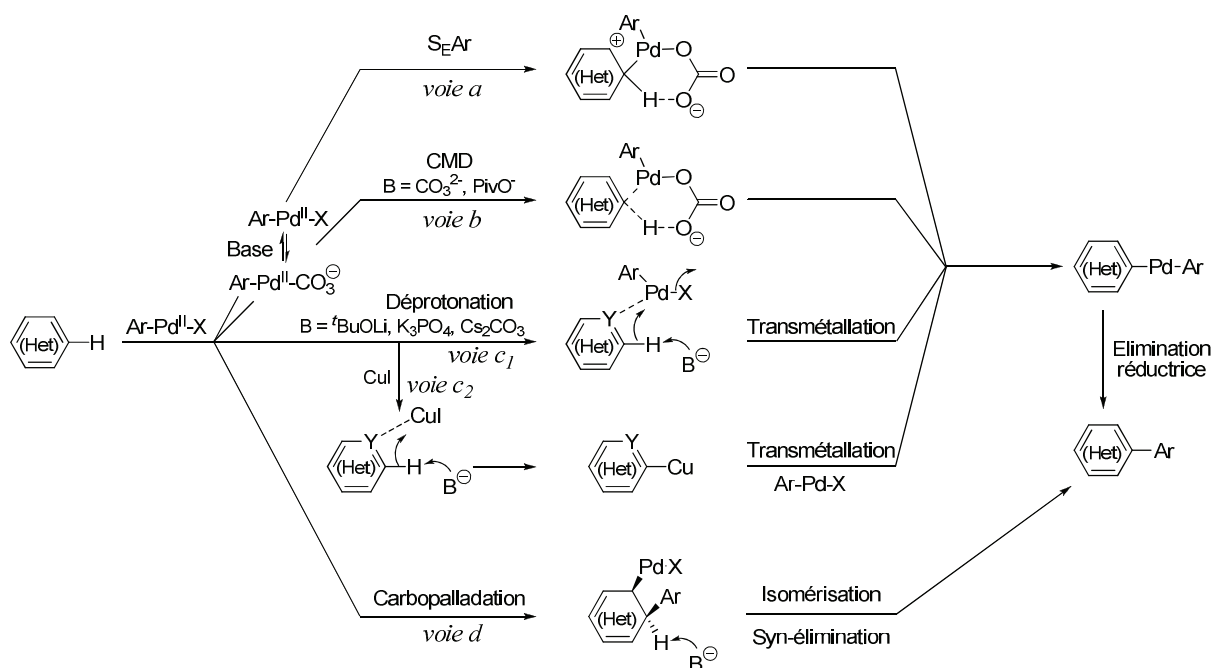


Schéma 40

Suite aux premières études d'arylations directes inter- et intramoléculaires, les auteurs, notamment Miura et Echavarren ont naturellement évoqué deux types d'activation classiques, la substitution électrophile aromatique⁸⁵ (S_{EAr} , voie a), et la carbométallation de type Heck (Voie d).⁸⁶ Cependant rapidement l'observation de sélectivité sur des noyaux aromatiques porteurs de groupements fortement attracteurs lors de la synthèse de fullerène, a conduit Echavarren et son équipe⁸⁷ en particulier à évoquer la possibilité d'un processus d'activation de la liaison C-H par addition oxydante du métal de transition connu depuis la fin des années 1960.⁸⁸ Toutefois, ces dernières années de nombreuses études mécanistiques conduites notamment par plusieurs équipes, notamment Echavarren/Maseras,⁸⁹ Fagnou/Gorelsky,⁹⁰

⁸⁵ a) Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467.

b) Martín-Matute, B.; Mateo, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2341. c) Park, C.-H.; Ryabova, V.; Seregin, I. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159. d) Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050. e) Chiong, H. A.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2007**, *8*, 1449.

⁸⁶ a) Gozzi, C.; Lavenot, L.; Ilg, K.; Penalva, V.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8867. b) Lavenot, L.; Gozzi, C.; Ilg, K.; Orlova, I.; Penalva, V.; Lemaire, M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 49. c) Glover, B.; Harvey, K. A.; Liu, B.; Sharp, M. J.; Tymoschenko, M. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 301. d) Wang, J.-X.; McCubbin, J. A.; Jin, M.; Laufer, R. S.; Mao, Y.; Crew, A. P.; Mulvihill, M. J.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2923.

⁸⁷ a) González, J. J.; García, N.; Gómez-Lor, B.; Echavarren, A. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1286. b) Gómez-Lor, B.; de Frutos, O.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **1999**, 2431. c) Gómez-Lor, B.; González-Cantalapiedra, E.; Ruiz, M.; de Frutos, O.; Cárdenas, D. J.; Santos, A.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2601.

⁸⁸ Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879.

⁸⁹ a) García-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066. b) García-Cuadrado, D.; de Mendosa, P.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880. c) Pascual, S.; de Mendosa, P.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6021.

Davies/Macgregor,⁹¹ Dixneuf/Maseras⁹² et Baudoin/Clot⁹³ ont permis d'écarter ce processus d'activation trop énergétique à partir du σ -complexe issu de l'addition oxydante du métal sur l'halogénure d'aryle, au profit d'un autre mécanisme d'activation de la liaison C-H qui fait intervenir une interaction entre le métal de transition et le carbone de la liaison C-H avec une attaque concomitante du proton par une base, carbonate, acétate ou pivaloate appelé CMD (Concerted Metallation Deprotonation) (*voie b*). Une quatrième voie mécanistique, présentant une grande analogie avec les réactions de couplages croisés classiques, a été évoquée notamment sous catalyse au cuivre (I). Celle-ci repose sur une séquence de déprotonation suivie d'une transmétallation immédiate selon deux chemins réactionnels (*voie c*). Sous catalyse palladiée seule, l'anion formé est immédiatement transmétallé par le complexe σ -palladié situé à proximité probablement par chélation du palladium avec un hétéroatome (*voie c₁*).⁹⁴ Sous catalyse palladiée en présence d'iodure de cuivre, le carbanion est stabilisé par formation d'un cuprate qui entre dans un cycle classique de couplage croisé (*voie c₂*).⁹⁵ Ce dernier principe a été généralisé par l'équipe de Daugulis qui a proposé une méthode d'arylation directe de systèmes aromatiques porteurs de protons relativement acides sous une seule catalyse au cuivre (I).⁹⁶ Ainsi, l'acidité serait probablement renforcée par chélation du cuivre(I) à un hétéroatome et la déprotonation est induite par le *tert*-butylate de lithium ou le phosphate de potassium, le carbanion formé immédiatement transmétallé pour conduire à un dérivé hétéroarylcuprate qui subit une étape d'addition oxydante avec un halogénure d'aryle, le produit biarylique étant obtenu après une élimination réductrice finale (**Schéma 41**).

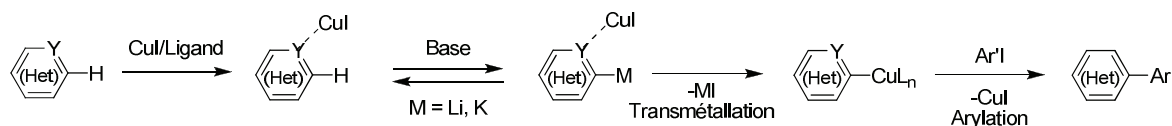


Schéma 41

Il faut noter que cette première voie d'activation, appelée couplage direct substitutif, est actuellement la plus développée pour l'(hétéro)arylation d'hétérocycles. L'ensemble des

⁹⁰ a) Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754. b) Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496. c) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848. d) Lafrance, M.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6015.

⁹¹ Davies, D. L.; Donald, S. M. A.; Macgregor, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13754.

⁹² Özdemir, I.; Demir, S.; Çetinkaya, B.; Gourlaouen, C.; Maseras, F.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1156.

⁹³ Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Audic, N.; Hitce, J.; Peglion, J.-L.; Clot, E.; Baudoin, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157.

⁹⁴ Zhuravlev, F. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2929.

⁹⁵ Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 774.

⁹⁶ a) Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12404. b) Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1128. c) Do, H.-Q.; Kashif Khan, R. M.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15185.

études a été rassemblées dans plusieurs revues proposées notamment par Lautens, Bellina, Catellani et Fagnou.⁸⁴

◆ La seconde méthode de fonctionnalisation directe catalysée par un métal de transition (*voie b*, **Schéma 39**) repose sur une étape préalable d'activation « vraie » de la liaison C-H par le métal de transition selon plusieurs procédés, addition oxydante dans la liaison C-H par les métaux à bas degré d'oxydation (Ru^0 , Rh^I), mécanisme CMD évoqué précédemment ou activation électrophile du noyau aromatique suivi de la perte d'un proton (Ru^{II} , Rh^{III} , Pd^{II}).⁹⁷ La fonctionnalisation intervient dans la seconde étape par divers agents de fonctionnalisation très variés (dérivés aromatiques de l'iode hypervalents, halogénures d'aryles, arylmétaux (stannanes, boroniques) ou dérivés aromatiques non fonctionnalisés) selon des processus variés tels que la transmétallation avec les dérivés organométalliques, l'addition oxydante, notamment le passage Pd^{II}/Pd^{IV} avec les dérivés de l'iode hypervalent et les halogénoaromatiques, l'activation électrophile ou le CMD pour une nouvelle activation C-H (Ar-H). Dans certains cas l'emploi d'un oxydant tel que l'acétate de cuivre, ou l'oxygène, est nécessaire pour régénérer le métal dans son état d'oxydation initial. L'ensemble de ces techniques de fonctionnalisation directe a été rassemblé par Sanford sous la dénomination de mécanisme de type « inner-sphere » par opposition aux mécanismes de type « outer-sphere » pour lesquels le métal de transition n'intervient pas directement dans le processus d'activation de la liaison C-H.⁹⁸ Ces techniques sont largement développées en série aromatique mais encore peu répandues en série hétérocyclique. L'ensemble des études ont été rassemblées dans deux principales revues proposées par Sanford et Yu.^{99,99}

B. Etude de l'arylation et de l'hétéroarylation directe en série thiazole-4-carboxylate

I. Contexte de l'étude

Dans le cadre de l'objectif général de développement de nouveaux plans de synthèse des cœurs di- ou tri-azolopyridinique communs aux thiopeptides antibiotiques de la *série d* selon une stratégie qui combine judicieusement des techniques de formation et d'introduction des unités thiazoliques sur un précurseur pyridinique simple, nous avons, dans un premier temps

⁹⁷ Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094.

⁹⁸ Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439.

⁹⁹ Yang, S.-D.; Sun, C.-L.; Fang, Z.; Li, B.-J.; Li, Y.-Z.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1473.

axés nos efforts sur la mise au point d'une nouvelle technique de connexion des unités 4-carboxythiazoles qui sont largement représentées. En effet, la seule technique utilisée, notamment par l'équipe de Bach, repose soit sur la préparation d'un intermédiaire 4-carboxythiazol-2-ylzinc engagé dans un couplage de Negishi avec une halogéno-pyridine soit sur celle d'un dérivé pyridozincique couplé avec un 2-halogéno-4-carboxythiazole. Dans le cadre général du développement de nouvelles techniques d'arylation directe d'hétéroaromatiques que nous avons présentées précédemment, nous avons décidé d'étudier une stratégie alternative d'introduction directe de l'unité thiazole-4-carboxylate par pyridylation directe régiosélective de la position 2 catalysée par le palladium. Dans ce contexte, nous avons entrepris une étude générale d'hétéroarylation de thiazole-4-carboxylates d'alkyles, qui au-delà de l'application envisagée, vise à apporter une nouvelle technique d'hétéroarylation directe en série thiazolique, régiosélective de la position 2 avec une large gamme de partenaires halogénés, encore peu développées, comme le montre l'étude bibliographique d'(hétéro)arylation directe en série thiazolique suivante.

II. Etude de l'arylation directe régiosélective en série thiazolique

II.1. Arylation et hétéroarylation directe régiosélective du thiazole

Les premiers exemples d'arylation directe en série hétérocyclique et notamment en série thiazolique ont été décrits par Ohta en 1992.¹⁰⁰ Les trois réactions d'arylation du thiazole réalisées avec trois dérivés chloropyraziniques catalysées par le palladium tetrakis ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) en présence d'acétate de potassium à haute température dans le DMA, ont conduit exclusivement à trois composés hétéroarylés en position 5 (**Schéma 42**).

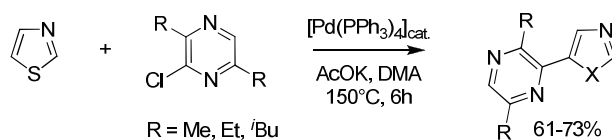


Schéma 42

Miura a révélé plus de cinq ans plus tard, que l'arylation directe du thiazole avec l'iodure de phényle dans des conditions expérimentales très similaires, avec comme variation principale le remplacement de l'acétate de potassium par le carbonate de césium, conduit à un mélange de thiazoles phénylés.^{85a} Cette étude révèle ainsi pour la première fois une compétition entre

¹⁰⁰ Aoyagi, Y.; Inoue, A.; Koizumi, I.; Hashimoto, R.; Tokunaga, K.; Gohma, K.; Komatsu, J.; Sekine, K.; Miyafuji, A.; Kunoh, J.; Honna, R.; Akita, Y.; Ohta, A. *Heterocycles*, **1992**, *33*, 257.

les positions 2 et 5 dans ce type de processus d'arylation directe, ainsi qu'une influence remarquable sur la régiosélectivité de la réaction de l'iodure de cuivre. En particulier, l'emploi d'iodure de cuivre comme additif permet d'augmenter la réactivité des deux positions puisque seul le produit diphénylé est obtenu. Par contre, de façon surprenante, l'emploi d'iodure de cuivre seul permet une sélectivité de la réaction de phénylation en position 2 même si le rendement reste très modeste (**Schéma 43**).

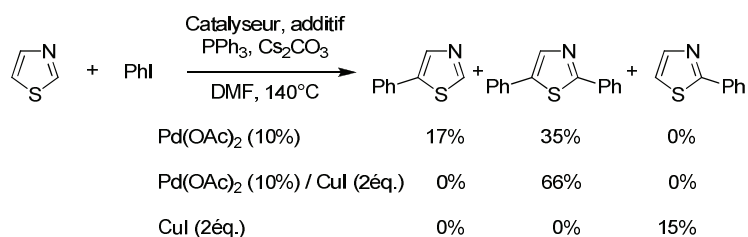


Schéma 43

Sur la base de cette étude préliminaire de Miura, Kondo a proposé en 2000 les premiers exemples d'arylation directe régiosélective du thiazole avec le 4-iodobenzoate supporté.¹⁰¹ La catalyse palladiée employée seule permet la phénylation en position 5, tandis que l'emploi du même système catalytique combiné à un large excès d'iodure de cuivre, permet d'orienter l'arylation sur la position 2 du cycle thiazolique (**Schéma 44**).

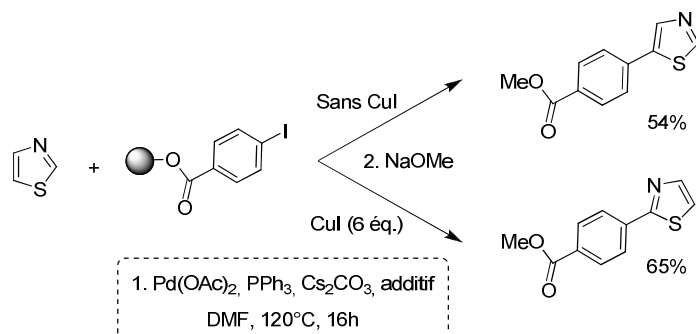


Schéma 44

Par la suite, l'équipe de Mori a montré que l'arylation en position 2 du thiazole pouvait également être réalisée sous catalyse palladiée et cuivrique en utilisant du fluorure de tétrabutylammonium à la température exceptionnellement faible de 60°C pour ce type de réaction (**Schéma 45**).¹⁰² Les auteurs précisent que la réaction peut également être effectuée à température ambiante, dès lors que le temps de réaction est allongé à 96h mais le rendement chute considérablement à 35%. L'arylation consécutive de la position 5 a permis ensuite l'accès aux dérivés 2,5-diarylthiazoles préparés pour leurs propriétés optiques non linéaires.

¹⁰¹ Kondo, Y.; Komine, T.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3111.

¹⁰² Mori, A.; Sekiguchi, A.; Masui, K.; Shimada, T.; Horie, M.; Osakada, K.; Kawamoto, M.; Ikeda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1700.

Elle a pu être réalisée dans les conditions initialement proposées par Miura^{85a} mais également à la température de 60°C en utilisant un ligand bidentate (dppb) en présence de fluorure d'argent dans le DMSO.¹⁰³

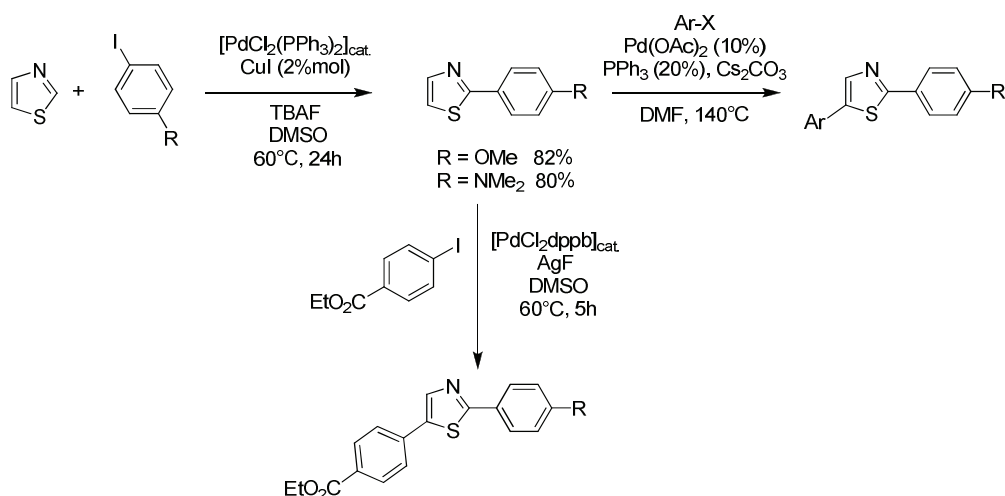


Schéma 45

L'équipe de Bellina a ensuite montré plus récemment que l'arylation du thiazole est également contrôlée en position 2 par utilisation d'une catalyse palladiée avec un large excès d'iodure de cuivre, et remarquablement sans ajout de base ou de ligand (Schéma 46).¹⁰⁴

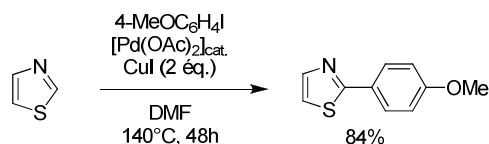


Schéma 46

Très récemment, Daugulis a appliqué au thiazole le système catalytique basé sur l'utilisation d'iodure de cuivre proposé pour l'arylation directe d'une large gamme d'hétérocycles, incluant de nombreux azoles, avec des halogénures d'aryles. Cependant, bien que ces conditions aient permis la phénylation directe de l'oxazole en position 2, la phénylation directe du thiazole a conduit uniquement à la formation du dérivé 2,5-diphénylé (Schéma 47).¹⁰⁵

¹⁰³ Masui, K.; Mori, A.; Okano, K.; Takamura, K.; Kinoshita, M.; Ikeda, T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2011.

¹⁰⁴ Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1379.

¹⁰⁵ Do, H-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12404.

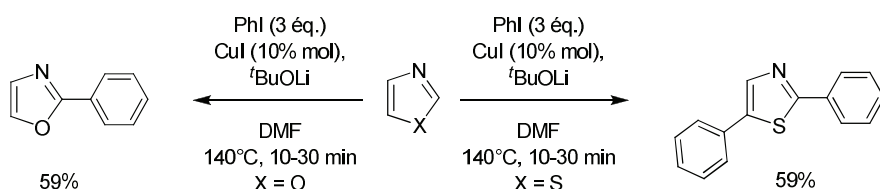


Schéma 47

La première méthode générale d'orientation sélective du processus d'arylation directe en position 2 du noyau thiazole a été proposée par Fagnou et son équipe.¹⁰⁶ La technique repose sur la préparation du thiazole-*N*-oxyde qui permet remarquablement de recentrer la HOMO, initialement plus importante en position 5, sur la position 2. Ainsi, l'utilisation du système catalytique développé en série aromatique basé sur l'emploi d'acétate de palladium, du ligand Ph-DavePhos de Buchwald, de pivalate de césium (généralisé *in situ* par déprotonation de l'acide pivalique par le carbonate de césium) en présence d'une quantité catalytique de bromure de cuivre permet l'arylation sélective de la position 2 du thiazole-*N*-oxyde avec une gamme importante d'halogénure d'aryles. De façon intéressante, la grande réactivité du thiazole-*N*-oxyde permet de réaliser l'arylation directe à température ambiante. L'emploi de cuivre (I) est cette fois nécessaire non pas pour éviter une réaction compétitive en position 5 mais en position 4. En effet, Fagnou emploie le même système catalytique sans cuivre pour l'arylation régiosélective du 4-méthylthiazole-*N*-oxyde. A cette occasion, Fagnou présente le premier exemple d'hétéroarylation régiosélective de la position 2 du thiazole (Schéma 48).

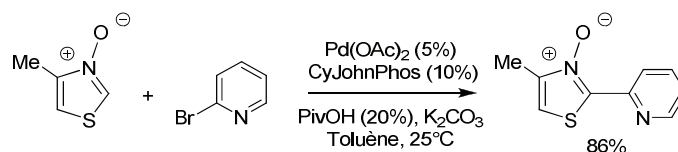


Schéma 48

Les arylation directe consécutives des positions 5 et 4 ont ensuite pu être réalisées par emploi de systèmes catalytiques standards (Schéma 49).

¹⁰⁶ a) Campeau, L.-C.; Bertrand-Laperle, M.; Leclerc, J. P.; Villemure, E.; Gorelsky, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3276. b) Campeau, L.-C.; Stuart, D. R.; Leclerc, J.-P.; Bertrand-Laperle, M.; Villemure, E.; Sun, H.-Y.; Lasserre, S.; Guimond, N.; Lecavallier, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3291.

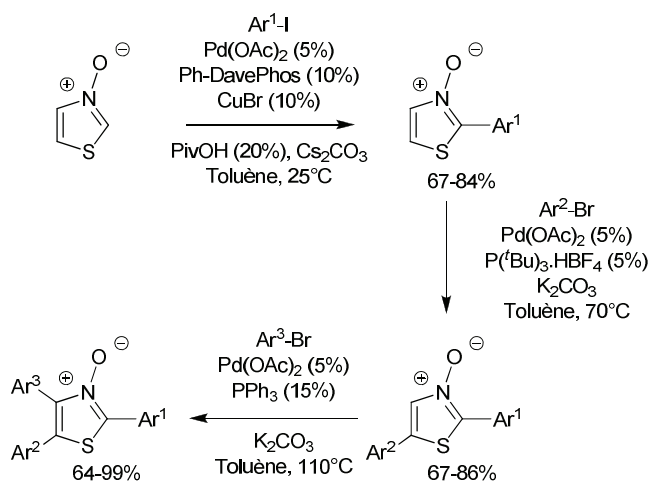


Schéma 49

Enfin l'année dernière, dans le cadre du développement de nouveaux systèmes catalytiques à base de nickel, Itami et son équipe¹⁰⁷ ont montré de façon remarquable que l'emploi d'acétate de nickel et d'un ligand bis-pyridinique en présence de *tert*-butylate de lithium comme base, permettait d'orienter sélectivement la phénylation en position 2 sans emploi de cuivre (I) (Schéma 50), ce que ne permet pas les conditions analogues de Daugulis (Schéma 47).

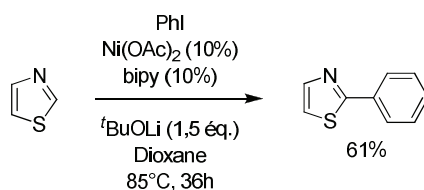


Schéma 50

II.2. Arylation et hétéroarylation directe en série thiazolique monosubstituée sur la position 2.

Bien que de nombreux exemples de phénylation directe de la position 5 de thiazole substitués en position 2 aient été reportés, ce sont les équipes de Doucet et de Greaney qui ont proposé les deux premières méthodes générales d'arylation directe de la position 5 de dérivés 2-mono et 2,4-disubstitués.

Doucet et son équipe ont proposé en 2007 le couplage direct de thiazoles substitués en position 2 avec une large gamme de chlorures d'aryles activés en utilisant le PdCl(dppb)(C₃H₅) comme catalyseur (Schéma 51).¹⁰⁸

¹⁰⁷ Canivet, J.; Yamaguchi, J.; Ban, I.; Itami, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1733.

¹⁰⁸ Gottumukkala, A. L.; Doucet, H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3629.



Schéma 51

La même année, l'équipe de Greaney a proposé des conditions expérimentales originales d'arylation directe de la position 5 de dérivés thiazoliques substitués en position 2 qui repose sur l'utilisation de l'eau, non pas comme solvant puisque les substrats n'y sont pas solubles mais comme agent dispersant, à une température remarquablement basse de 60°C (Schéma 52).¹⁰⁹

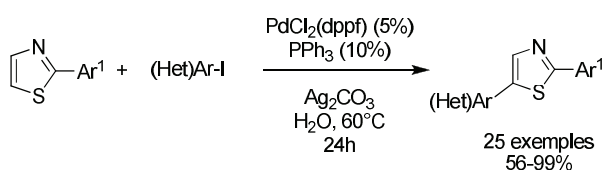


Schéma 52

Dans le cadre du développement de procédés d'arylation directe attractifs d'un point de vue économique et environnemental, Doucet et son équipe ont réalisé l'année dernière l'(hétéro)arylation directe de la position 5 de nombreux thiazoles substitués sur les positions 2 et/ou 4, en utilisant des concentrations extrêmement faibles d'acétate de palladium en présence d'acétate de potassium dans le DMA et ce, remarquablement, sans emploi de ligand (Schéma 53).¹¹⁰



Schéma 53

¹⁰⁹ Turner, G. L.; Morris, J. A.; Greaney, M. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7996.

¹¹⁰ a) Roger, J.; Požgan, F.; Doucet, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1179. b) Požgan, F.; Roger, J.; Doucet, H.

III. Etude de l'arylation et de l'hétéroarylation directe régiosélective en série thiazole-4-carboxylate

L'étude bibliographique précédente montre qu'à ce jour l'étude de l'arylation directe en série thiazolique a été essentiellement centrée sur le noyau thiazole nu et que très peu d'études d'arylation directe de dérivés thiazoliques monosubstitués en position 4 ont été effectuées. En particulier, aucune étude d'arylation directe régiosélective de dérivé thiazole-4-carboxylates d'alkyle que nous avons sélectionnés n'a été développée.

Cette étude s'est appuyée sur une étude de phénylation directe d'un homologue structural, l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle réalisée en 2005 au laboratoire.⁷⁸ L'examen de plusieurs sources de palladium avec différentes bases et l'iodure de phényle comme partenaire de couplage a rapidement montré que l'emploi spécifique d'acétate de palladium, associé au carbonate de césium conduit essentiellement à la phénylation directe régiosélective de la position 2 et ce indépendamment de la nature du ligand et de la polarité du solvant comme le révèle très clairement le diagramme présenté dans le **schéma 54**. Toutefois, certaines combinaisons ligand/solvant et notamment les associations CyJohnPhos/dioxane, IMes/dioxane et tri-*ortho*-tolylphosphine/toluène ont permis de façon remarquable la phénylation sélective de la position 2 avec de très bons rendements.

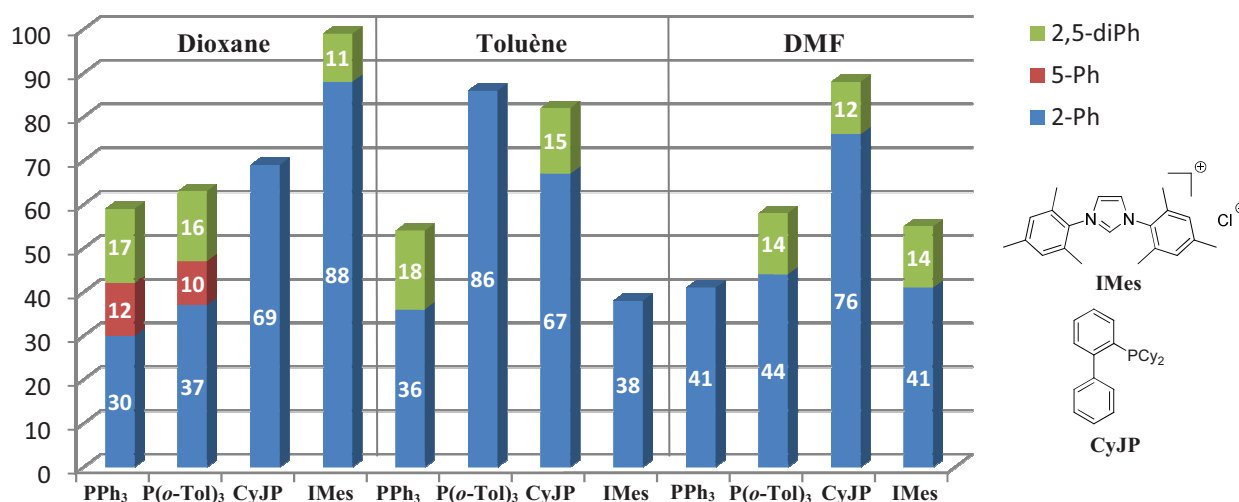


Schéma 54

Sur la base de ces travaux nous avons décidé d'entreprendre une étude préliminaire de phénylation directe du thiazole-4-carboxylate de méthyle en employant le même système

catalytique basé sur l'emploi d'acétate de palladium associé à un large excès de carbonate de césium, en faisant varier la nature du ligand et la polarité du solvant.

III.1. Etude préliminaire de la phénylation directe régiosélective du thiazole-4-carboxylate de méthyle (**1**)

Le thiazole-4-carboxylate de méthyle (**1**) a été préparé par traitement de l'acide thiazole-4-carboxylique, par un excès de chlorure de thionyle dans le méthanol à reflux (**Schéma 55**). Après élimination de l'excès de réactif et du solvant, le thiazole-4-carboxylate de méthyle (**1**) obtenu avec un rendement de 81% a été utilisé sans aucune autre étape de purification supplémentaire.

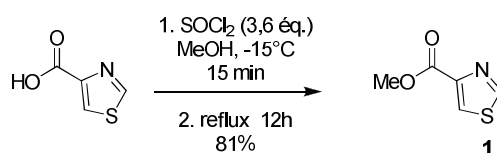


Schéma 55

Le thiazole-4-carboxylate de méthyle (**1**) a ensuite été engagé dans le processus de phénylation directe avec l'iodure de phényle, catalysé par l'acétate de palladium associé au carbonate de césium utilisé en large excès et l'influence de la nature du ligand dans trois solvants distincts, le toluène, le dioxane et le DMF, sur l'efficacité et la régiosélectivité du processus a été examinée. Les trois diagrammes du **schéma 56** présentent les résultats de phénylation directe dans les trois solvants sélectionnés.

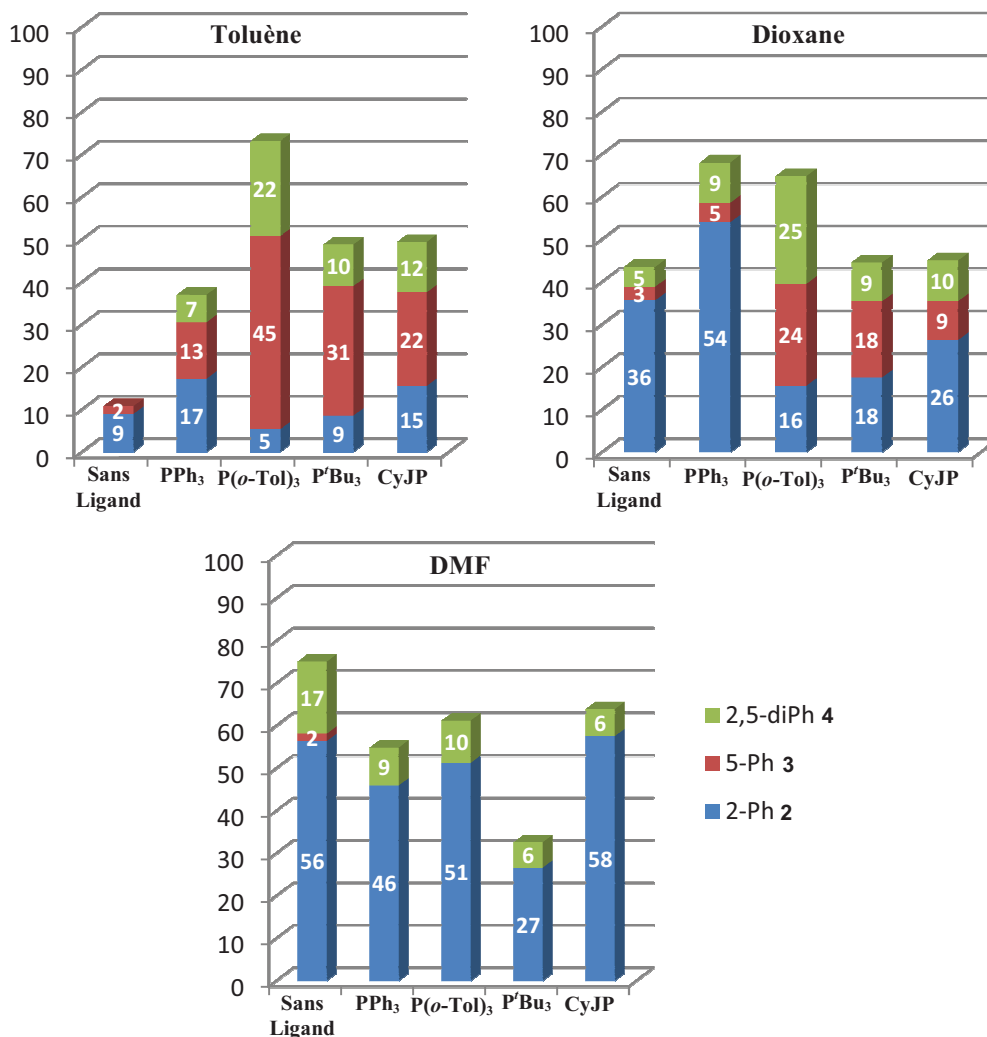
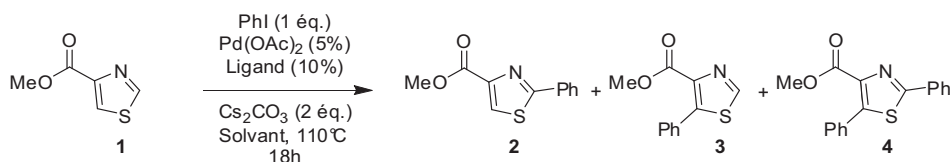


Schéma 56

De façon intéressante, nous avons observé par un suivi GC/MS couplé à une analyse RMN ¹H des bruts réactionnels que ces conditions catalytiques permettent la phénylation du thiazole-4-carboxylate de méthyle. Cependant, la polarité du solvant est rapidement apparue comme le facteur déterminant du contrôle de la régiosélectivité du processus de phénylation directe. En effet, lorsque le toluène est utilisé comme solvant, un mélange de thiazole-4-carboxylates 2-phénylé (2), 5-phénylé (3) et diphénylé (4) a été identifié mais le dérivé 5-phénylé (3) a été obtenu de façon majoritaire avec les ligands plus encombrés, particulièrement avec le tri-*ortho*-tolylphosphine. Par contre, lorsque le DMF est employé comme solvant, la phénylation a lieu très majoritairement en position 2, et ce de façon étonnante, quelque soit la nature du ligand. Il faut noter que cette tendance est moins marquée dans le dioxane où seules les

réactions réalisées sans ligand et avec la triphénylphosphine ont permis d'obtenir majoritairement le composé 2-phénylé (**2**).

A ce stade, le DMF a donc été sélectionné comme solvant afin d'assurer la régiosélectivité de la phénylation en position 2 et les efforts ont été axés sur la diminution de la production de dérivé diarylé qui, avec la dégradation partielle du modèle qui n'est pas récupéré en fin de réaction, sont les deux facteurs responsables des rendements de phénylation modestes observés. Pour palier ces difficultés, nous avons décidé de préparer l'ester *tert*-butylique, plus résistant aux conditions basiques et qui permet en outre d'ajouter de l'encombrement stérique susceptible de perturber la phénylation consécutive en position 5 conduisant au dérivé diphénylé.

III.2. Etude préliminaire de la phénylation directe régiosélective du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle (**5**)

Le thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle (**5**) a été préparé par réaction d'estérification de l'acide 4-thiazole carboxylique commercial avec le *tert*-butanol en utilisant le carbonyldiimidazole (CDI) comme agent d'activation de la fonction acide carboxylique et en présence de DBU comme base. Le traitement réactionnel a permis ensuite d'obtenir un produit solide avec un excellent rendement de 97% et l'analyse RMN ¹H a révélé qu'aucun processus de purification supplémentaire n'était nécessaire (**Schéma 57**).

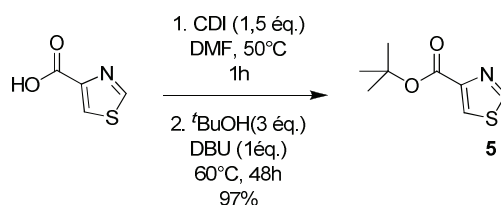


Schéma 57

Les résultats de la phénylation directe du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle (**5**) avec l'iodure de phényle réalisée dans le DMF à 110°C pendant 18h en employant la combinaison Pd(OAc)₂ (5 mol%) / Cs₂CO₃ (2 équ.) et en faisant varier la nature du ligand, sont présentés dans le **schéma 58**.

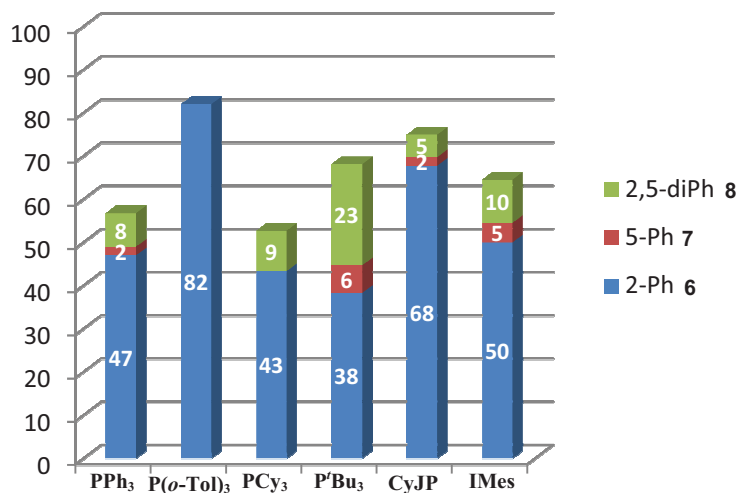
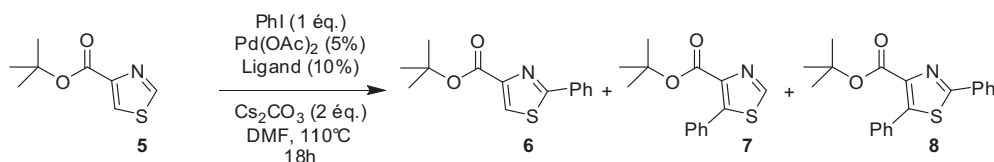


Schéma 58

Parmi la gamme de ligand testés (5 ligands phosphiniques et un ligand carbénique, l'IMes), il est clairement apparu que l'emploi de la tri-*ortho*-tolylphosphine permet la phénylation directe totalement régiosélective de la position 2 du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle (**5**), le thiazole monophénylé (**6**) étant obtenu avec un très bon rendement de 82% après une procédure de purification sur gel de silice et ce cette fois sans formation de dérivé diphenylé (**8**). De façon remarquable également, l'utilisation du ligand CyJohnPhos a permis la phénylation régiosélective de la position 2 mais le produit 2-phénylé (**6**) a été cette fois obtenu avec un rendement plus modeste de 68%.

Au vu des résultats de cette étude préliminaire de phénylation directe, nous avons retenu les deux ligands tri-*ortho*-tolylphosphine et CyJohnPhos pour l'étude d'arylation et de l'hétéroarylation directe du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle (**5**) avec une large gamme de partenaires halogénés.

III.3. Arylation directe régiosélective du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle (**5**) avec une large gamme de partenaires aromatiques halogénés

Dans un premier temps, nous avons examiné l'influence de la nature de l'halogène sur le processus d'arylation directe avec les conditions précédemment sélectionnées. L'étude comparative de la phénylation du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle (**5**), réalisée avec successivement l'iodure, le bromure et le chlorure de phényle en utilisant les deux ligands

précédemment sélectionnés, la tri-*ortho*-tolylphosphine et le ligand Cy-JohnPhos de Buchwald, est présentée dans le diagramme du schéma 59.

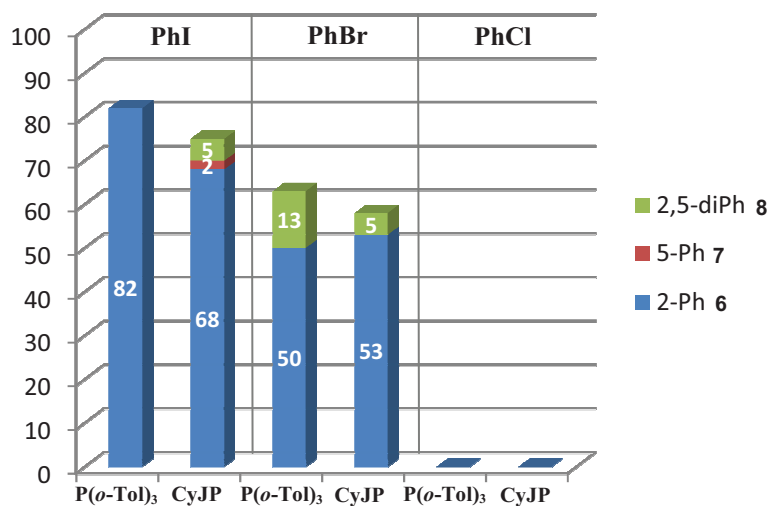
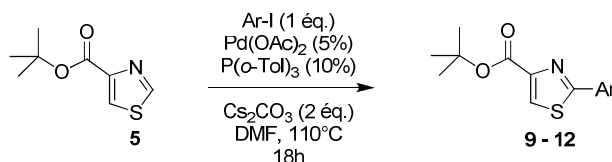


Schéma 59

D'une part, bien que la régiosélectivité pour la position 2 soit conservée, les réactions d'arylation directes avec le bromure de phényle sont apparues d'emblée moins concluantes en terme de rendement (50 et 53%) qu'avec l'emploi d'iodure de phényle. D'autre part le chlorure de phényle n'a pas pu être couplé avec les deux systèmes catalytiques sélectionnés mais également par emploi d'une large gamme de ligands de Buchwald (DavePhos, SPhos, XPhos, JohnPhos) ainsi que de la tri-*tert*-butylphosphine (P^tBu₃). Ces réactions supplémentaires confirment ainsi que l'étape cruciale d'addition oxydante ne serait pas à l'origine de nos échecs. En conséquence, cette étude révèle clairement que pour l'arylation du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle (5) les dérivés iodoaromatiques doivent être privilégiés en retenant la tri-*ortho*-tolylphosphine comme ligand.

Afin de confirmer l'efficacité de ce système catalytique basé sur l'emploi de tri-*ortho*-tolylphosphine nous avons ensuite entrepris quatre réactions d'arylation directe avec des dérivés iodoaromatiques porteurs de groupements aussi bien électroattracteurs qu'électrodonneurs. Les résultats présentés dans le **tableau 3** se sont révélés très concluants puisque les dérivés 2-arylés ont pu être obtenus avec des rendements corrects de 65 à 72% et ce en engageant un seul équivalent de partenaire de couplage iodé et quels que soient les effets électroniques induits par les groupements présents sur le noyau aromatique.



Entrée	(Het)Ar-X	Produit	N°	Rdt. (%)
1			9	65
2			10	67
3			11	68
4			12	72

Tableau 3

III.4. Etude de l'hétéroarylation directe régiosélective du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle (**5**) avec une large gamme d'hétéroaryles halogénés

L'efficacité des deux systèmes catalytiques sélectionnés au cours de l'étude préliminaire de phénylation, basés sur l'emploi d'acétate de palladium, de carbonate de césium utilisé en large excès, et des deux ligands tri-*ortho*-tolyphosphine et Cy-JohnPhos, a été examinée, dans un premier temps pour le couplage direct du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle (**5**) avec les 2-iodo-, 2-bromo- et 2-chloropyridines comme partenaires de couplage. Le choix de ces partenaires spécifiques pour une étude préliminaire résulte de l'application initialement visée de mise au point de nouveaux plans d'accès aux cœurs di- et triazolopyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la *série d*. Les résultats rassemblés dans le **schéma 60** montrent que l'emploi de la tri-*ortho*-tolyphosphine reste efficace pour le couplage direct du partenaire iodé (73%), mais cette efficacité chute pour le couplage direct du dérivé bromé et enfin ce ligand est apparu inapproprié pour le couplage de la 2-chloropyridine.

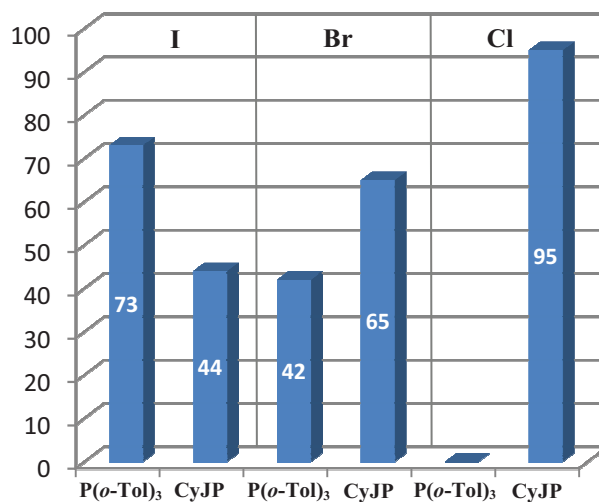
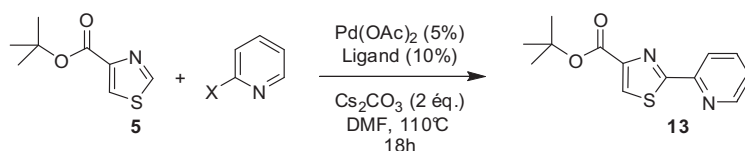


Schéma 60

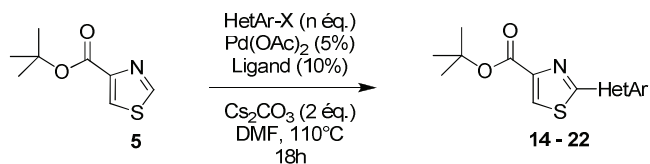
A l'inverse, l'emploi du ligand Cy-JohnPhos (CyJP) s'est révélé moins efficace que la tri-*ortho*-tolylphosphine pour le couplage de la 2-iodopyridine, par contre ce ligand est apparu efficace pour le couplage de la 2-bromopyridine et de façon remarquable, très efficace pour le couplage de la 2-chloropyridine, permettant en effet de préparer dans le dernier cas le 2-pyridinylthiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle (**13**) de façon quasi quantitative (95%).

Cette étude préliminaire a montré en définitive que la tri-*ortho*-tolylphosphine doit être retenue pour le couplage des dérivés iodohétéroaromatiques tandis que le ligand CyJohnPhos doit être privilégié pour le couplage des partenaires hétéroaryliques bromés et chlorés. Les résultats du couplage direct du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle (**5**) avec une large gamme de partenaires hétéroaromatiques halogénés avec les deux systèmes catalytiques sélectionnés en fonction de la nature de l'halogène sont rassemblés dans le **tableau 4**.

L'examen des résultats a conduit à distinguer essentiellement trois groupes de partenaires de couplage :

1- Un premier groupe de partenaires halogénés tels que la 2-bromo-6-méthoxypyridine, (Entrée 4, **Tableau 4**), la 3-bromoquinoline (Entrée 8, **Tableau 4**), la 2-chloropyrazine (Entrée 10, **Tableau 4**) ou encore le 2-iodothiophène (Entrée 11, **Tableau 4**) pour lesquels la réaction a été réalisée dans les proportions stœchiométriques, a permis d'obtenir les thiazoles hétéroarylés en position 2 désirés avec de bons rendements (71-84%).

2- Pour un second groupe de partenaires halogénés tels que les 3-halogénoypyridines (Entrées 1-3, **Tableau 4**), la 2,5-dichloropyridine (Entrée 5, **Tableau 4**), la 2-chloro-5-iodopyridine (Entrée 6, **Tableau 4**), la 2-chloroquinoléine (Entrée 7, **Tableau 4**) et la 5-bromopyrimidine (Entrée 9, **Tableau 4**), nous avons observé une réaction compétitive d'homocouplage de l'halogénure d'hétéroaryle qui induit une diminution de la conversion du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle (**5**). Ainsi un ajustement du nombre d'équivalent d'halogénure d'hétéroaryle a été opéré afin d'atteindre la conversion complète du substrat de départ. Bien que cette seule opération ait permis dans la grande majorité des cas d'obtenir des rendements satisfaisants (53-77%) en thiazoles hétéroarylés (Entrées 1, 6, 7 et 9, **Tableau 4**) celle-ci doit être accompagnée, pour certains partenaires halogénés tels que la 3-chloropyridine (Entrée 3, **Tableau 4**) et la 2,5-dichloropyridine (Entrée 5, **Tableau 4**), d'une augmentation des quantités de catalyseur. Ces ajustements ont permis d'obtenir les thiazole-4-carboxylates de *tert*-butyle hétéroarylés en position 2 avec de bons rendements de 70 et 85%. Il faut noter que seul le rendement de couplage de la 3-bromopyridine n'a pas pu être amélioré de façon significative par ces différents ajustements, la production de dérivé 2,5-diarylés étant fortement augmentée par l'emploi de 2 équivalents de partenaire halogéné.



Entrée	(Het)Ar-X	n éq.	Ligand	Produit	N°	Rdt. (%)
1		2	P(<i>o</i> -Tol) ₃		14	53 (43) ^a
2		2	CyJP		14	47 ^c (42) ^{a,c}
3		3	CyJP		14	70 ^b (36) ^a
4		1	CyJP		15	71
5		3	CyJP		16	85 ^b (37) ^a
6		2	P(<i>o</i> -Tol) ₃		17	58
7		3	CyJP		18	66 (50) ^a
8		1	CyJP		19	76
9		2	CyJP		20	77 (55) ^a
10		1	CyJP		21	72
11		1	CyJP		22	84

^a 1 éq. HetAr-X. ^b Pd(OAc)₂ 10%, Ligand 20%. ^c Présence de produit 2,5-diarylé.

Tableau 4

3- Enfin un troisième groupe de partenaires de couplage, qui sont rassemblés dans le **schéma 61**, s'est révélé inefficace dans la réaction d'hétéroarylation directe du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle (**5**) en utilisant les deux systèmes catalytiques développés précédemment, sans pouvoir identifier une quelconque explication d'origine structurale évidente (degré de substitution et position des halogènes), un problème éventuel d'addition oxydante devant être écarté pour ces partenaires hétéroaryles halogénés. Ces partenaires incluent des pyridines di- et trihalogénées, ou portant un halogène en position 3 et substituées par des groupements nitrile, amide ou méthoxy, ainsi qu'une large gamme de dérivés thiazoliques.

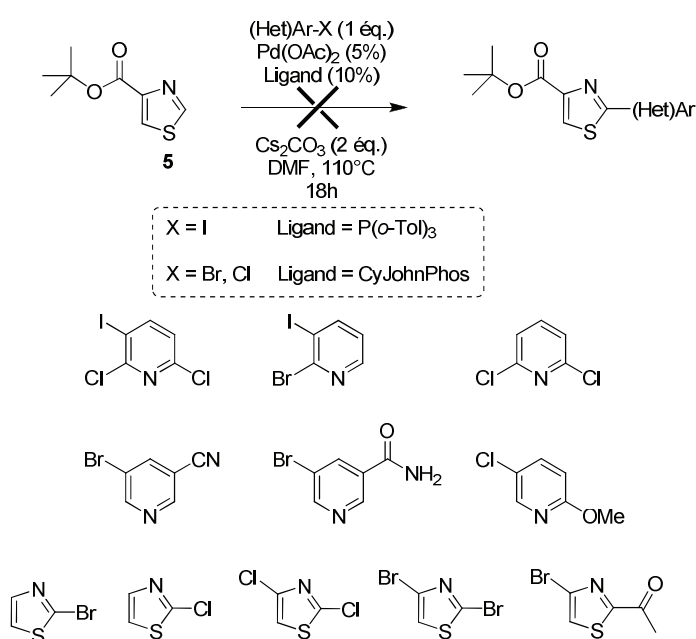


Schéma 61

IV. Conclusion

Cette étude nous a permis de mettre au point une nouvelle méthode d'arylation et d'hétéroarylation directe du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle régiosélective de la position 2, basée sur l'utilisation de systèmes catalytiques adaptés à la nature de l'halogène du partenaire de couplage. Ces deux systèmes catalytiques reposent sur l'utilisation d'acétate de palladium en présence d'un excès de carbonate de césium et de DMF comme solvant avec deux ligands spécifiques, la tri-*ortho*-tolylphosphine pour le couplage des dérivés iodés et le CyJohnPhos pour le couplage des dérivés chlorés et bromés. De façon intéressante, la méthode permet le couplage de partenaires aromatiques et hétéroaromatiques. Toutefois, nous avons pu observer que bien qu'une large gamme d'hétérocycles ait été couplée avec succès,

plusieurs partenaires de couplage, notamment en série thiazolique, se sont révélés inappropriés. De plus, au sein de la série pyridinique, plus particulièrement étudiée en vue d'application à l'élaboration de nouveaux plans de synthèse des cœurs di- ou triazolylpyridines des thiopeptides antibiotiques de la *série d*, des résultats aléatoires ont été obtenus avec des partenaires de couplages qui se sont révélés très efficaces, tels que la 2-chloropyridine et d'autres complètement inappropriés pour des raisons qui restent à élucider. Toutefois, de façon générale et dans le contexte actuel de développement de nouvelles méthodes générales d'hétéroarylation directe régiosélective en série thiazolique, cette méthodologie constitue actuellement la technique la plus générale d'introduction d'une large gamme d'aromatiques et d'hétéroaromatiques en position 2 du noyau thiazole, notamment sans emploi de cuivre (I) qui a été souvent préconisé pour l'arylation du noyau thiazole.

C. Evaluation des dérivés 4-bromo-2-cétothiazoles dans une séquence de borylation-couplage de Suzuki-Miyaura

I. Contexte général de l'étude

Cette étude s'inscrit dans le cadre général de notre étude de nouveaux plans d'accès aux cœurs di- ou triazolylpyridiniques communs aux thiopeptides antibiotiques de la *série d*. En particulier, les 2-cétothiazoles ont d'une part été identifiés comme des unités présentes dans certains cœurs pyridiniques issus de l'hydrolyse des thiopeptides antibiotiques de la *série d*. D'autre part et de façon intéressante, la fonction cétone méthylique sur la position 2 peut être ensuite engagée dans une séquence réactionnelle de construction d'un second noyau thiazole par synthèse de Hantzsch permettant en définitive de former les unités 2,4-bis-thiazoliques présentes dans de nombreux cœurs pyridiniques.

L'introduction des unités 4-halogénothiazoliques et bis-thiazoliques sur une pyridine, dans le cadre de la synthèse des thiopeptides antibiotiques de la *série d*, est actuellement essentiellement réalisée par une réaction de couplage de Stille.^{47,77} Bien que ce mode de couplage soit très efficace, il nécessite la préparation et l'isolation des dérivés 4-stannylés obtenus via la préparation délicate du dérivé lithié, qui nécessite des étapes supplémentaires de protection et de déprotection des fonctions sensibles aux attaques nucléophiles.

Une première alternative, souvent utilisée, consiste à préparer les dérivés 4-stannylthiazoles par un couplage croisé pallado-catalysé de l'hexaméthyl-diétain avec un 4-halogénothiazole ou bis-thiazole. Cette méthode conduit néanmoins à la production indésirable de produit d'homocouplage. En effet, le couplage de Stille du produit stannylé formé *in situ* avec le réactif halogéné de départ n'est pas contrôlable et dépend étroitement de la réactivité des partenaires de couplage. Face à ce constat, le développement de méthodes alternatives d'arylation des unités thiazoliques et bis-thiazoliques en position 4 apparaît nécessaire.

La seconde alternative repose sur l'utilisation d'un procédé d'arylation directe de la liaison C-H. Cependant, compte tenu de la haute réactivité des positions 2 et 5 du noyau thiazole dans les processus d'arylation directe, l'hétéroarylation directe de la position 4 de 2-cétothiazoles n'est envisageable que par l'installation préalable d'un groupement protecteur en position 5

comme une fonction ester ou un atome de chlore. Cette dernière possibilité a été récemment proposée par l'équipe de Fagnou.¹¹¹

Face à ces constats, nous avons, dans un premier temps, orienté nos efforts sur le développement d'une technique alternative de métallation hautement chimiosélective des dérivés 4-bromo-2-cétothiazoles, facilement accessibles à partir du 2,4-dibromothiazole, et ce dans le cadre général de la recherche de procédés d'hétéroarylation directs stœchiométriques dont nous avons présentés les objectifs dans l'introduction de ce chapitre (p. 42). En particulier, compte tenu du caractère très sensible de la fonction cétone vis-à-vis des attaques nucléophiles, seule la préparation des dérivés zinciques ou boroniques (ou boronates) nous est apparue adaptée. Bien que plusieurs méthodes d'activation de zinc facilitant l'insertion aient été proposées, notamment la réduction du chlorure de zinc par des métaux alcalins comme le lithium le potassium, le sodium ou le lithium (appelé zinc de Rieke),¹¹² le traitement préalable du zinc par du chlorure de triméthylsilyle et de 1,2-dibromoéthane¹¹³ et plus récemment l'emploi de chlorure de lithium suggéré par Knochel,⁸¹ nous avons privilégié dans un premier temps l'étude de la borylation de la liaison C-Br par couplage croisé avec le pinacolborane ou le bis-pinacoldiborane, une technique qui a été très largement étudiée ces quinze dernières années.

II. Etude bibliographique des méthodes de borylation palladocatalysées d'(hétéro)aromatiques halogénés

L'équipe de Miyaura a reporté en 1995 la première procédure de borylation d'halogénures d'aryles par le bis-pinacoldiborane catalysée par le palladium (**Schéma 62**).¹¹⁴

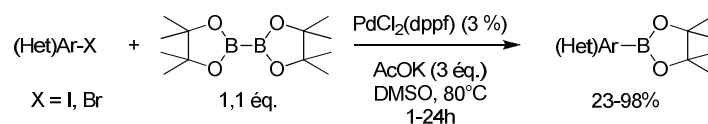


Schéma 62

Le mécanisme proposé consiste en l'addition du palladium au degré d'oxydation zéro dans la liaison carbone-halogène de l'halogénure d'aryle, suivi du déplacement de l'halogène par un

¹¹¹ Liégault, B.; Petrov, I.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2010**, ASAP.

¹¹² a) Rieke, R. D.; Hudnall, P. M.; Uhm, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 269. b) Rieke, R. D.; Tzu-Jung Li, P.; Burns, T. P.; Uhm, S. T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4324. c) Rieke, R. D. *Science* **1989**, *246*, 1260. d) Rieke, R. D.; Hanson, M. V. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 1925.

¹¹³ Majid, T. N.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4413.

¹¹⁴ Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508.

groupement acétate capable de provoquer la transmétallation du bis-pinacoldiborane conduisant après une étape d'élimination réductrice au dérivé hétéroaromatique borylé (**Schéma 63**).

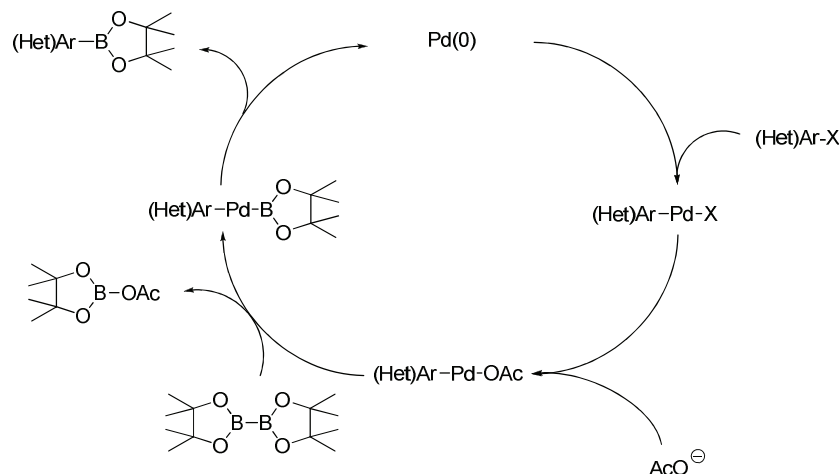


Schéma 63

Le rôle de l'acétate de potassium a été souligné comme prépondérant par les auteurs. N'étant pas un agent d'activation efficace du boronate formé, il permet en effet d'éviter la réaction secondaire d'homocouplage résultant du couplage de Suzuki-Miyaura du boronate formé *in situ* avec l'halogénure d'aryle. De façon intéressante Miyaura a montré que la procédure de borylation est efficace avec une large gamme de dérivés iodés ou bromés porteurs de groupements électroattracteurs ou électrodonneurs. Toutefois, les partenaires de couplage bromés porteurs de groupements électrodonneurs se sont révélés les substrats les moins efficaces.

L'utilisation de cette procédure de borylation a ensuite été étendue aux aryltriflates. A cette occasion, Miyaura et son équipe ont proposé d'enchaîner, pour la première fois, le couplage de Suzuki-Miyaura d'aryltriflates après la préparation du dérivé arylboronate.¹¹⁵ Pour cela, une seconde base, le phosphate de potassium, est introduite dans le milieu réactionnel pour activer l'arylboration. Cette méthode a permis d'accéder directement aux composés biaryliques. Notons qu'un rechargement en catalyseur au cours de la deuxième étape a été nécessaire pour obtenir de bons rendements (**Schéma 64**).

¹¹⁵ Ishiyama, T.; Itoh, Y.; Kitano, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3447.

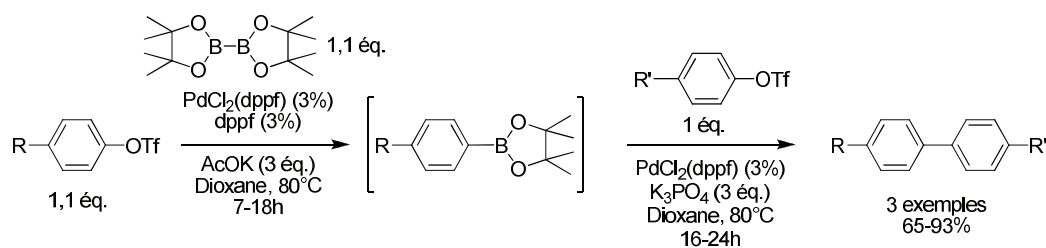


Schéma 64

Au cours de la même année, Giroux et son équipe ont réalisé une étude générale de cette réaction en l'appliquant à une large gamme de dérivés (hétéro)aromatiques (pseudo)halogénés et proposé les premiers exemples de l'application de cette méthodologie à l'arylation directe du thiophène et de la quinoléine.¹¹⁶ Il faut noter que les conditions expérimentales sont sensiblement différentes de celle de Miyaura, la réaction ayant été effectuée dans le DMF et une solution aqueuse de carbonate de sodium a été utilisée dans un second temps pour promouvoir le couplage de Suzuki-Miyaura (Schéma 65).

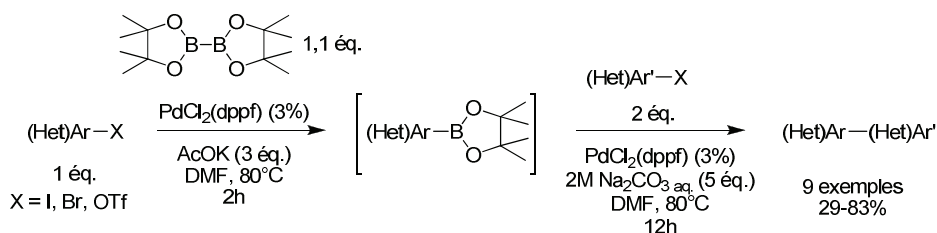


Schéma 65

Cette même année 1997, l'équipe de Masuda a proposé une nouvelle procédure de borylation pallado-catalysée basée sur l'utilisation d'un réactif plus simple et moins coûteux, le pinacolborane (Schéma 66).¹¹⁷

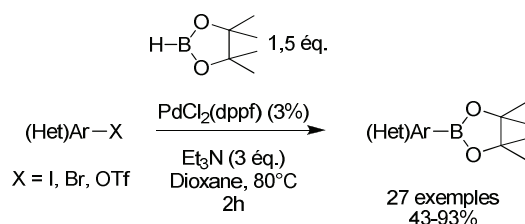


Schéma 66

D'un point de vue mécanistique, la base utilisée est dans ce cas la triéthylamine qui associée au pinacolborane permet de concentrer la charge sur le bore qui est ensuite transmétallé (Schéma 67).

¹¹⁶ Giroux, A.; Han, Y.; Prasit, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3841.

¹¹⁷ a) Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6458. b) Murata, M.; Oyama, T.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 164.

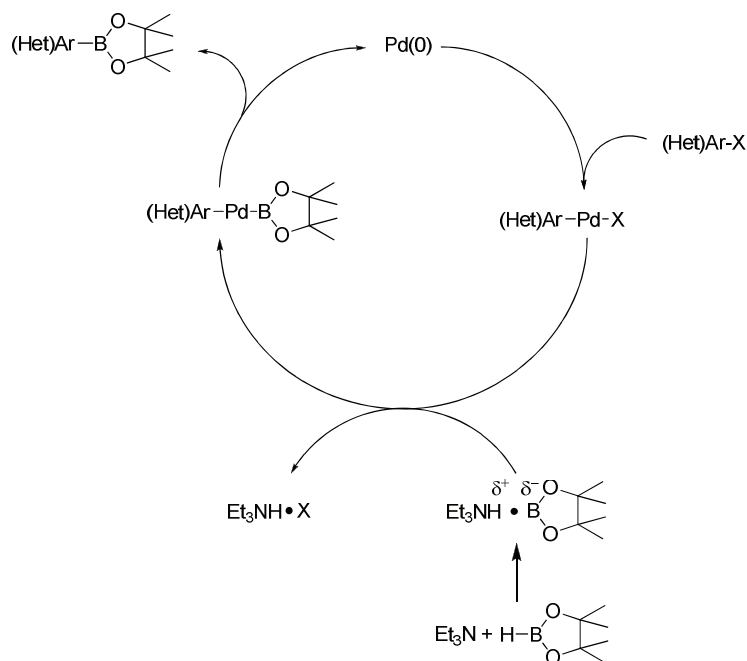
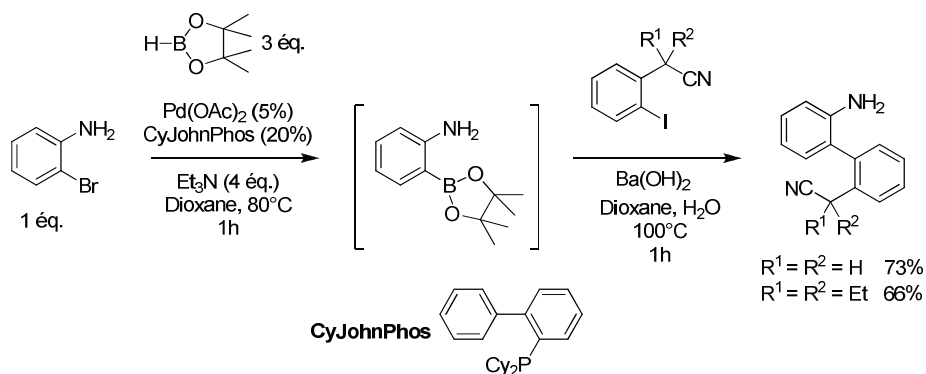


Schéma 67

L'équipe de Guéritte et Baudoin a ensuite étendu cette méthodologie en développant un nouveau système catalytique basé sur l'emploi d'acétate de palladium associé au ligand Cy-JohnPhos de Buchwald, dans un rapport 1/4. Cette procédure s'est révélée d'une très grande efficacité pour l'étape de borylation réalisée en particulier, de façon remarquable, à partir de la 2-bromoaniline non protégée (**Schéma 68**).^{82a} En outre, le dérivé boronate ainsi généré a ensuite été engagé avec succès dans un couplage de Suzuki-Miyaura encombré avec un halogénure d'aryle orthosubstitué pour la préparation d'intermédiaires de synthèse d'analogues biphényliques du rhazinilam.¹¹⁸ De façon intéressante, le milieu réactionnel n'a pas été rechargé en catalyseur au cours de la seconde étape. De plus, le phosphate de potassium a été substitué par l'hydroxyde de barium pour faciliter, en présence d'eau, le couplage de Suzuki-Miyaura et pour hydrolyser l'excès de pinacolborane.

¹¹⁸ a) Pascal, C.; Dubois, J.; Guénard, D.; Guéritte, F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6414. b) Pascal, C.; Dubois, J.; Guénard, D.; Tchertanov, L.; Thoret, S.; Guéritte, F. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14737. c) Dupont, C.; Guénard, D.; Thal, C.; Thoret, S.; Guéritte, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5853.



Sur la base de ces premiers travaux d'investigation de la réaction de borylation suivie du couplage de Suzuki-Miyaura, appelé procédé 'BSC', de nombreux développements ont été proposés au cours des dix dernières années avec pour objectif principal, le développement de nouveaux systèmes catalytiques. En particulier Zhang¹¹⁹ et Colobert¹²⁰ ont proposé deux nouvelles procédures de borylation/couplage de Suzuki-Miyaura (BSC) dont la principale modification consiste dans le premier cas, en l'utilisation d'acétate de palladium en l'absence de ligand comme catalyseur et de carbonate de césium pour provoquer le couplage de Suzuki-Miyaura, et dans le second cas, l'emploi du ligand bidentate DPEphos pour la borylation et de fluorure de césium comme agent activant dans la seconde étape. Ces deux méthodes, qui n'utilisent pas le même agent de borylation, peuvent être considérées comme complémentaires, la première étant efficace sur les dérivés iodés et les dérivés bromés porteurs de groupements électroattracteurs, la deuxième étant plus spécifiquement adaptée aux dérivés bromés portant des groupements électrodonneurs (**Schéma 69**).

¹¹⁹ Zhu, L.; Duquette, J.; Zhang, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3729.

¹²⁰ Broutin, P.-E.; Čerňa, I.; Campaniello, M.; Leroux, F.; Colobert, F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4419.

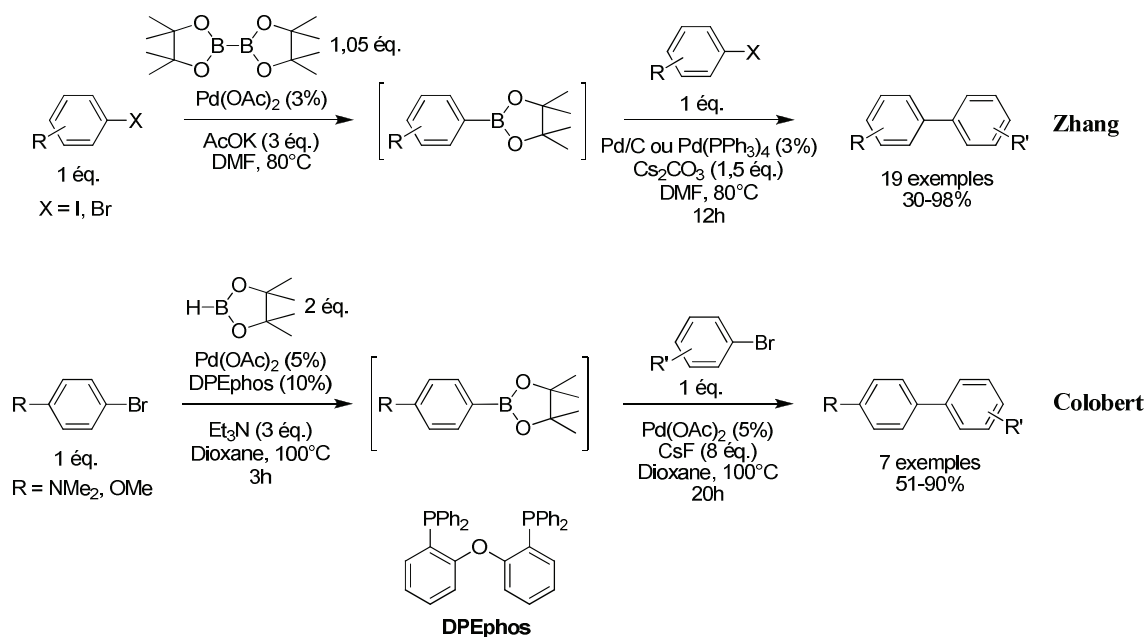


Schéma 69

Les progrès les plus significatifs concernent la borylation, parfois suivie du couplage de Suzuki-Miyaura, de chloroaromatiques qui sont plus disponibles et moins onéreux que leurs homologues bromés ou iodés. C'est à nouveau l'équipe de Miyaura qui a proposé en 2001 une première procédure basée sur l'emploi de palladium bis-dibenzylidène acétone associé à la tricyclohexylphosphine dans le dioxane permettant la borylation des dérivés hétéroaryles chlorés à l'aide du bis-pinacoldiborane (**Schéma 70**).¹²¹

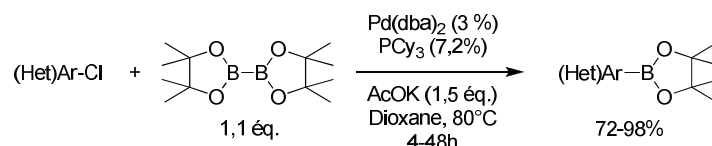
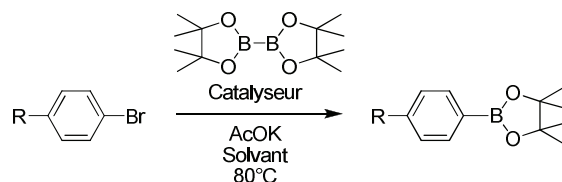


Schéma 70

Il faut noter que cette nouvelle procédure a été appliquée avec succès à la préparation d'arylborationates à partir de bromures d'aryles désactivés, avec des temps de réaction réduits et des rendements augmentés par rapport aux conditions initialement développées (PdCl₂(dppf), DMSO) (**Schéma 71**).

¹²¹ Ishiyama, T.; Ishida, K.; Miyaura, N. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9813.



R	Catalyseur/Solvant	Temps (h)	Rdt (%)
MeO	PdCl ₂ (dppf)/DMSO	24	69
	Pd(dba) ₂ -PCy ₃ /Dioxane	7	81
Me ₂ N	PdCl ₂ (dppf)/DMSO	24	23
	Pd(dba) ₂ -PCy ₃ /Dioxane	6	81

Schéma 71

Fürstner et son équipe ont proposé ensuite un système catalytique basé sur l'utilisation de l'*i*Pr, un ligand carbénique, pour la borylation de chlorures d'aryles porteurs de groupements attracteurs dans le THF.¹²² L'activation aux micro-ondes a permis une grande réduction du temps de réaction mais le catalyseur a été peu préservé et un rechargement en ce dernier a du être effectué après dix minutes de réaction. De plus, les rendements en aryleboronates obtenus sont plus faibles que ceux obtenus avec un chauffage classique (Schéma 72).

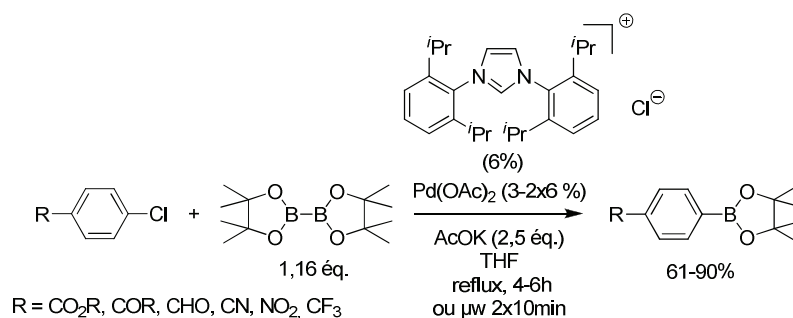


Schéma 72

Plus récemment, l'équipe de Buchwald a élaboré deux nouvelles méthodes de borylation de chlorures d'aryles et d'hétéroaryles.^{82b} Le premier système catalytique est constitué de tris(dibenzylidène) dipalladium et du ligand XPhos, en présence d'acétate de potassium et en utilisant le dioxane comme solvant, à 110°C. De façon remarquable, cette procédure a permis la borylation d'une large gamme de dérivés aromatiques et hétéroaromatiques chlorés avec des temps de réaction exceptionnellement courts (Schéma 73).

¹²² Fürstner, A.; Seidel, G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 541.

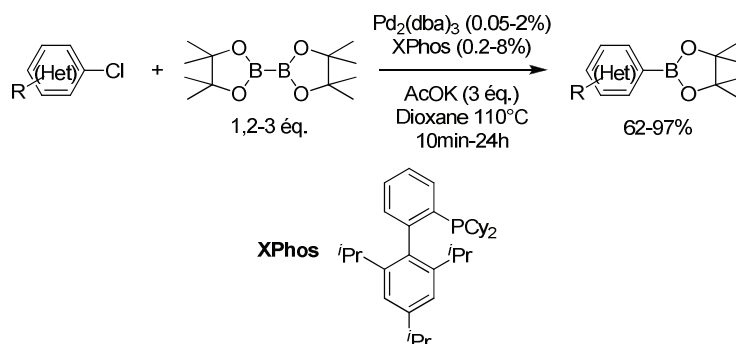


Schéma 73

La seconde procédure repose sur l'emploi d'acétate de palladium, du ligand SPhos et de phosphate de potassium comme base, dans le dioxane. De façon spectaculaire, ces conditions ont permis la borylation au bis-pinacoldiborane de dérivés benzéniques chlorés à température ambiante (**Schéma 74**). Par contre, les temps de réaction nécessaires sont considérablement allongés.

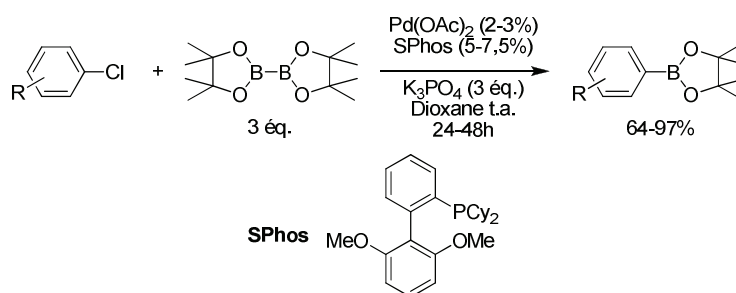


Schéma 74

De façon intéressante également, la première procédure de borylation a pu être immédiatement suivie par un couplage de Suzuki-Miyaura de plusieurs chlorures d'(hétéro)aryles sans recharger en catalyseur, en additionnant simplement le partenaire chloré, du phosphate de potassium permettant l'activation du boronate et de l'eau, initialement préconisé l'équipe de Guéritte et Baudoin. Le ligand SPhos a été préféré au ligand XPhos pour ces réactions. Cette procédure représente la première méthode permettant la synthèse de composés (hétéro)biaryliques à partir de deux chlorure d'(hétéro)aryles (**Schéma 75**).

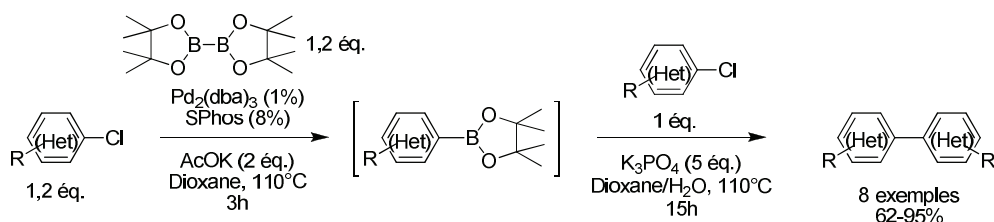


Schéma 75

III. Etude d'une nouvelle méthodologie d'hétéroarylation en série 4-bromo-2-cétothiazole selon un séquence borylation/couplage de Suzuki-Miyaura (BSC)

III.1. Synthèse du 4-bromo-2-acétylthiazole (**23**) et du 4-bromo-2-propionylthiazole (**24**)

Le 4-bromo-2-acétylthiazole (**23**) et le 4-bromo-2-propionylthiazole (**24**) ont été synthétisés par emploi de la procédure proposée par l'équipe de Cossy¹²³ à partir du 2,4-dibromothiazole avec des rendements de 80 et 78%. Cette procédure consiste en une réaction d'échange brome-lithium réalisée sélectivement en position 2¹²⁴ par traitement au *n*-butyllithium, le lithien formé à -78°C a ensuite été mis au contact de la *N*-acétyl- ou la *N*-propionylmorpholine (**Schéma 76**).

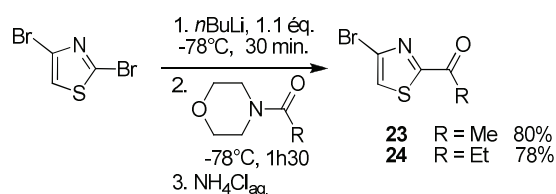


Schéma 76

III.2. Etude préliminaire de borylation de 4-bromo-2-cétothiazoles (**23**) et (**24**)

Le 4-bromo-2-acétylthiazole (**23**) a d'abord été engagé dans deux essais de borylation pallado-catalysée avec le pinacolborane en utilisant les deux procédures de référence développées par les équipes de Masuda¹¹⁷ et Baudoin, qui reposent sur l'emploi de triéthylamine pour l'activation du pinacolborane.^{82a} Cependant, dans les deux cas, la formation du 2-acétylthiazol-4-ylboronate (**25**) n'a pas été observée (**Schéma 77**).

¹²³ Gebauer, J.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3425.

¹²⁴ Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Pedrini, P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1748.

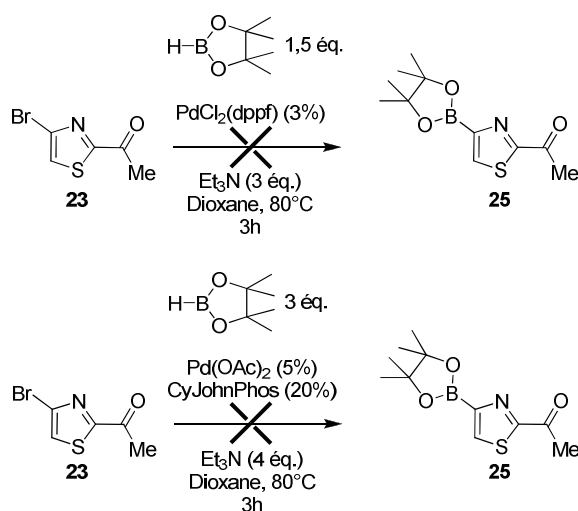
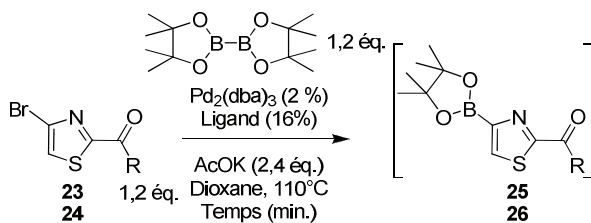


Schéma 77

Face à ces échecs, nous nous sommes tournés vers les procédures de borylation basées sur l'utilisation de bis-pinacoldiborane qui est l'agent de borylation le plus employé dans ce type de procédure comme nous l'avons montré dans l'étude bibliographique précédente (p. 66). Celles-ci reposent pour l'essentiel, sur l'utilisation de trois sources différentes de palladium, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ et $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, de trois solvants polaires le DMSO, le DMF et le dioxane et l'utilisation commune d'acétate de potassium. Cette base apparait en effet comme la base de choix pour permettre l'activation du bis-pinacoldiborane dans la phase de borylation, tout en étant inapte pour activer le boronate formé afin d'éviter la formation du produit d'homocouplage par couplage de Suzuki-Miyaura.

Ainsi, pour notre étude de borylation du 4-bromo-2-acétylthiazole (**23**) et du 4-bromo-2-propionylthiazole (**24**), nous avons sélectionné le tris(dibenzylidène) dipalladium comme catalyseur, en présence d'acétate de potassium dans le dioxane comme solvant, système récemment proposé par Buchwald. Aussi, nous avons décidé d'étudier l'influence de la nature du ligand sur la réaction de borylation dans un premier temps.

La conversion du produit de départ et la formation des thiazolyl-boronates (**25**) et (**26**) ont été suivis par des analyses GC de prélèvements effectués toutes les quinze minutes et une analyse RMN ^1H finale du brut réactionnel après conversion totale des 2-cétothiazoles (**23**) et (**24**).



Entrée	Ligand	Temps ^a (min.)	
		R = Me	R = Et
1	dppf	>1000	>1000
2	CyJohnPhos	40	30
3	XPhos	120	30
4	SPhos	180	60
5	DavePhos	90	45
6	IMes	150	180 ^b

^a Temps nécessaire à une conversion complète ^b 80% de conversion

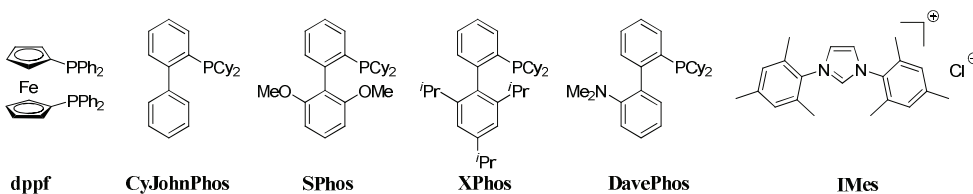
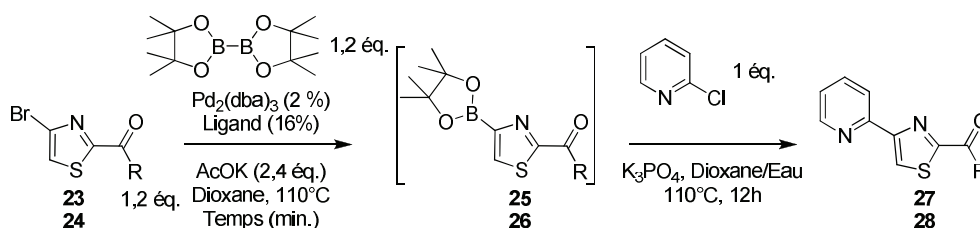


Tableau 5

Les temps nécessaires à la conversion complète du 4-bromo-2-acétylthiazole (**23**) et du 4-bromo-2-propionylthiazole (**24**) en boronate (**25**) et (**26**) sont rassemblés dans le **tableau 5**. Ils montrent clairement que les ligands de Buchwald sont les plus efficaces. En effet, de façon surprenante, l'utilisation du ligand dppf s'est révélée inefficace bien que présente dans la procédure initiale de Miyaura basée sur l'emploi de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (**Schéma 62**, p. 66). Par contre le ligand IMes, analogue de l'IPr utilisé pour la première fois par l'équipe de Fürstner dans ce type de réaction (**Schéma 72**, p. 72), a permis la borylation quantitative du 4-bromo-2-acétylthiazole (**23**) en 150 minutes et une conversion de 80% du 4-bromo-2-propionylthiazole (**24**) en 180 minutes. En fait, seuls les ligands de Buchwald permettent de réduire considérablement les temps de borylation mais de façon surprenante, ces temps dépendent étroitement du modèle envisagé. En fait, seul le ligand Cy-JohnPhos a permis d'obtenir de faibles temps de réaction de borylation des deux modèles, 40 et 30 minutes.

Avant toute autre progression, nous avons essayé d'isoler les 2 dérivés boronates (**25**) et (**26**). Cependant, toutes les tentatives de purification par chromatographie sur gel de silice et d'alumine se sont soldées par un échec. Ainsi, à ce stade, nous avons décidé d'engager directement les boronates (**25**) et (**26**) préparés dans un couplage de Suzuki-Miyaura dans les conditions proposées par Baudoin et Buchwald qui consistent simplement en l'ajout du

partenaire de couplage et d'une solution aqueuse de phosphate de potassium comme agent d'activation. Le reflux est poursuivi pendant 12h. L'étude du couplage de Suzuki-Miyaura consécutif a été réalisée à partir de tous les systèmes catalytiques permettant la borylation recensés précédemment. En outre, en accord avec notre objectif initial de proposer de nouveaux plans de synthèse des cœurs thiazolypyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la *série d*, cette étude préliminaire de couplage consécutif de Suzuki-Miyaura a été réalisée avec la 2-chloropyridine comme partenaire de couplage. Les résultats sont rassemblés dans le **tableau 6**.



Entrée	Ligand	Temps (min.)		Rdt. (%) ^a	
		R = Me	R = Et	R = Me	R = Et
1	CyJohnPhos	40	30	90 (84)	100 (97)
2	XPhos	120	30	84 (81)	94 (90)
3	SPhos	180	60	68	99 (96)
4	DavePhos	90	45	30	52
5	IMes	150	180	-	-

^a Rendements GC en utilisant le *n*-eicosane comme étalon interne, rendements isolés entre parenthèses

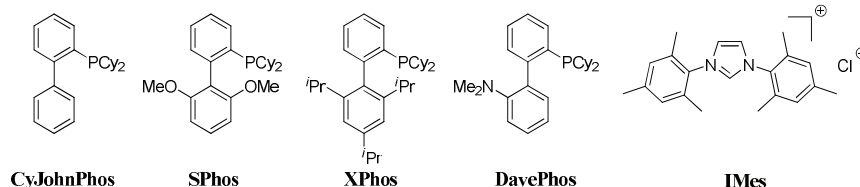


Tableau 6

Nous avons observé tout d'abord, que seule l'utilisation du ligand IMes ne permet pas le couplage de Suzuki-Miyaura consécutif tandis que l'utilisation des systèmes catalytiques basés sur l'emploi d'un ligand de Buchwald a été très concluante. Toutefois, les ligands Cy-JohnPhos, XPhos et SPhos se sont montrés les plus performants et, de façon intéressante, l'utilisation du ligand Cy-JohnPhos, qui est le plus accessible, permet d'obtenir les deux thiazoles pyridylés (**27**) et (**28**) avec de très bons rendements de 84 et 97%. De façon générale, pour un ligand donné, une bonne corrélation entre le temps de borylation et le rendement de couplage a pu être observée, à savoir qu'une diminution du temps de borylation entraîne une augmentation du rendement de couplage, probablement en raison d'une meilleure préservation du système catalytique, le milieu réactionnel n'étant pas rechargé en

catalyseur pour le couplage consécutif de Suzuki-Miyaura. Il faut signaler en outre que, de façon très intéressante, aucune réaction compétitive d' α -arylation de la cétone n'a été observée.

Nous avons ensuite étudié l'influence de la nature de l'halogène sur le couplage consécutif de Suzuki-Miyaura. Les résultats rassemblés dans le diagramme du **schéma 78** (comparatif d'une séquence de borylation/couplage de Suzuki-Miyaura réalisée avec un système catalytique basé sur l'utilisation du ligand Cy-JohnPhos avec la 2-bromo- et la 2-iodopyridine) ont révélés une diminution substantielle du rendement de couplage d'environ 20%. De façon étonnante, le rendement de couplage du 4-bromo-2-acétylthiazole (**23**) avec la 2-iodopyridine est par contre diminué de moitié. Il faut noter que cette perte d'efficacité observée pour le couplage des 2-bromo- et 2-iodopyridines ne peut pas être expliquée par le couplage compétitif de la cétone, ce dernier n'ayant pas été observé.

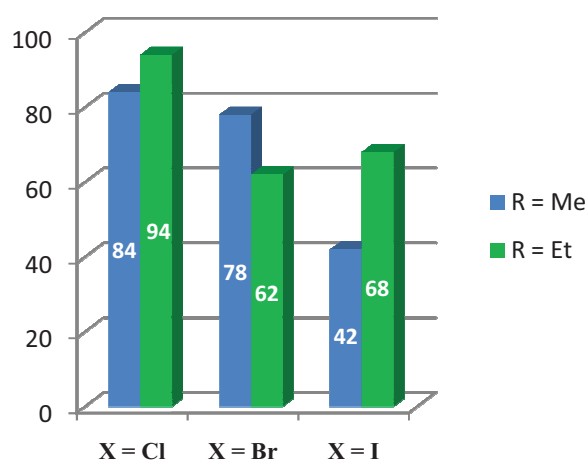
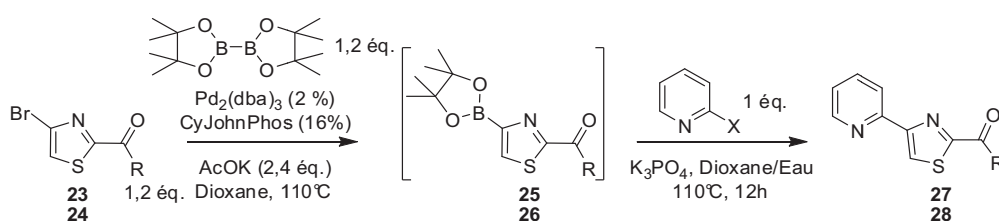
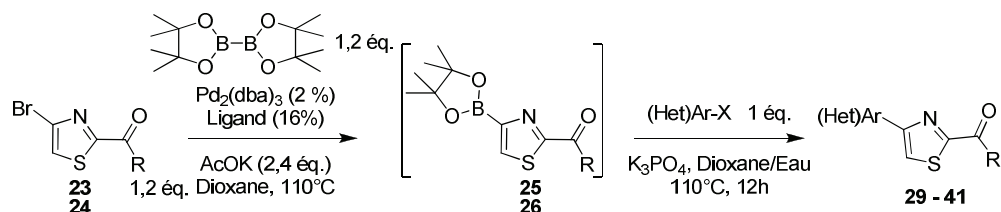


Schéma 78

III.3. Généralisation de la méthodologie d'hétéroarylation des 4-bromo-2-cétothiazoles

Afin d'évaluer la généralité de cette nouvelle méthodologie d'hétéroarylation des dérivés 4-bromo-2-cétothiazoles, nous avons engagé un large panel d'halogénures d'hétéroaryles dans la séquence borylation/couplage de Suzuki-Miyaura. Le ligand Cy-JohnPhos, qui a révélé une très bonne efficacité pour les deux dérivés thiazoliques, a été privilégié dans un premier

temps, les ligands XPhos et SPhos ayant été ensuite envisagés en cas d'échec. Les résultats sont rassemblés dans le **tableau 6**.



Entrée	(Het)Ar-X	R	Ligand	Produit	N°	Rdt. (%)
1		Et	CyJohnPhos		29	95
2		Me	CyJohnPhos		30	33
3		Me	XPhos			100
4		Et	CyJohnPhos		31	0
5		Et	XPhos			66
6			Me		CyJohnPhos	
7		Me	CyJohnPhos		33	70
8		Me	CyJohnPhos		34	0
9		Me	XPhos			98
10		Et	CyJohnPhos		35	79
11		Me	CyJohnPhos		36	80
12		Me	CyJohnPhos		37	64

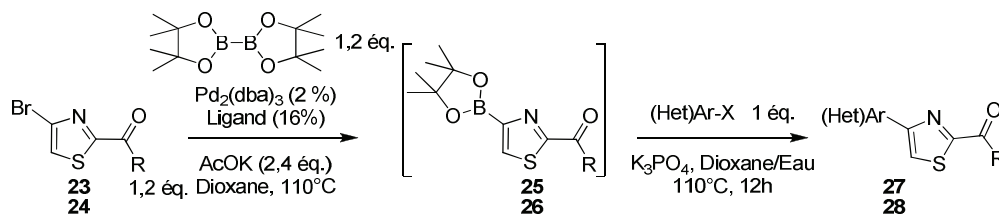
Tableau 6

Dans le but de valider cette méthodologie pour des applications directes à la synthèse de cœurs pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la *série d*, plusieurs halogénoypyridines ont tout d'abord été utilisées comme partenaire de couplage (Entrées 1-7, **Tableau 6**). En premier lieu, bien que la 2,5-dichloropyridine ait été couplée quantitativement (95%) en utilisant le ligand Cy-JohnPhos (Entrée 1, **Tableau 6**), seule l'utilisation du ligand XPhos a

permis d'obtenir de bons rendements de couplage de la 3-chloropyridine en raison d'une meilleure efficacité de ce dernier pour l'étape cruciale d'addition oxydante (Entrées 2-5, **Tableau 6**). En outre, nous avons observé une différence importante de rendement entre les modèles acétyl- et propionylthiazoles (**23**) et (**24**), 100% et 66% respectivement. Ensuite la 2-bromo-6-méthoxypyridine et la 2-chloro-5-iodopyridine ont été couplées, avec des rendements satisfaisants, avec le système catalytique sélectionné (Entrées 6-7, **Tableau 6**).

Le couplage d'autres hétérocycles s'est également révélé très concluant (Entrées 8-14, **Tableau 6**). De façon étonnante, nous avons observé pour la première fois une très grande différence de réactivité entre les modèles acétyl- et propionylthiazoles (**23**) et (**24**) pour le couplage de la 2-chloroquinoléine (Entrées 8 et 10, **Tableau 6**), le premier n'ayant pas été couplé tandis que le second l'est avec un rendement de 79% en utilisant le ligand Cy-JohnPhos. Là encore, l'utilisation du ligand XPhos comme alternative a permis le couplage du dérivé acétylé avec un très bon rendement de 98% (Entrée 9, **Tableau 6**).

Par ailleurs, de façon très intéressante les modèles 2,4-dibromo- et 2,4-dichlorothiazoles ont pu être couplés avec succès (Entrées 13 et 14, **Tableau 6 (suite)**) ce qui permet la préparation des unités bis-thiazoliques très largement représentées dans les produits naturels thiazoliques. En dernier lieu, nous avons vérifié que les halogénures de vinyles étaient également de bons partenaires de couplage. Cependant, une nouvelle fois, seule l'utilisation du ligand XPhos a permis la vinylation du 2-acétyl-4-bromothiazole (**23**) tandis que le 4-bromo-2-propionylthiazole a pu être couplé avec les conditions initialement sélectionnées (Entrées 15-17, **Tableau 6**)



13		Me	CyJohnPhos		38	73
14		Me	CyJohnPhos		39	60
15		Me	CyJohnPhos		40	0
16		Me	XPhos			65
17		Et	CyJohnPhos			41

Tableau 6 (suite)

IV. Conclusion et perspectives

Cette étude d'hétéroarylation en série 4-bromo-2-cétothiazole basée sur une séquence borylation/couplage de Suzuki-Miyaura s'est révélée très concluante. Le système catalytique employé repose sur l'utilisation d'un ligand de Buchwald (Cy-JohnPhos ou XPhos) combiné au tris(dibenzylidène) dipalladium en présence d'acétate de potassium dans le dioxane avec le bis-pinacoldiborane comme agent de borylation, et permet la borylation très rapide des 2-acétyl- et 2-propionyl-4-bromothiazoles (30–40 min.). Le couplage de Suzuki-Miyaura consécutif a ensuite été réalisé par simple addition du partenaire de couplage, de phosphate de potassium et d'eau pour activer le boronate préalablement formé.

Cette méthode est apparue très générale puisqu'en effet, de nombreux hétéroaryles iodés, bromés ou chlorés ont pu être couplés. En particulier, de nombreuses pyridines se sont avérées de bons partenaires de couplage, ce qui révèle d'ores et déjà la viabilité d'intégration de cette méthodologie dans le nouveau plan de synthèse des cœurs pyridiniques des thiopeptides antibiotique de la *série d* que nous allons étudier dans le chapitre suivant.

De plus, les 2,4-halogénothiazoles ainsi qu'un dérivé vinylique ont pu être couplés. Aussi, cette procédure de borylation/couplage de Suzuki-Miyaura en série 2-cétothiazole permet l'accès aux synthons bis-thiazoliques et 4-vinylthiazoliques et ainsi d'envisager de nouvelles

coupures rétrosynthétiques pour la synthèse de produits naturels thiazoliques. Ces perspectives seront présentées de façon détaillée dans la conclusion de ce chapitre.

D. Conclusion et perspectives des méthodes d'hétéroarylation en série thiazolique développées

Dans le contexte général de la fonctionnalisation d'hétérocycles par voie organométallique, dont les enjeux actuels sont la recherche de processus chimiosélectifs efficaces, économes et simples à mettre en œuvre, deux axes de recherche principaux sont actuellement étudiés. Le premier axe de recherche repose sur la mise au point de méthodes permettant de générer *in situ* un intermédiaire organométallique, qui est ensuite immédiatement engagé dans une réaction de couplage catalysée par un métal de transition. Le second axe de recherche vise à générer un intermédiaire organométallique en quantité catalytique en réalisant le couplage direct de la liaison C-H d'un partenaire avec un second partenaire halogéné afin d'éviter la préparation d'un intermédiaire organométallique en quantité stœchiométrique. En accord avec ces problématiques et notre objectif de développement de nouveaux plans de synthèse des cœurs des thiopeptides antibiotiques de la *série d*, nous avons développé au cours de ce chapitre deux nouvelles méthodologies d'hétéroarylation directe en série thiazolique.

- ◆ Une première méthodologie d'hétéroarylation directe en série thiazole-4-carboxylate, unité sélectionnée car très présente dans les cœurs des thiopeptides antibiotiques de la *série d*, a été étudiée. Ainsi, une procédure d'hétéroarylation directe régiosélective du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle avec un large panel d'aromatiques et d'hétéroaromatiques halogénés a pu être développée. Elle repose sur l'emploi d'acétate de palladium en présence d'un large excès de carbonate de césium dans le DMF comme solvant, et de deux ligands, la tri-*ortho*-tolylphosphine pour le couplage des dérivés iodés et le ligand Cy-JohnPhos pour le couplage des dérivés bromés et chlorés. Cette procédure s'est révélée particulièrement intéressante, permettant de coupler une large gamme d'aromatiques iodés et d'hétéroaromatiques chlorés, bromés ou iodés (**Schéma 79**). En particulier, plusieurs dérivés pyridiniques halogénés ont pu être couplés, ce qui révèle la viabilité de l'intégration de cette méthodologie dans le nouveau plan de rétrosynthèse d'accès aux cœurs pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la *série d*, que nous allons étudier dans le chapitre suivant.

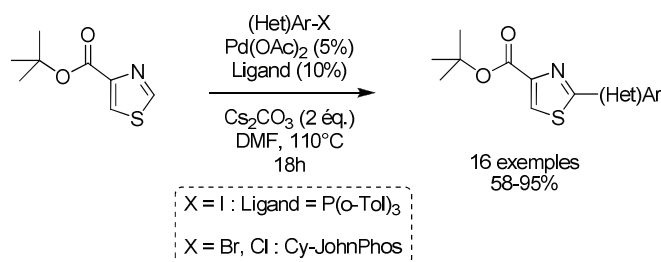


Schéma 79

De plus, bien que certaines limitations aient été mises en évidence, notamment l'inefficacité de la procédure pour le couplage de partenaires pyridiniques di- ou trihalogénés et des thiazoles mono- ou dihalogénés, sans aucune raison d'ordre structurel apparente, cette méthodologie constitue actuellement la technique la plus générale d'introduction d'une large gamme d'aromatiques et d'hétéroaromatiques en position 2 du noyau thiazole, notamment sans emploi de cuivre (I) qui a été préconisé pour l'arylation du noyau thiazole.

Dans ce contexte, il serait intéressant de prolonger l'étude de l'arylation directe consécutive de la position 5 qui combinée à une séquence d'hydrolyse et de décarboxylation de la position 4, permettrait l'accès aux thiazoles 2,5-dihétéroarylés exploités en chimie des matériaux pour leurs propriétés de fluorescence (Schéma 80). Ces investigations ont été récemment conduites avec succès en série oxazolique.¹²⁵

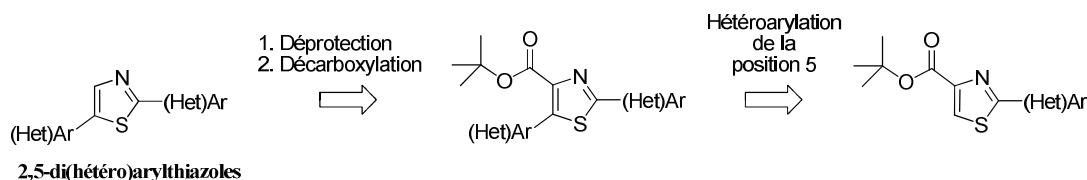


Schéma 80

- ◆ La seconde étude méthodologique a été axée sur l'étude de l'hétéroarylation directe en série 2-cétothiazolique, qui est une unité structurale présente dans certains cœurs pyridiniques issus de l'hydrolyse des thiopeptides antibiotiques de la *série d*. Par ailleurs, la fonction cétone peut être engagée par la suite dans un processus de synthèse thiazolique de Hantzsch, pour accéder aux unités 2,4-bis-thiazoliques également présentes dans de nombreux cœurs pyridiniques.

Ainsi, une nouvelle procédure de borylation suivie d'un couplage de Suzuki-Miyaura de deux dérivés 4-bromo-2-cétothiazoles avec des dérivés hétéroaromatiques a été

¹²⁵ Verrier, C.; Martin, T.; Hoarau, C.; Marsais, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7383.

développée avec succès. La procédure de borylation est basée sur l'utilisation du tris(dibenzylidène) dipalladium comme catalyseur, du bis-pinacoldiborane comme agent de borylation, en présence d'acétate de potassium dans le dioxane, et l'emploi des ligands de Buchwald Cy-JohnPhos et XPhos. Cette procédure a permis d'obtenir les 2-cétothiazol-4-ylboronates avec des temps de réaction très courts (30-40 min.). La procédure consécutive de couplage de Suzuki-Miyaura a pu être ensuite facilement réalisée en additionnant le partenaire de couplage et une solution aqueuse de phosphate de potassium pour activer le boronate préalablement formé.

De façon générale, cette nouvelle procédure d'hétéroarylation s'est révélée très efficace, permettant de coupler une très large gamme d'hétéroaromatiques (**Schéma 81**). En particulier, le couplage de plusieurs dérivés pyridiniques halogénés a permis de montrer la viabilité d'intégration de cette méthodologie dans le nouveau plan de rétrosynthèse d'accès aux cœurs pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la *série d*.

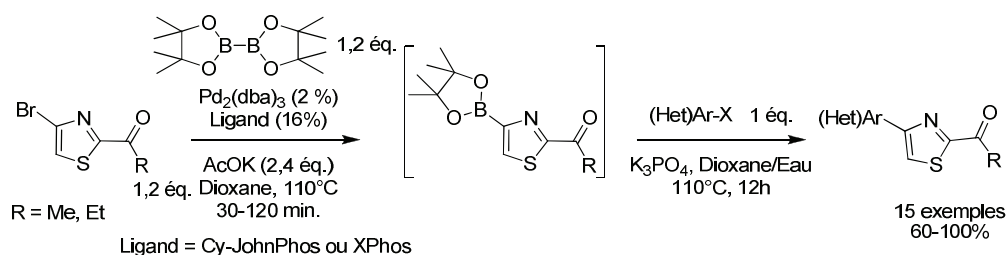


Schéma 81

De plus, l'efficacité de cette méthodologie ouvre désormais de nombreuses perspectives synthétiques que nous allons détailler et dont certaines ont d'ores et déjà été étudiées :

1- De façon intéressante, l'emploi du 2-bromothiazole-4-carboxylate d'éthyle comme partenaire de couplage permettrait la préparation directe de l'ester saramycétate, dont l'acide correspondant est issu de l'hydrolyse acide de la cyclothiazomycine (**Schéma 82**).

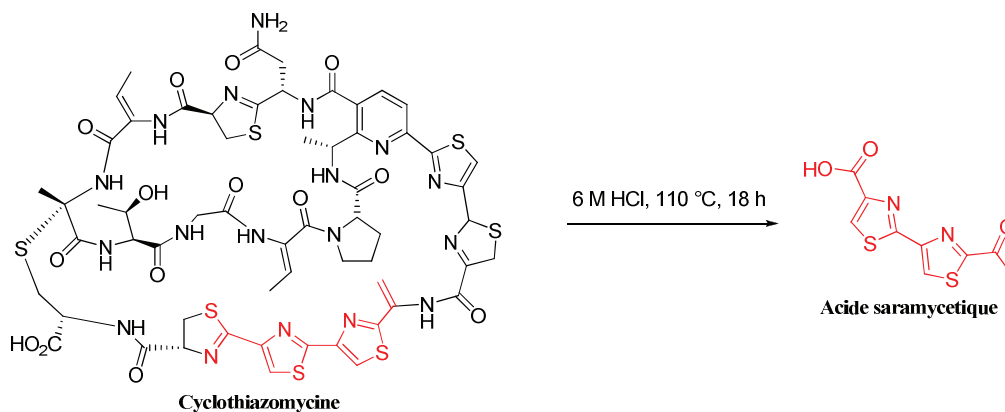


Schéma 82

L'acide saramycétique a été préparé par l'équipe de Bagley en 2007,¹²⁶ qui a proposé la première synthèse totale en 9 étapes avec un rendement global de 11% à partir du diéthoxyacétonitrile en adoptant une stratégie de construction des deux cycles thiazoliques par des réactions de Hantzsch successives. (**Schéma 83**).

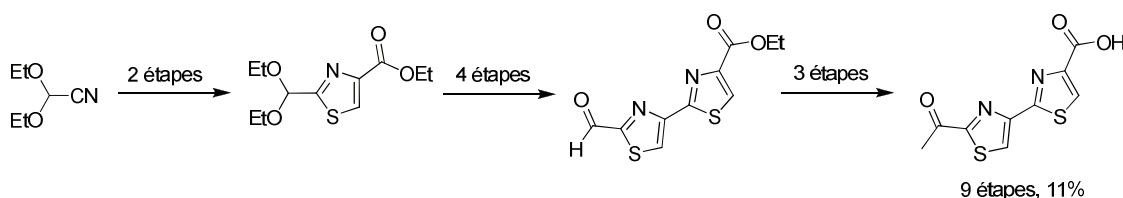
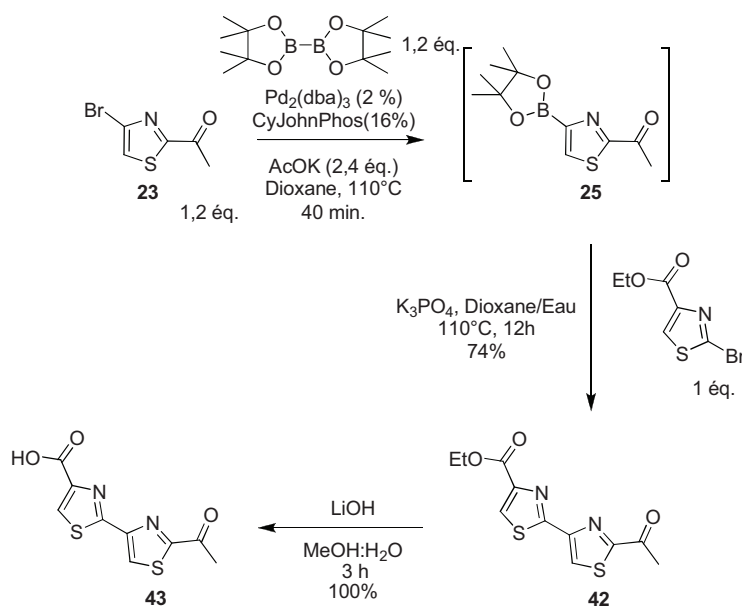


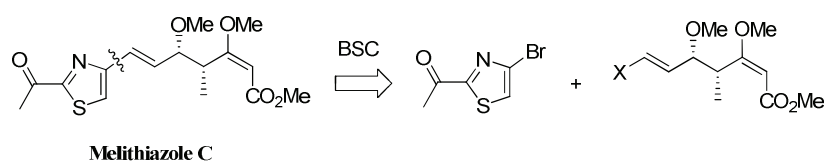
Schéma 83

La nouvelle synthèse que nous avons récemment développée est présentée dans le **schéma 84**. L'ester éthylique de l'acide saramycétique a été obtenu en deux étapes « one-pot », par couplage direct du 2-acétyl-4-bromothiazole (**23**) avec le 2-bromothiazole-4-carboxylate d'éthyle avec un rendement de 74% en utilisant la procédure de borylation/couplage de Suzuki-Miyaura mise au point précédemment.

¹²⁶ Glover, C.; Merritt, E. A.; Bagley, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7027.



2- En second lieu, la vinylation directe en série 2-cétothiazole, dont nous avons montrée l'applicabilité, pourrait être directement exploitée pour proposer un nouveau plan de synthèse du melithiazole C selon le schéma rétrosynthétique présenté dans le schéma 85.



3- Plus généralement, nous avons montré que les 2,4-dihalogénothiazoles sont des partenaires de couplage efficaces pour l'hétéroarylation des 4-bromo-2-cétothiazoles. Ainsi, il serait intéressant d'étendre la méthodologie aux 4-bromothiazoles diversement fonctionnalisés en position 2 afin de proposer une nouvelle voie d'accès aux unités 4-bromo-2,4'-bithiazoliques diversement substituées en position 2', qui sont des unités structurales très présentes dans de nombreux produits naturels thiazoliques. De la même façon, ces derniers pourraient être également fonctionnalisés en position 4 à l'aide d'une procédure de BSC. En particulier, les méthodologies de pyridinylation et de vinylation directes de ces unités permettraient d'envisager de nouveaux plans de synthèse des cœurs pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de

la série d tels que le GE37468A et le GE2270A d'une part, et d'autre part, des myxothiazoles,¹²⁷ des mélithiazoles¹²⁸ et des cystothiazoles.¹²⁹ (Schéma 86).

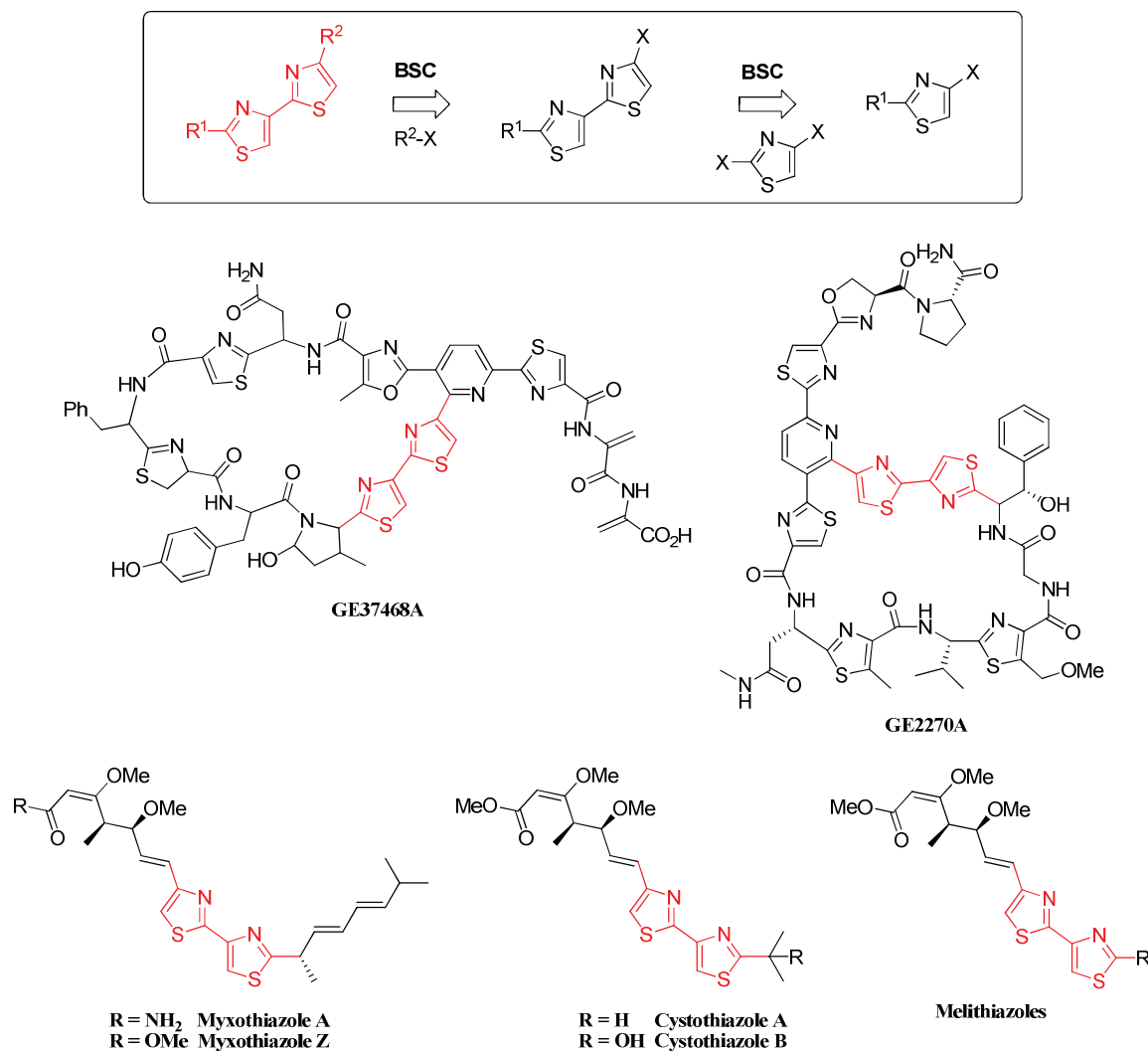


Schéma 86

¹²⁷ a) Gerth, K.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Trowitzsch, W. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1474. b) Ahn, J.-W.; Woo, S.-H.; Lee, C.-O.; Cho, K.-Y.; Kim, B.-S. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 495.

¹²⁸ Böhlendorf, B.; Herrmann, M.; Hecht, H. J.; Sasse, F.; Forche, E.; Kunze, B.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *10*, 2601.

¹²⁹ Ojika, M.; Suzuki, Y.; Tsukamoto, A.; Sakagami, Y.; Fudou, R.; Yoshimura, T.; Yamanaka, S. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 275.

CHAPITRE 2

**Etude d'une nouvelle stratégie générale d'accès à plusieurs
cœurs pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la série
d par application des méthodologies d'hétéroarylation
directe en série thiazole-4-carboxylate
et 4-bromo-2-cétothiazoles**

A. Introduction : Développement d'une nouvelle stratégie générale d'accès à plusieurs cœurs azolyropyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la *série d*, les micrococcines et les amythiamicines

L'objectif de ce chapitre a été axé sur la mise au point de nouveaux plans de synthèses des cœurs pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la *série d* dans le cadre général de la recherche actuelle de plans de synthèse expéditifs et généraux de ces produits naturels par modulation chimique d'un noyau pyridinique. Comme nous l'avons exposé dans la partie introductive de ce manuscrit, les enjeux principaux de cette stratégie, actuellement examinée par les équipes de Shin⁶⁹⁻⁷⁴ et de Bach,^{47,77} reposent essentiellement d'une part sur l'utilisation d'un dérivé pyridinique facilement accessible et d'autre part sur une simplification des procédures d'introduction des unités thiazoliques par des réactions de couplage.

C'est donc dans ce contexte que le laboratoire a décidé de mettre au point de nouvelles stratégies basées sur la construction pas à pas des structures di- ou trithiazolyropyridines par exploitation des deux nouvelles méthodologies d'hétéroarylation directe développées dans les séries thiazole-4-carboxylate et 4-bromo-2-cétothiazole associées à la méthodologie générale de synthèse thiazolique de Hantzsch, à partir de précurseurs pyridiniques simples.

Dans le cadre de cette étude, un nouveau plan général d'accès à une grande partie des cœurs des thiopeptides antibiotiques de la *série d*, à savoir celui des micrococcines et celui des amythiamicines et des GE2270, a été développé. Il est présenté de façon rétrosynthétique dans le **schéma 87**.

Celui-ci repose sur la construction pas à pas des cœurs ciblés à partir du 5-bromopicolinate de méthyle, commercialement disponible. La première phase du plan de synthèse consiste en la préparation d'intermédiaires clés communs à l'ensemble des stratégies d'accès aux cœurs pyridiniques ciblés, les 6-chloro-5-(4-carboxythiazolyl)-picolinates d'alkyles (**III**). Pour cela, la stratégie propose, dans un premier temps, la connexion directe de l'unité thiazol-4-carboxylate de *tert*-butyle (**5**) par exploitation de la méthodologie d'hétéroarylation directe développée dans le premier chapitre, suivie d'une réaction standard de chloration de la position 2 de la pyridine réalisée à partir de l'intermédiaire *N*-oxydé. Il faut souligner que la stratégie inverse n'a pas été envisagée, d'une part en raison de la diminution de l'efficacité du processus d'arylation directe avec des partenaires pyridiniques ortho-dihalogénés et d'autre

part en raison d'un potentiel problème de régiosélectivité du couplage direct réalisé à partir du 6-chloro-5-bromopicolinate.

La seconde phase du plan de synthèse consiste en la construction des unités 4-carboxythiazolique et 4-carboxy-bis-thiazolique en modulant la fonction ester en fonction thioamide qui sera ensuite engagée dans des processus standards de synthèse thiazolique de Hantzsch

La phase finale du plan de synthèse repose sur la connexion d'une unité 2-cétothiazol-4-yle par exploitation cette fois de la nouvelle séquence de borylation/couplage de Suzuki-Miyaura (BSC) développée dans le premier chapitre.

Ainsi, selon ces deux phases de synthèse, la construction d'un système 4-carboxy-bis-thiazolique suivie de la connexion de l'unité 2-propionylthiazolique à partir des intermédiaires 6-chloro-5-(4-carboxythiazolyl)-picolinate d'alkyles (**III**), permettrait d'une part l'accès à un ester de l'acide micrococcinique (*voie a*). D'autre part, à partir des mêmes intermédiaires, la construction d'une unité 4-carboxythiazolique suivie de l'introduction de l'unité 2-acétylthiazolique conduirait à un intermédiaire clé d'accès aux cœurs d'autres familles thiopeptides antibiotiques de la *série d* tels les amythiamicines et les GE2270. Pour cela, la fonction acétyle serait bromée puis engagée dans une séquence de construction d'une unité thiazolique, avec les thioamides adéquats conduisant à la formation des unités bis-thiazoliques souhaitées.

En outre, la connexion directe de l'unité 2-acétylthiazole à l'intermédiaire clé commun (**III**), permettrait la préparation de l'analogue thiazolique du cœur des sulfomycines dans lequel le cycle oxazole a été remplacé par le cycle thiazole.

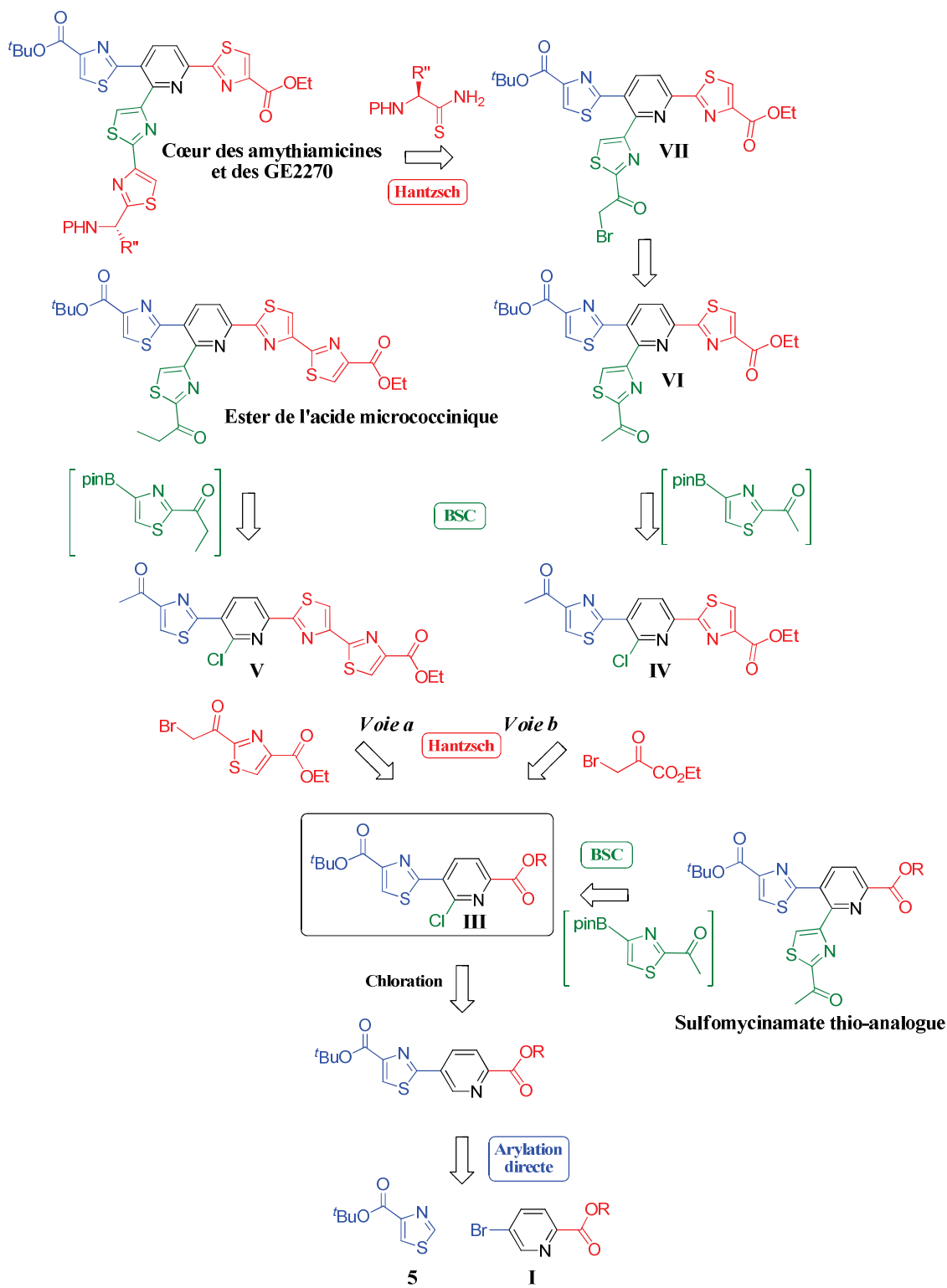


Schéma 87

B. Etude d'une nouvelle stratégie d'accès aux cœurs pyridiniques de plusieurs familles de thiopeptides antibiotiques de la série *d*, les micrococcines et les amythiamicines et les GE2270

I. Etude de l'accès aux intermédiaires communs 6-chloro-5-(4-carboxythiazolyl)-picolinates d'alkyles

I.1. Etude de l'hétéroarylation directe du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle **5** avec le 5-bromopicolinate de méthyle

La première phase de la synthèse a consisté en l'étude de l'arylation directe régiosélective pallado-catalysée du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle avec le 5-bromopicolinate de méthyle en utilisant le système catalytique développé dans le premier chapitre. Cette procédure est basée sur l'utilisation d'acétate de palladium associé au ligand Cy-JohnPhos en présence d'un excès de carbonate de césium dans le DMF à 110°C pendant 18 heures. Un premier essai de couplage direct du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle **5** avec un équivalent de 5-bromopicolinate de méthyle a été réalisé. Dans ces conditions, nous avons observé une conversion incomplète du produit de départ. Nous avons donc renouvelé la réaction en employant deux équivalents de 5-bromopicolinate de méthyle (**Schéma 88**). De façon intéressante, la conversion du produit de départ a cette fois été complète mais le thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle hétéroarylé en position 2 (**47**), isolé avec un rendement de 52%, était accompagné de son homologue structural diméthylé (**48**), isolé avec un rendement de 16%. En fait, la réaction de transestérification parasite de la fonction carboxylate de *tert*-butyle serait due à la production de méthylate de césium issue de l'hydrolyse partielle du 5-bromopicolinate par la présence résiduelle d'eau, dont la nucléophilie est exacerbée dans le DMF.

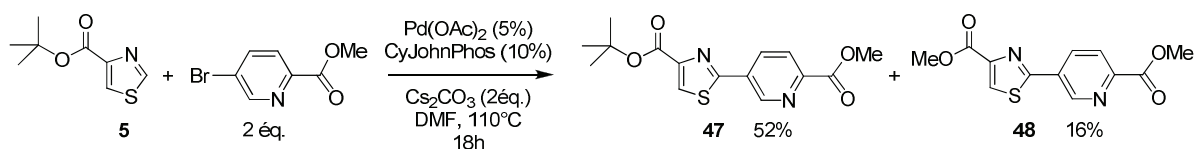


Schéma 88

Pour palier cet inconvénient, nous avons décidé de réaliser la réaction de couplage à partir des 5-bromopicolinate d'éthyle et de *tert*-butyle. La préparation du 5-bromopicolinate de *tert*-butyle (**49**) a été réalisée avec un très bon rendement de 92% par une réaction de

transestérification par le *tert*-butylate de lithium conduite dans le THF à 0°C selon le protocole de Meth-Cohn (**Schéma 89**).¹³⁰

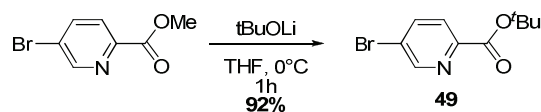


Schéma 89

Par contre, le 5-bromopyridinate d'éthyle (**50**) a pu être préparé quasi quantitativement par simple chauffage du 5-bromopyridinate de méthyle dans l'éthanol en présence d'une quantité catalytique d'acide (**Schéma 90**).

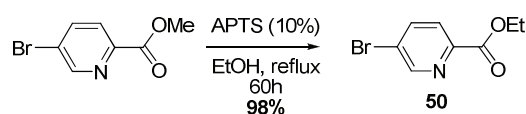
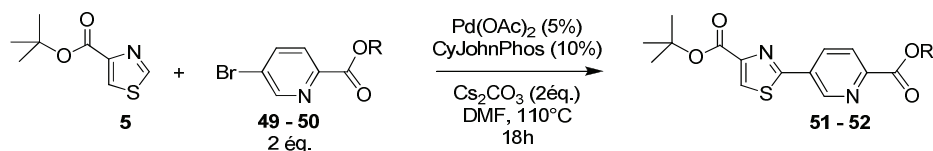


Schéma 90

Les deux essais d'hétéroarylation directe pallado-catalysée du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle (**5**) réalisés avec deux équivalents des deux 5-bromopyridinates (**49**) et (**50**) se sont révélés très concluants en utilisant la procédure développée dans le premier chapitre, basée sur l'utilisation du ligand Cy-JohnPhos. En effet les thiazoles hétéroarylés (**51**) et (**52**) attendus ont été isolés seuls cette fois avec des rendements de 70 et 74% (**Tableau 7**).



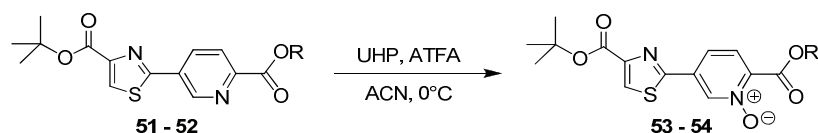
Entrée	R	Produit	N°	Rdt. (%)
1	<i>t</i> Bu		51	70
2	Et		52	74

Tableau 7

¹³⁰ Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 695.

I.2. Etude de l'accès aux intermédiaires clés 6-chloro-5-(4-carboxythiazolyl)-picolinates d'alkyles

La chloration des dérivés 4-carboxythiazolylpicoliniques (**51**) et (**52**) précédemment synthétisés a été envisagée en deux étapes, la préparation des dérivés *N*-oxydés qui ont été ensuite α -chlorés par une réaction de transposition de type Reissert. L'oxydation a été conduite par traitement par un complexe urée/peroxyde d'hydrogène appelé UHP (Urea Hydrogen Peroxyde complex) en présence d'anhydride trifluoroacétique dans l'acétonitrile à 0°C selon les conditions expérimentales proposées par Caron (**Tableau 8**).¹³¹ Il faut noter toutefois qu'un contrôle minutieux de la température et du temps de réaction a du être effectué afin d'éviter une suroxydation sur l'atome d'azote du thiazole. Les dérivés *N*-oxydés (**53**) et (**54**), obtenus avec d'excellents rendements de 92 et 100% respectivement, ont été utilisés directement après les procédures de lavage standard sans aucun autre processus de purification supplémentaire.



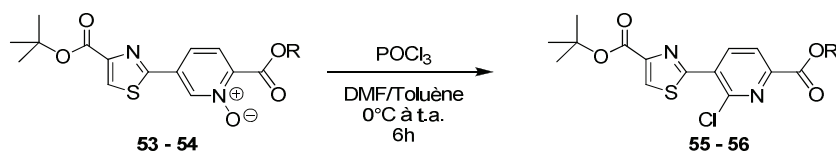
Entrée	R	Temps (min.)	Produit	N°	Rdt. (%)
1	tBu	30		53	92
2	Et	60		54	100

Tableau 8

Ces derniers ont donc été immédiatement traités par l'oxychlorure de phosphore dans un mélange de DMF et de toluène (3:2). Cette procédure de type Reissert modifiée, proposée récemment par Fagnou,¹³² s'est révélée particulièrement efficace puisque les intermédiaires clés 6-chloro-5-(4-carboxythiazolyl)-picolinates d'alkyles (**55**) et (**56**) ont pu être obtenus avec des rendements respectifs de 85 et 78% (**Tableau 9**).

¹³¹ Caron, S.; Do, N.M.; Sieser, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2299.

¹³² Leclerc, J.-P.; Fagnou, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7781.



Entrée	R	Produit	N°	Rdt. (%)
1	tBu		55	85
2	Et		56	78

Tableau 9

II. Etude de la construction des unités 4-carboxythiazolique et 4-carboxy-bis-thiazolique à partir de la fonction ester éthylique de l'intermédiaire 6-chloro-5-(4-carboxythiazolyl)-picolinate d'éthyle (**56**) par réaction de Hantzsch

II.1. Introduction

Comme nous l'avons présenté dans la partie introductive de ce manuscrit, la réaction de Hantzsch, qui consiste en la condensation d'une fonction thioamide sur une fonction α -bromocétone, est un procédé très efficace pour la construction d'un noyau thiazole, notamment pour la préparation d'une unité thiazole-4-carboxylate d'éthyle obtenue par condensation sur le bromopyruvate d'éthyle commercialement disponible. Shin a étendu en 2004 ce principe réactionnel à la préparation d'unités 2,4-bisthiazoliques pour la construction de cœurs pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la *série d*.⁷³

Sur la base de ces résultats, nous avons entrepris la construction des unités mono- et bis-4-carboxythiazoliques à partir de la fonction ester éthylique de l'intermédiaire 6-chloro-5-(4-carboxythiazolyl)-picolinate d'éthyle (**56**) selon le schéma rétrosynthétique suivant (**Schéma 91**).

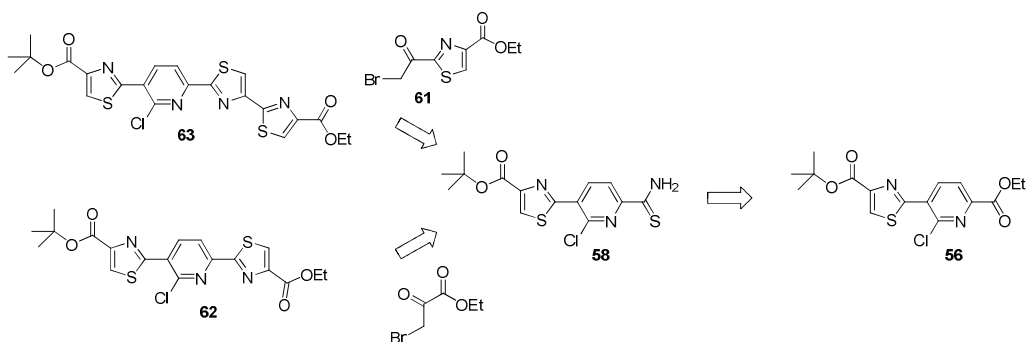


Schéma 91

Ainsi, nous avons envisagé la préparation du dérivé thioamide (**58**), puis réalisé la synthèse de l' α -bromo-2-acétylthiazole-4-carboxylate d'éthyle (**61**) et enfin entrepris les réactions de condensation.

II.2. Synthèse du 6-chloro-5-(4-carboxythiazolyl)-thiopicolinamide (**58**)

La modulation de la fonction ester éthylique du 6-chloro-5-(4-carboxythiazolyl)-picolinamide d'éthyle (**56**) a été réalisée sans difficulté particulière en deux étapes de synthèse, une réaction d'amidification obtenue par simple traitement à l'ammoniaque aqueux suivie d'un traitement au réactif de Lawesson (**Schéma 92**). Ainsi, le précurseur de synthèse 6-chloro-5-(4-carboxythiazolyl)-thiopicolinamide (**58**) a été obtenu avec un rendement de 62% en deux étapes.

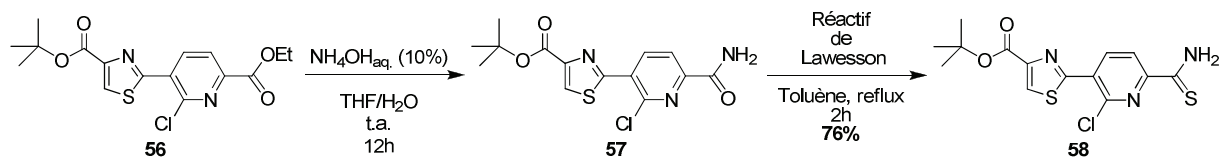


Schéma 92

II.3. Synthèse de l' α -bromo-2-acétylthiazole-4-carboxylate d'éthyle (**61**)

La préparation de l' α -bromo-2-acétylthiazole-4-carboxylate d'éthyle (**61**) a été conduite en 2 étapes de synthèse à partir du 2-bromothiazole-4-carboxylate d'éthyle, l'acétylation de la position 2 suivie d'une réaction de bromation de la fonction acétyle.

La première étape d'acétylation a été réalisée avec succès par échange brome-magnésium effectué par le complexe *i*PrMgCl.LiCl suivi du traitement du dérivé magnésien obtenu par l'agent d'acétylation, la *N*-acétylmorpholine. Le 2-acétylthiazole-4-carboxylate d'éthyle (**59**) a ainsi été préparé avec un rendement de 71% (**Schéma 93**).

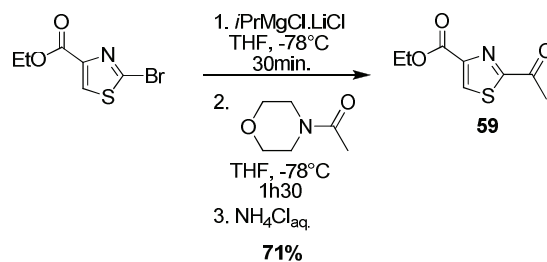


Schéma 93

Il faut noter que, conformément aux observations de Knochel,¹³³ l'utilisation d'*i*PrMgCl.LiCl s'est révélée bien plus efficace que celle d'*i*PrMgCl, conduisant à une réaction d'échange plus rapide, plus propre et davantage reproductible.

Pour la bromation consécutive du 2-acétylthiazole-4-carboxylate d'éthyle (**59**), l'analyse bibliographique a montré que de nombreux protocoles pouvaient être employés. Néanmoins, les observations réalisées par Pattenden sur le modèle homologue 2-acétylthiazole-4-carboxylate de méthyle,¹³⁴ ont montré que la procédure la plus efficace nécessite la préparation de l'éther d'énol silylé, obtenu par traitement au triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence de triéthylamine, qui est ensuite traité par le *N*-bromosuccinimide dans le THF à 0°C (**Schéma 94**). L'application de la procédure proposée a conduit à l' α -bromo-2-acétylthiazole-4-carboxylate d'éthyle (**61**) avec des rendements comparables à ceux reportés dans la littérature.

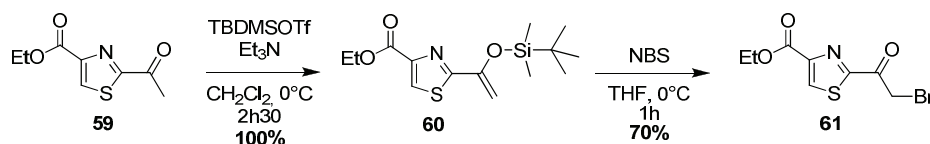


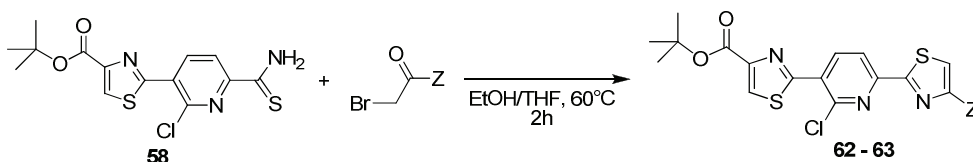
Schéma 94

¹³³ Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333.

¹³⁴ Clough, J. M.; Dube, H.; Martin, B. J.; Pattenden, G.; Srinivasa Reddy, K.; Waldron, I. R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2906.

II.3. Etude de la condensation de type Hantzsch du dérivé thioamide (**58**) avec le bromopyruvate d'éthyle et l' α -bromo-2-acétylthiazole-4-carboxylate d'éthyle (**61**) pour la construction des unités 4-carboxythiazolique et 4-carboxy-bis-thiazolique

Les deux premiers essais de condensation ont ensuite été réalisés très simplement par mise en contact du dérivé thioamide (**58**) avec d'une part le bromopyruvate d'éthyle commercial et d'autre part l' α -bromo-2-acétylthiazole-4-carboxylate d'éthyle (**61**) fraîchement préparé, dans l'éthanol à 60°C. Cependant après une heure de réaction, nous n'avons constaté aucun avancement de la réaction, les réactifs étant intégralement préservés. Toutefois, ayant constaté la très faible solubilité du dérivé thioamide (**58**) dans l'éthanol, nous avons décidé d'utiliser le THF comme cosolvant. Dans ces conditions, le dérivé thioamide (**58**) a pu être condensé totalement en deux heures de réaction. Après une procédure de purification sur gel de silice, les deux dérivés (**62**) et (**63**) ont finalement été isolés avec des rendements de 63 et 65% (**Tableau 10**).



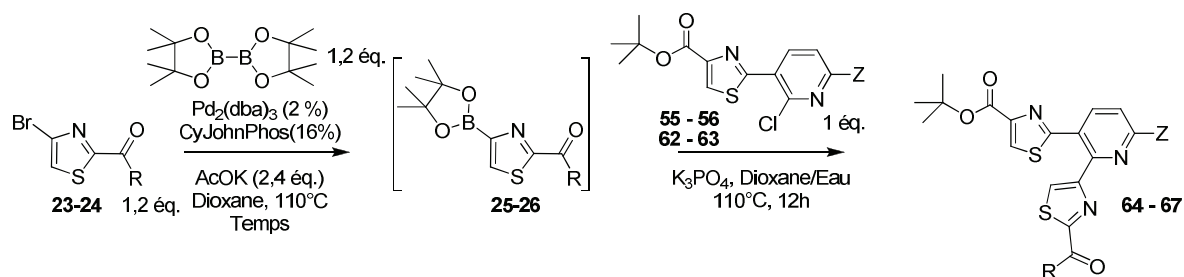
Entrée	Z	Produit	N°	Rdt. (%)
1	CO ₂ Et		62	63
2			63	65

Tableau 10

III. Etude du couplage de 2-cétothiazole avec les intermédiaire thiazolylchloropyridiniques : Accès au micrococcinate de *tert*-butyle éthylo, à un thio-analogue du sulfomycinamate et à un intermédiaire de synthèse clé d'accès aux cœurs de plusieurs familles de thiopeptides antibiotiques de la série *d*

A ce stade du développement de notre plan de synthèse des cœurs di- ou triazolylpyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la série *d*, nous avons utilisé les quatre intermédiaires de synthèse mono- ou di-thiazolylchloropyridines (**55**), (**56**), (**62**) et (**63**) précédemment préparés comme partenaires de couplage dans un processus de borylation/couplage de Suzuki-Miyaura entrepris à partir des 2-acétyl ou 2-propionyl-4-bromothiazoles (**23**) et (**24**) selon la procédure développée dans le premier chapitre (p75).

Les réactions réalisées et leurs résultats sont rassemblés dans le **tableau 11**. Parmi les quatre premiers essais réalisés, deux réactions ont été immédiatement concluantes, permettant d'une part la préparation du thio-analogue du sulfomycinamate de di-*tert*-butyle (**65**) (Entrée 2, **Tableau 11**) avec un rendement de 87% et d'autre part celle de l'ester de l'acide micrococcinique (**67**) avec un excellent rendement de 87% (Entrée 4, **Tableau 11**). Ces deux succès témoignent de la grande efficacité du protocole BSC² précédemment développé réalisé en effet dans ces deux cas à partir de deux substrats très sophistiqués comportant en particulier de nombreux hétéroatomes, susceptibles de perturber le système catalytique, et des gênes stériques importantes.



Entrée	R	Temps (min.)	Z	N°	Produit	N°	Rdt. (%)
1	Me	30	CO ₂ Et	56		64	0
2	Me	30	CO ₂ ^t Bu	55		65	87
3	Me	30		62		66	5-35
4	Et	40		63		67	87

Tableau 11

Par contre, le thio-sulfomycinamate (**64**) comportant des protections orthogonales, plus valorisable que son homologue di-*tert*-butylé (**65**) n'a pas pu être préparé selon cette séquence réactionnelle, en raison, très probablement, de la trop grande fragilité du picolinate d'éthyle dans les conditions basiques, ce qui est confirmé par le fait que nous n'avons pas récupéré le dérivé (**56**) en fin de réaction. L'intermédiaire de synthèse (**66**) n'a pas pu être obtenu pour les mêmes raisons de forte sensibilité de la fonction ester éthylique de la sous unité pyridin-2-ylthiazol-4-carboxylate d'éthyle, la fonction ester étant encore fortement activée par le noyau pyridine comme le montre la possibilité d'écriture d'une forme mésomère de délocalisation des électrons du thiazole vers l'atome d'azote de la pyridine (**Schéma 95**).

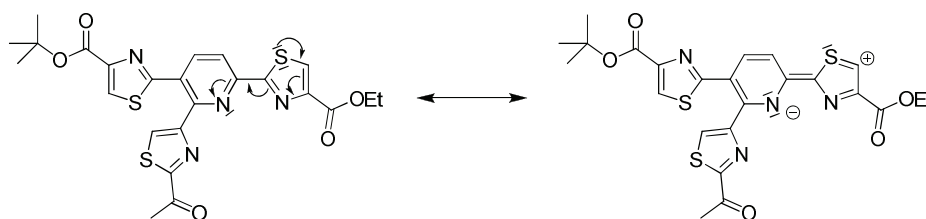


Schéma 95

Cette hypothèse expliquerait en outre le succès du couplage effectué à partir du modèle (**63**) qui comporte une unité thiazole supplémentaire, et qui limiterait l'effet attracteur de la pyridine. Ainsi la fonction ester serait préservée des attaques nucléophiles.

Face à ce constat, plusieurs stratégies étaient envisageables. Une première stratégie alternative reposait sur l'emploi d'un autre mode d'activation non basique du boronate (**25**) dans la seconde étape de couplage de Suzuki-Miyaura, par exemple la substitution de la base phosphate de potassium par du fluorure de césium.¹²⁰ En fait, nous nous sommes tournés vers l'étude d'une stratégie alternative n'influençant en rien sur le nombre d'étape et qui s'inscrit même dans une nouvelle valorisation de cette stratégie synthétique. En effet, cette stratégie alternative s'appuie sur une simple inversion des séquences de Hantzsch et de Borylation/couplage de Suzuki-Miyaura, qui est présentée dans le schéma 96.

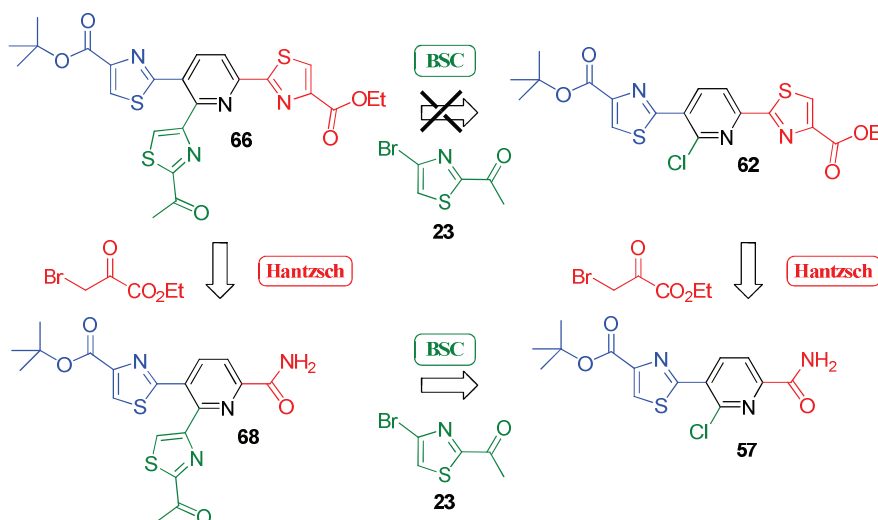


Schéma 96

De façon satisfaisante, l'utilisation du picolinamide (**57**) comme partenaire de couplage dans le processus de borylation/couplage de Suzuki-Miyaura du 2-acétyl-4-bromothiazole (**23**) s'est révélée concluante, permettant la préparation du dithiazolypicolinamide (**68**) avec un rendement de 72% (Schéma 97).

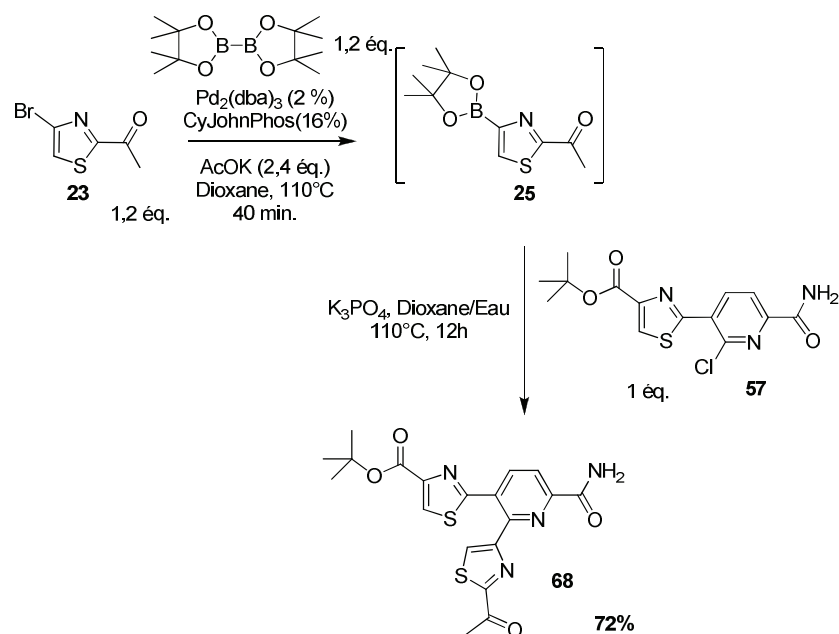


Schéma 97

Notons que ce composé constitue structurellement un thio-analogue du cœur des sulfomycines que nous appellerons, par analogie avec la nomenclature sulfomycinamate, thio-analogue du sulfomycinamide. Il faut noter que ce cœur analogue peut être exploité pour la synthèse d'analogues de sulfomycines en réalisant la connexion de l'appendice énamidique par une réaction de couplage de type Buchwald-Hartwig entre le groupement amide et un tosylate vinylique¹³⁵ (Schéma 98).

¹³⁵ Klapars, A.; Campos, K. R.; Chen, C.-y.; Volante, R. P. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1185.

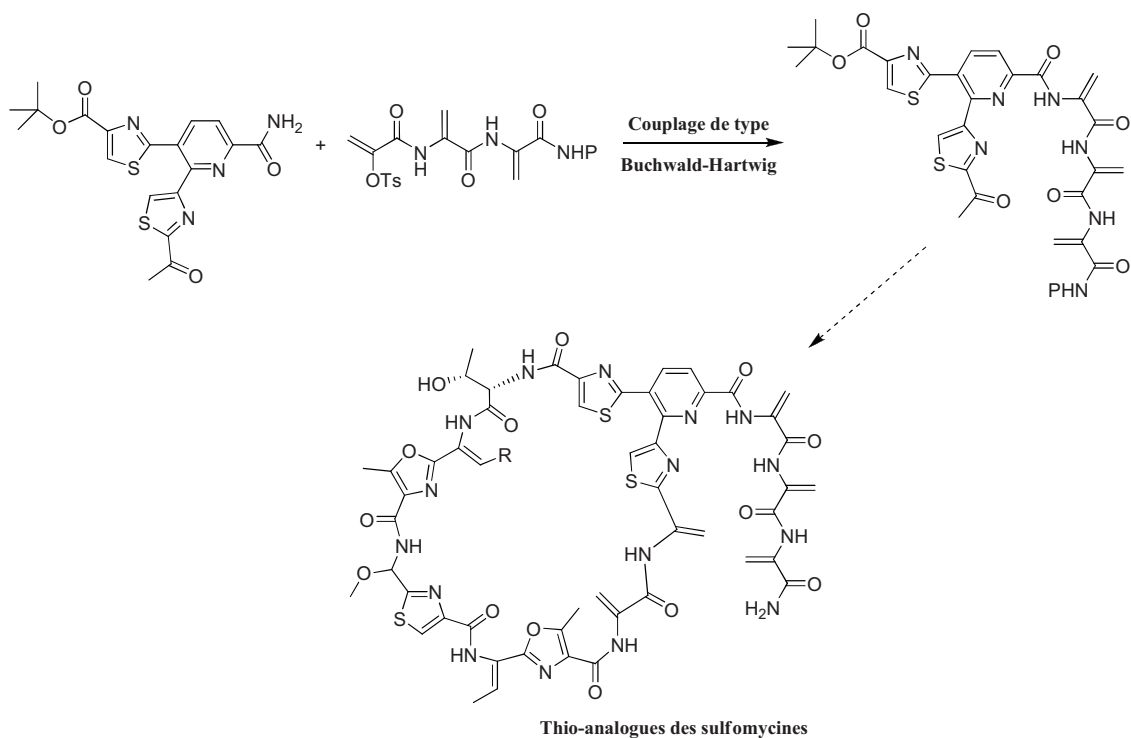


Schéma 98

Après traitement au réactif de Lawesson, le thioamide (**69**), isolé avec un rendement de 73%, a été immédiatement condensé avec le bromopyruvate d'éthyle dans un mélange d'éthanol et de THF (1:1) à 70°C, pour conduire avec succès à l'intermédiaire trithiazolypyridine (**66**) souhaité avec un rendement de 43% sur deux étapes (**Schéma 99**).

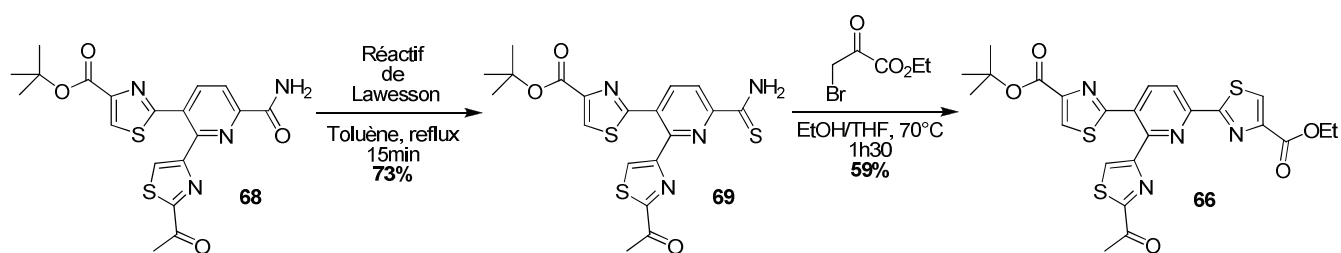


Schéma 99

IV. Etude de l'accès aux cœurs des amythiamycines et des GE2270

La stratégie de construction du système bis-thiazolique consiste à engager la fonction acétyle dans une séquence réactionnelle de synthèse thiazolique de Hantzsch. Pour cela, la première phase de la synthèse a consisté en la bromation de la fonction acétyle par application du même processus que celui précédemment appliqué au 2-acétylthiazole-4-carboxylate d'éthyle (**59**). Ainsi, l'éther d'énol silylé a pu être préparé et isolé avec un rendement de 78% par traitement au triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle. Très récemment, nous avons également entrepris la bromation de ce dernier par traitement au *N*-bromosuccinimide avec un rendement de 71%. Actuellement, l'accès aux cœurs de deux familles des thiopeptides antibiotiques de la série *d*, les amythiamycines et les GE2270, est étudié par condensation des thioamides adéquats sur l'intermédiaire bromocétonique (**71**) en utilisant la procédure de Hantzsch modifiée par Bagley⁴⁰ que nous avons présentée dans la partie introductive de ce manuscrit (p 23) développée pour éviter la racémisation des unités aminométhyles (**Schéma 100**)

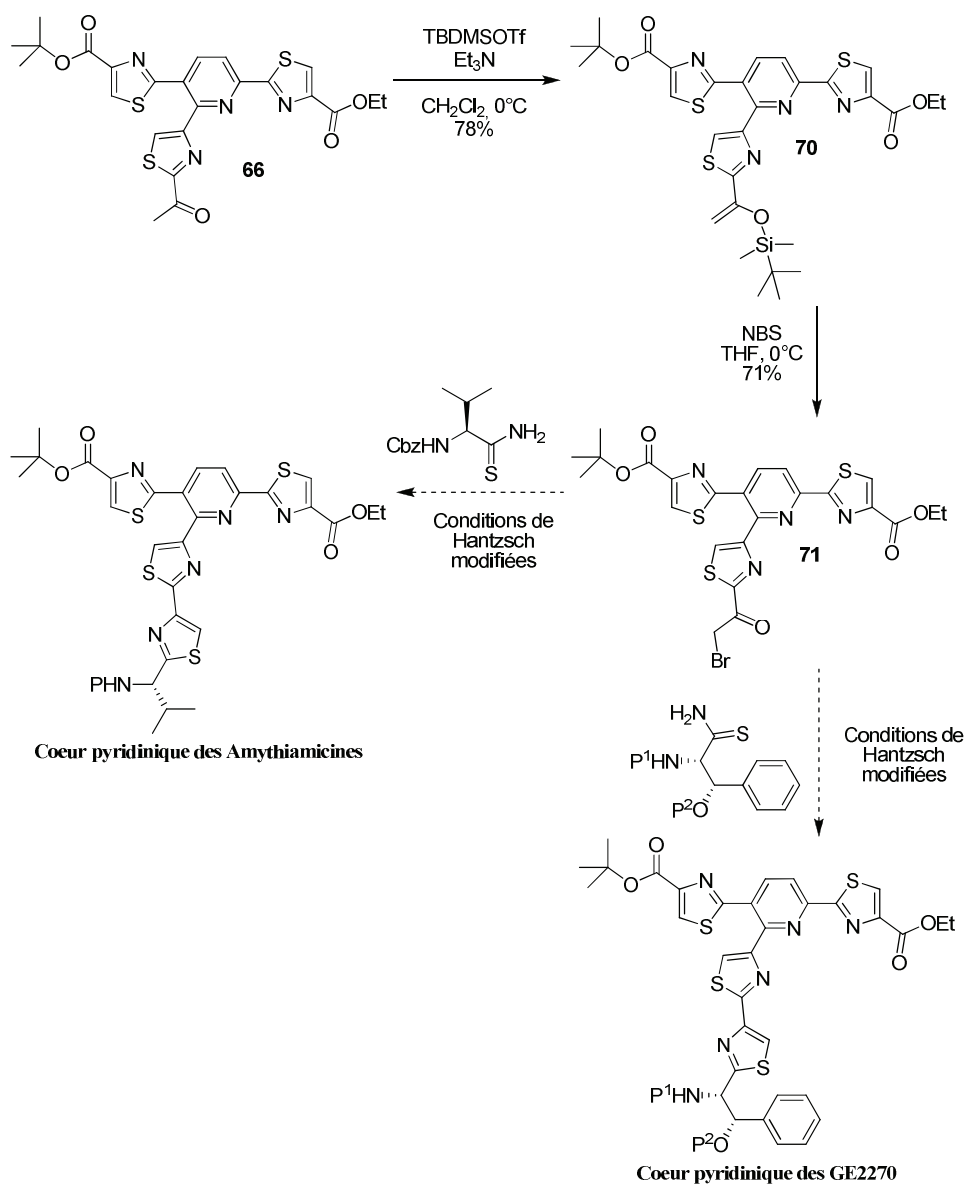


Schéma 100

C. Conclusion

Les deux méthodologies d'hétéroarylation directe en série thiazolique développées dans le premier chapitre ont été mises à profit pour concevoir et mettre en œuvre un nouveau plan de synthèse général des cœurs di- ou trithiazolypyridiniques de plusieurs thiopeptides antibiotiques de la *série d* à partir d'un précurseur pyridinique simple, le 5-bromopicolinate d'éthyle (**50**). Ce nouveau plan de synthèse est basé sur la préparation d'un intermédiaire clé 6-chloro-5-thiazolypicolinamide (**57**) obtenu en 4 étapes de synthèse, par introduction directe de l'unité thiazole-4-carboxylate (**5**) suivie d'une chloration par une procédure de type Reissert reposant sur la préparation de l'intermédiaire *N*-oxydé, puis une réaction d'amidification. De façon intéressante, cet intermédiaire (**57**) a permis ensuite l'accès aux cœurs pyridiniques de plusieurs thiopeptides antibiotiques de la *série d* en utilisant la construction thiazolique de Hantzsch et la méthodologie d'introduction directe d'unités 2-cétothiazoliques par une séquence de borylation/couplage de Suzuki-Miyaura. Ainsi, tout d'abord, la modulation de la fonction amide en système bis-thiazolique en utilisant la procédure de Hantzsch suivie de l'introduction de l'unité 2-propionylthiazole a conduit avec succès à l'ester micrococcinate de *tert*-butyle éthyle avec un rendement global de 20% sur 7 étapes. L'introduction d'une unité 2-acétylthiazole sur l'intermédiaire clé 6-chloro-5-thiazolypicolinamide (**57**) a permis d'obtenir le cœur thio-analogue sulfomycinamide (**68**) qui pourrait être utilisé pour la préparation d'analogues thiazoliques des sulfomycines en construisant notamment la partie énamidique par un couplage de type Buchwald-Hartwig. Enfin, une voie d'accès aux cœurs des amythiamicines et des GE2270 est actuellement à l'étude à partir de ce cœur sulfomycinamide thio-analogue (**68**). Elle repose sur une double séquence de construction thiazolique de Hantzsch, tout d'abord à partir de l'amide pour former l'unité 4-carboxythiazolique, puis à partir de la fonction méthyle cétone pour la construction finale de l'unité bis-thiazolique (**Schéma 101**).

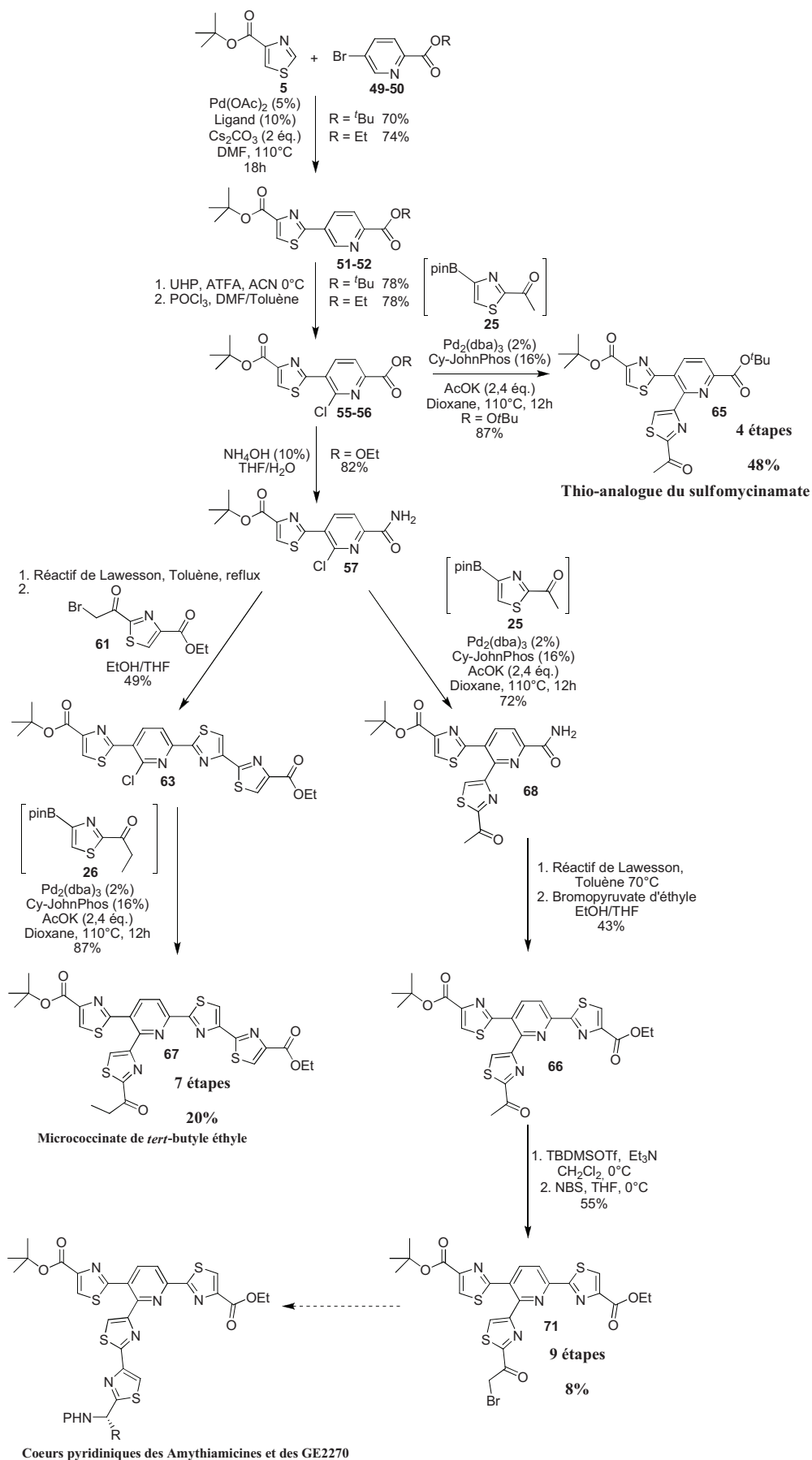


Schéma 101

Conclusion générale

Ce travail a eu pour objectif l'étude de nouvelles méthodologies de fonctionnalisation directe de deux séries thiazoliques, thiazole-4-carboxylate et 2-cétothiazole, sélectionnées pour proposer et mettre en œuvre un nouveau plan général d'accès aux cœurs des thiopeptides antibiotiques de la *série d*. Ce projet s'inscrit dans le développement de nouvelles voies d'accès rapide aux thiopeptides antibiotiques faisant partie intégrante d'un programme de recherche international de valorisation pharmacologique de ces produits naturels dans un contexte de recherche de nouvelle thérapie antibiotique. Ce regain d'intérêt pour les thiopeptides antibiotiques, qui sont connus depuis plus de 50 ans, tient à leur forte activité contre des souches multirésistantes telles que les ERV (*Enterococcus Faecium* et *Faecalis* résistants à la vancomycine) ou les SARM (*Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline), mais surtout pour les modes d'action originaux d'inhibition de la synthèse protéique bactérienne, encore jamais exploités en thérapie antibiotique humaine.

Dans le cadre d'un programme général de recherche de nouvelles méthodologies de fonctionnalisation directe d'hétéroaromatiques, la première partie de ce travail a été centrée sur le développement de deux nouvelles méthodologies de fonctionnalisation directe des liaisons C-H et C-Br des séries thiazole-4-carboxylate et 2-cétothiazole.

- ◆ Une première procédure d'hétéroarylation directe régiosélective de la liaison C-H en position 2 du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle avec une large gamme d'aromatiques et d'hétéroaromatiques halogénés a pu être développée. Elle repose sur l'emploi d'acétate de palladium en présence d'un large excès de carbonate de césium dans le DMF comme solvant, et de deux ligands, la tri-*ortho*-tolyphosphine pour le couplage des dérivés iodés et le ligand Cy-JohnPhos pour le couplage des dérivés

bromés et chlorés. Cette procédure s'est révélée particulièrement intéressante, permettant de coupler une large gamme d'aromatiques iodés et d'hétéroaromatiques bromés, iodés, ou chlorés (**Schéma 102**). En particulier, plusieurs dérivés pyridiniques halogénés ont pu être couplés, révélant la viabilité de l'intégration de cette méthodologie dans le nouveau plan de rétrosynthèse d'accès aux cœurs pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la *série d*.

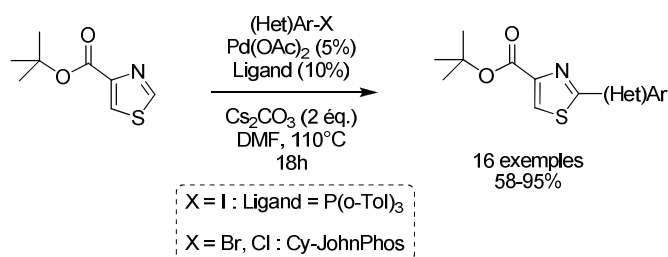


Schéma 102

- ◆ Une procédure de borylation suivie d'un couplage de Suzuki-Miyaura de deux dérivés 4-bromo-2-cétothiazoles avec des dérivés hétéroaromatiques a ensuite été développée avec succès. La procédure est basée sur l'utilisation du tris(dibenzylidène) dipalladium comme catalyseur, du bis-pinacoldiborane comme agent de borylation, en présence d'acétate de potassium dans le dioxane, et l'emploi des ligands de Buchwald Cy-JohnPhos et XPhos. La procédure de borylation s'est révélée très efficace permettant l'obtention des 2-céto-thiazol-4-ylboronates en des temps de réaction très courts (30-40 min.). Le protocole consécutif de couplage de Suzuki-Miyaura repose simplement sur l'addition du partenaire de couplage d'une solution aqueuse de phosphate de potassium pour activer le boronate préalablement formé.

De façon générale, cette nouvelle procédure d'hétéroarylation directe de la liaison C-Br en série 2-cétothiazole s'est révélée très efficace, permettant de coupler une très large gamme d'hétéroaromatiques (**Schéma 103**). En particulier, le couplage de plusieurs dérivés pyridiniques halogénés a montré la viabilité d'intégration de cette méthodologie dans le nouveau plan de rétrosynthèse d'accès aux cœurs pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la *série d* qui est étudié dans la seconde partie de ce travail.

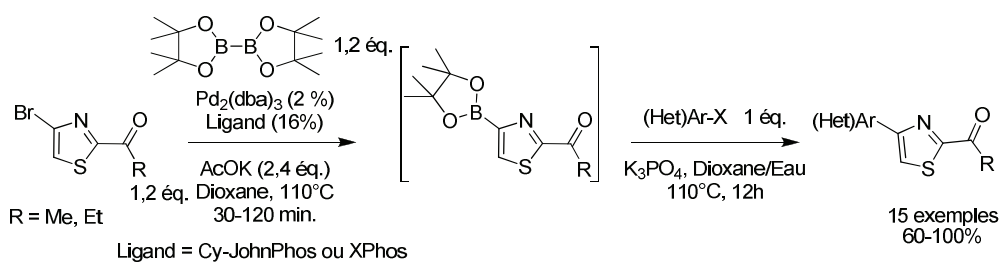


Schéma 103

Les deux méthodologies originales de fonctionnalisation directe en série thiazole-4-carboxylate et 2-cétothiazole développées ouvrent de nouvelles perspectives dans le domaine de la synthèse totale, permettant d'envisager de nouvelles coupures rétrosynthétiques dans la synthèse de produits naturels thiazoliques, selon deux axes fondamentaux.

1- La vinylation et la thiazolylation des 2-cétothiazoles ont été réalisées avec succès permettant d'une part, d'envisager un nouveau plan de synthèse du mélithiazole C, et d'autre part la préparation des systèmes céto-bis-thiazoliques. A titre d'exemple, une synthèse expéditive de l'ester éthylique de l'acide saramycétique, qui est une unité du thiopeptide antibiotique cyclothiazomycine, a été effectuée en une seule étape (Schéma 104).

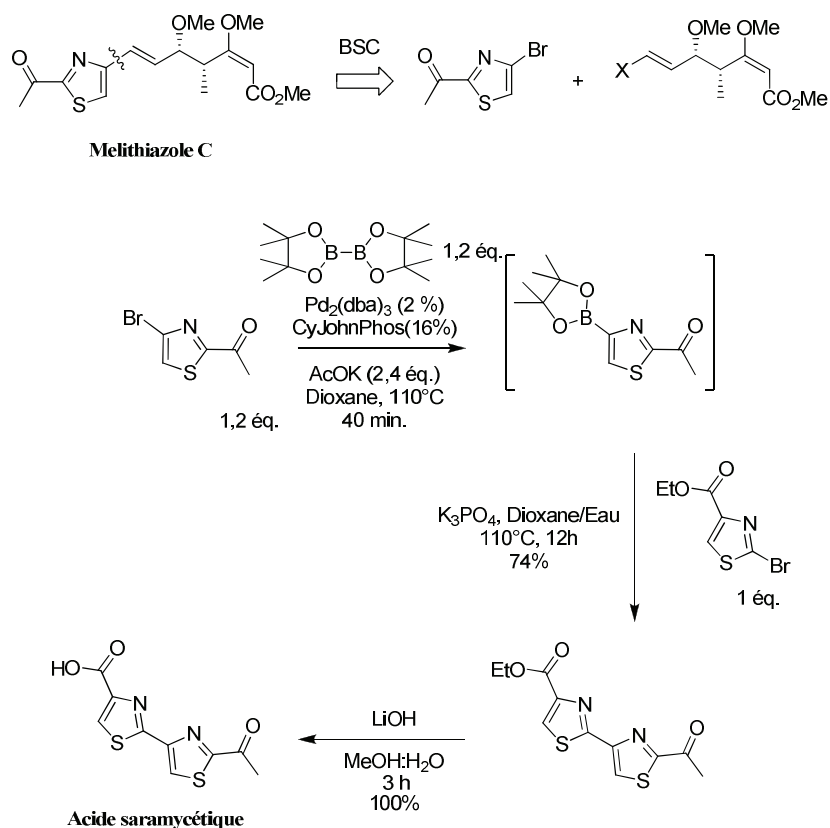


Schéma 104

2- Ces deux méthodologies d'hétéroarylation directe en série thiazole-4-carboxylate et 2-cétothiazole constituent de nouveaux outils d'intégration des ces unités structurales dans plusieurs produits naturels. C'est dans ce cadre que la seconde partie de ce travail a été orientée, à savoir le développement et la mise en œuvre d'un nouveau plan de synthèse général de préparation des cœurs communs à plusieurs thiopeptides antibiotiques de la *série d*. Celui-ci est basé sur la modulation chimique d'un précurseur pyridinique simple en associant les deux stratégies de connexion directe des unités thiazole-4-carboxylate et 2-cétothiazole précédemment développées avec la méthodologie de construction de Hantzsch du noyau thiazole (**Schéma 105**).

Le plan de synthèse développé repose ainsi sur une première phase d'élaboration d'un intermédiaire clé 6-chloro-5-(4-carboxythiazol-2-yl)picolinamide (**57**) obtenu en quatre étapes de synthèse avec un rendement de 47% à partir du 5-bromopicolinate d'éthyle selon la séquence réactionnelle suivante : l'introduction directe de l'unité thiazole-4-carboxylate (**5**) selon la méthodologie d'hétéroarylation directe de la liaison C-H développée dans cette série, suivie d'une réaction d' α -chloration réalisée à partir du dérivé *N*-oxydé et enfin la modulation de la fonction ester en fonction amide effectuée avec succès par simple traitement à l'ammoniaque aqueux.

De façon intéressante, cet intermédiaire constitue le pivot de notre stratégie à partir duquel nous avons envisagé l'élaboration des cœurs pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la *série d*. Ainsi, dans un premier temps, la fonction amide a été engagée dans un processus de synthèse de Hantzsch pour la construction d'une unité bis-thiazolique. La connexion directe de l'unité 2-propionylthiazole, réalisée ensuite en utilisant la procédure de borylation/couplage de Suzuki-Miyaura développée dans cette série, a permis l'obtention du micrococcinate de tert-butyle éthyle avec un rendement de 20% en 7 étapes de synthèse. Les introductions directes de l'unité 2-acétylthiazole ont pu être réalisées à partir des intermédiaires clés picolinate (**55**) et picolinamide (**57**) permettant de préparer le thio-analogue du sulfomycinamate de *tert*-butyle (**65**) ainsi que son homologue sulfomycinamide (**68**).

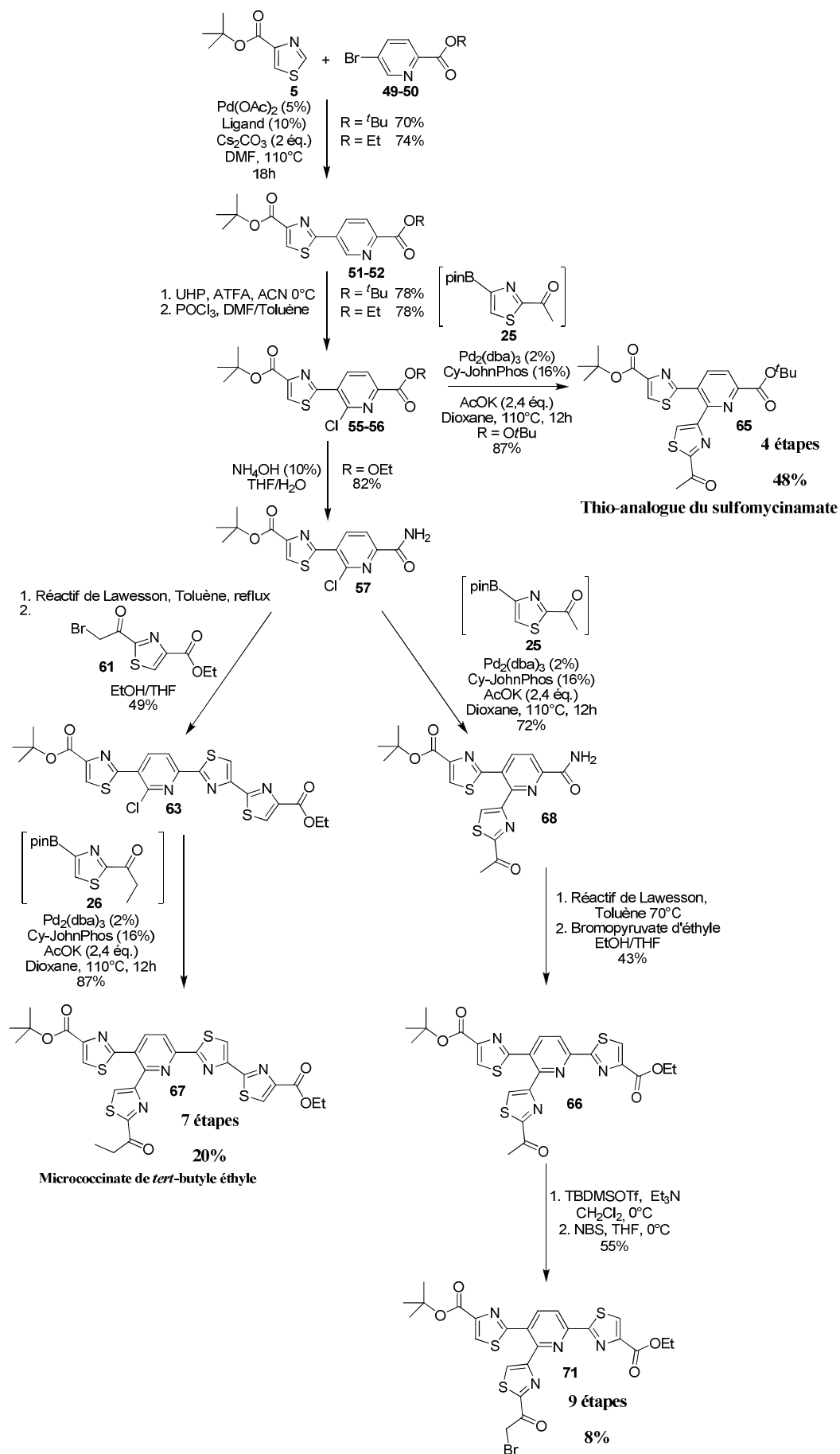


Schéma 105

Ce dernier pourrait être utilisé pour la synthèse totale des thio-analogues des sulfomycines en envisageant la construction de l'appendice énamidique par une réaction de couplage de type Buchwald-Hartwig (**Schéma 106**).

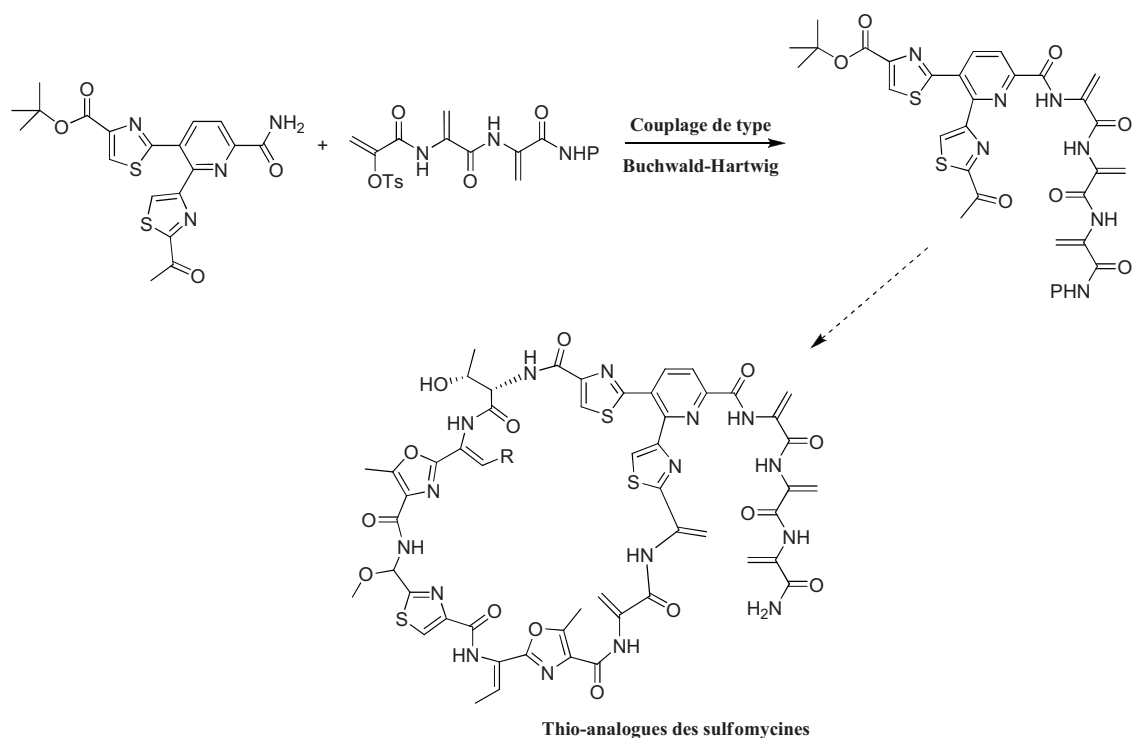


Schéma 106

Toutefois, le thio-analogue du sulfomycinamide (**68**) représente un intermédiaire de synthèse très intéressant pour accéder aux cœurs de plusieurs familles des thiopeptides antibiotiques de la *série d*, en réalisant, après construction d'une unité 4-carboxythiazolique à partir de la fonction amide, la bromation de la fonction méthylcétone, puis une réaction de Hantzsch pour terminer la construction des systèmes bis-thiazoliques. La réaction de bromation a été réalisée avec succès avec un rendement de 55% sur deux étapes et actuellement les travaux se poursuivent vers l'accès aux cœurs des amythiamycines et des GE2270 qui repose pour l'essentiel sur la préparation des thioamides adéquats (**Schéma 106**).

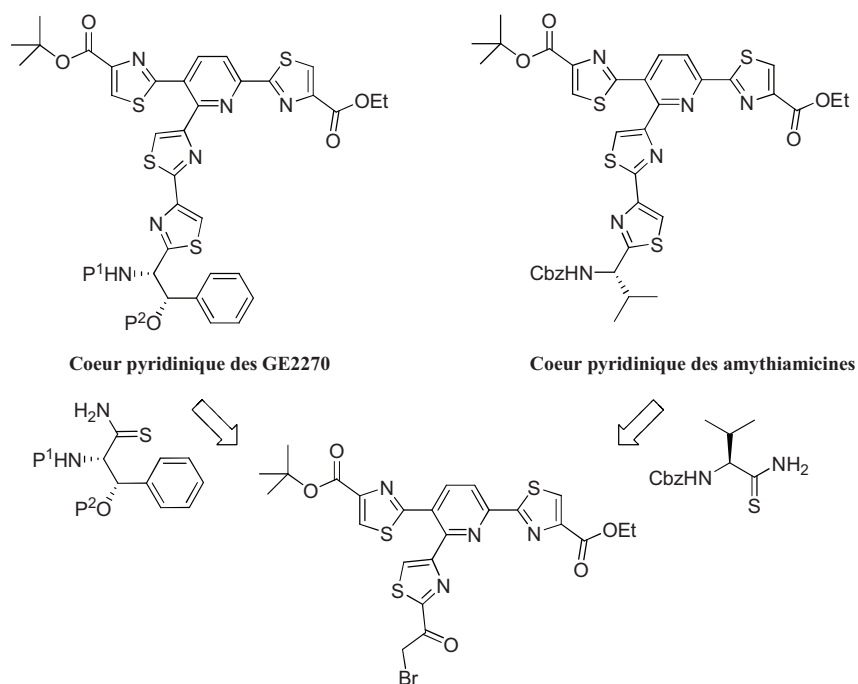


Schéma 106

Par ailleurs, cette même stratégie, offre une perspective intéressante de préparation du cœur du GE37468A, en réalisant l'introduction directe d'une unité 5-méthylthiazole-4-carboxylate dans la première phase de la synthèse en utilisant la nouvelle méthodologie d'hétéroarylation directe de la liaison C-H développée récemment au laboratoire dans cette série¹²⁵ (Schéma 107).

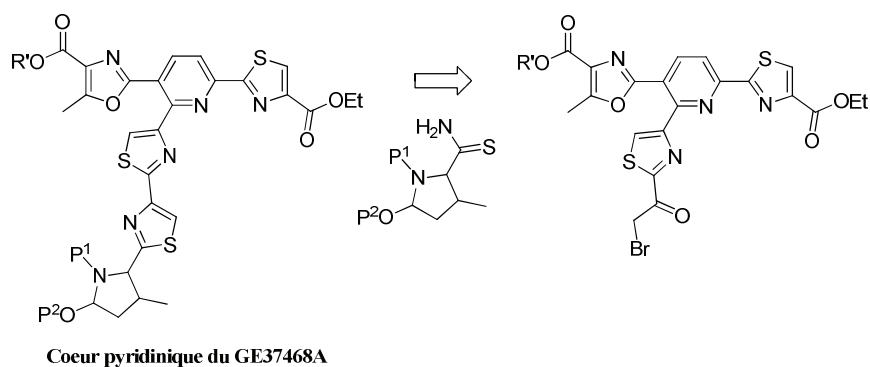


Schéma 107

Partie Expérimentale

General Methods

Chromatography

Thin layer chromatography

Analytical thin layer chromatographies (TLC) were performed on silica gel plates (Merk 60-F254) and compound were visualized by irradiation with UV light.

Flash column chromatography

Flash chromatography was performed using silica gel Merck (70-230 mesh ASTM).

Solvent and reagents

Tetrahydrofuran (THF) and dioxane were distilled from benzophenone/sodium and used immediately. *N,N*-diméthylformamide (DMF), toluene and triethylamine were distilled from CaH₂. Methanol and ethanol were distilled from magnesium turnings. All commercially available compounds were used without further purification.

Melting points

The melting points were measured on Kofler melting points apparatus and were not corrected with a precision of ± 2 °C.

Nuclear Magnetic Resonance

^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded in CDCl_3 or $\text{DMSO}-d_6$ with a Bruker Avance 300 at 300 MHz and 75 MHz respectively. The chemical shifts, δ , are reported in ppm relative to the residual solvent peak.

In the ^1H NMR spectra, following abbreviations are used to describe peak pattern: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet).

Infrared Spectrometry

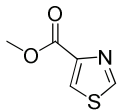
IR spectra were obtained as potassium bromide pellets (KBr) with a Perkin Elmer IRFT 1650 spectrometer. Absorption bands are given in cm^{-1} .

Elementary analysis

Elementary analyses were performed on a Carlo Erba 1106 apparatus. Measurement accuracy is around $\pm 0.4\%$ on carbon.

Gas chromatography analysis

Gas chromatography analyses were performed on a Varian 3900 fitted with a DB5-JW column (30m x 0.25mm x 25 μm).

<i>Methyl-4-thiazole carboxylate</i>		1
$C_5H_5NO_2S$ $M = 143.2 \text{ g.mol}^{-1}$		

Thionyl chloride (1.53 ml, 20.90 mmol) was added slowly to a solution of thiazol-4-carboxylic acid (750 mg, 5.80 mmol) in dry methanol (38 ml) at -15°C under N_2 . The reaction mixture was stirred at this temperature for 15 minutes, then allowed to warm to room temperature for half an hour, and heated at reflux over a night. The reaction was poured into water (60 ml), neutralised with a 2M solution of Na_2CO_3 and extracted with diethylether (3 x 30 ml). The combined organic layers were washed with brine (15 ml), dried ($MgSO_4$) concentrated under vacuo to afford **1** (670 mg, 81%) as a white solid (mp = 72°C).

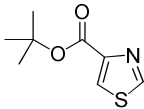
^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) $\delta = 3.93$ (s, 3H), 8.23 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.82 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) $\delta = 52.6, 127.5, 147.9, 153.6, 161.8$.

IR (KBr) ν 1710, 2985, 3081, 3101 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $C_5H_5NO_2S$ (143.2) : C, 41.95; H, 3.52; N, 9.78; S, 22.40. Found : C, 41.97; H, 3.59; N, 9.76; S, 22.48.

Spectral data were in agreement with those previously reported.¹

<i>tert-Butyl-4-thiazole carboxylate</i>		5
$C_8H_{11}NO_2S$ $M = 185.2 \text{ g.mol}^{-1}$		

Thiazol-4-carboxylic acid (1 g, 7.75 mmol) and carbonyldiimidazole (1.89 g, 7.75 mmol) were stirred at 50°C in dry *N,N*-diméthylformamide for an hour. *Tert*-butanol (2.21 ml, 23.25

¹ Kelly, T.R.; Lang, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9293-9296.

mmol) and 1, 8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (1.15 ml, 7.75 mmol) were then added and the reaction was warmed at 60°C for 48 hours. Water (80 ml) was added to the reaction mixture and the pH was adjusted to 4 with a 5% solution of HCl. This aqueous layer was extracted with diethylether (4 x 30 ml), the combined organic layers were washed with water (60 ml) then with brine (60 ml) and dried (MgSO₄). Solvent was removed under vacuo to give **5** (1.36 g, 94 %) as a white solid (mp = 82°C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.52 (s, 9H), 8.06 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 8.75 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz).

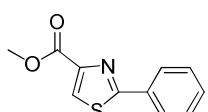
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 28.1, 82.1, 126.4, 149.4, 153.2, 160.3.

IR (KBr) ν 1709, 2984, 3081, 3100 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₈H₁₁NO₂S (185.2) : C, 51.87; H, 5.99; N, 7.56; S, 17.31. Found : C, 51.92; H, 5.92; N, 7.59; S, 17.28.

General procedure for direct CH arylation reactions :

The direct (hetero)arylation reactions were carried out in a sealed tube at 110 °C for 18 h under Ar. A solution of alkyl 4-thiazolecarboxylate derivative (**1**, **5**, 0.27 mmol) was allowed to react with (hetero)aryl halide (1-3 equiv.) with palladium acetate (5-10 mol%) cesium carbonate (176 mg, 0.54 mmol) in the appropriate solvent (1 ml) and ligand (10-20 mol%) indicated in Scheme1, Table 1, 2. After filtration on Celite[®] and concentration under vacuo, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of AcOEt-Cyclohexane as eluent to give the 2-(hetero)arylated alkyl 4-thiazolecarboxylates derivatives. The following detailed procedures are given using selected optimized experimental conditions.

<i>Methyl 2-phenylthiazole-4-carboxylate</i>		2
C ₁₁ H ₉ NO ₂ S M = 219.3 g.mol ⁻¹		

According to the general procedure using **1** with phenyl iodide (31 μl, 0.27 mmol), Pd(OAc)₂/Buchwald's Cy-Cy-JohnPhos ligand (5:10 mol%) and DMF as solvent. Standard

workup followed by flash chromatography (AcOEt/Cyclohexane 2:8, Rf = 0.2) afforded **2** (58 %) as a colourless oil.

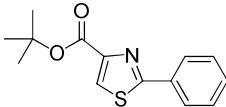
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 3.98 (s, 3H), 7.44-7.47 (m, 3H), 7.98-8.01 (m, 2H), 8.18 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 52.6, 127.1, 127.5, 127.5, 129.1, 130.9, 132.8, 147.8, 162.1, 169.2.

IR (KBr) ν 1703, 3109 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$ (219.3) : C, 60.26; H, 4.14; N, 6.39; S, 14.62. Found : C, 60.32; H, 4.18; N, 6.38; S, 14.69.

Spectral data were in agreement with those previously reported.²

<i>tert-Butyl 2-phenylthiazole-4-carboxylate</i>		6
$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ $M = 261.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

According to the general procedure using **5** with phenyl iodide (31 μl , 0.27 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(o\text{-Tol})_3$ (5:10 mol%) and DMF as solvent. Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt/Cyclohexane 1:9, Rf = 0.2) afforded **6** (58 %) as a white solid (mp = 78°C).

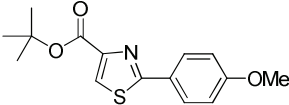
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.62 (s, 9H), 7.42-7.44 (m, 3H), 8.00-8.02 (m, 2H), 8.02 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 28.3, 82.2, 126.3, 127.1, 129.1, 130.7, 133.1, 149.1, 160.7, 168.7.

IR (KBr) ν 1714, 2932, 2976, 2993, 3112 cm^{-1} .

² Gududuru, V. ; Hurh, E. ; Dalton, J. T. ; Miller, D. D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2584-2588.

Anal. Calcd for C₁₄H₁₅NO₂S (261.3) : C, 64.34; H, 5.79; N, 5.36; S, 12.27. Found : C, 64.33; H, 5.86; N, 5.32; S, 12.25.

<i>tert</i> -Butyl 2-(4-methoxyphenyl)thiazole-4-carboxylate		9
C ₁₅ H ₁₇ NO ₃ S M = 291.4 g.mol ⁻¹		

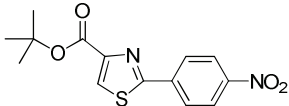
According to the general procedure using **5** with 4-iodoanisole (63 mg, 0.27 mmol), Pd(OAc)₂/P(*o*-Tol)₃ (5:10 mol%) and DMF as solvent. Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt/Cyclohexane 2:8, R_f = 0.25) afforded **9** (65 %) as a white solid (mp = 98°C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.61 (s, 9H), 3.85 (s, 3H), 6.94 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 7.95 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 7.95 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 28.3, 55.5, 82.0, 114.3, 125.5, 126.0, 128.6, 149.2, 160.7, 161.6, 168.5.

IR (KBr) ν 1724, 2936, 2978, 3011, 3124 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₁₅H₁₇NO₃S (291.4) : C, 61.83; H, 5.88; N, 4.81; S, 11.01. Found : C, 61.86; H, 5.92; N, 4.76; S, 10.99.

<i>tert</i> -Butyl 2-(4-nitrophenyl)thiazole-4-carboxylate		10
C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₄ S M = 306.3 g.mol ⁻¹		

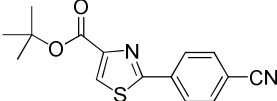
According to the general procedure using **5** with 4-iodonitrobenzene (67 mg, 0.27 mmol), Pd(OAc)₂/P(*o*-Tol)₃ (5:10 mol%) and DMF as solvent. Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt/Cyclohexane 2:8, R_f = 0.2) afforded **10** (67 %) as a yellow solid (mp = 168°C).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.63 (s, 9H), 8.15 (s, 1H), 8.18 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 8.30 (d, 2H, J = 8.9 Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 28.3, 82.7, 124.4, 127.7, 138.4, 148.9, 150.3, 160.2.

IR (KBr) ν 1714, 2938, 2980, 3117 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (306.3) : C, 54.89; H, 4.61; N, 9.14; S, 10.47. Found : C, 54.93; H, 4.55; N, 9.10; S, 10.54.

<i>tert</i> -Butyl 2-(4-cyanophenyl)thiazole-4-carboxylate		11
$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $M = 286.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

According to the general procedure using **5** with 4-iodobenzonitrile (62 mg, 0.27 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(o\text{-Tol})_3$ (5:10 mol%) and DMF as solvent. Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt/Cyclohexane 3:7, R_f = 0.3) afforded **11** (68 %) as a white solid (mp = 192°C).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.62 (s, 9H), 7.74 (dd, 2H, J = 8.4 Hz, J = 1.2 Hz), 8.11 (s, 1H), 8.13 (dd, 2H, J = 8.4 Hz, J = 1.2 Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 28.3, 82.6, 114.0, 118.4, 127.4, 132.9, 136.7, 150.2, 160.2, 166.0.

IR (KBr) ν 3133, 2976, 2230, 1712 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (286.3) : C, 62.92; H, 4.93; N, 9.78; S, 11.20. Found : C, 62.85; H, 4.95; N, 9.79; S, 11.25.

<i>tert</i> -Butyl 2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)thiazole-4-carboxylate		12
C ₁₆ H ₁₇ NO ₄ S M = 319.4 g.mol ⁻¹		

According to the general procedure using **5** with methyl 4-iodobenzoate (71 mg, 0.27 mmol), Pd(OAc)₂/P(*o*-Tol)₃ (5:10 mol%) and DMF as solvent. Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt/Cyclohexane 2:8, R_f = 0.25) afforded **12** (72 %) as a white solid (mp = 178°C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.63 (s, 9H), 8.09 (s, 1H), 8.10 (d, 4H, *J* = 1.7 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 28.3, 52.5, 82.4, 126.9, 127.1, 130.3, 131.8, 136.8, 149.9, 160.4, 166.5, 167.2.

IR (KBr) ν 1714, 2952, 2974, 3124, 3141 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₇NO₄S (319.4) : C, 60.17; H, 5.37; N, 4.39; S, 10.04. Found : C, 60.13; H, 5.34; N, 4.44; S, 10.09.

<i>tert</i> -Butyl 2-(pyridin-2-yl)thiazole-4-carboxylate		13
C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S M = 262.3 g.mol ⁻¹		

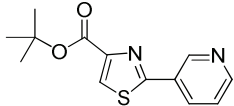
According to the general procedure using **5** with 2-chloropyridine (25 μl, 0.27 mmol), Pd(OAc)₂/Buchwald's Cy-JohnPhos ligand (5:10 mol%) and DMF as solvent. Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt/Cyclohexane 3:7, R_f = 0.35) afforded **13** (95 %) as a white solid (mp = 99°C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.63 (s, 9H), 7.35 (ddd, 1H, *J* = 7.6 Hz, *J* = 4.2 Hz, *J* = 1.0 Hz), 7.81 (td, 1H, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.7 Hz), 8.12 (s, 1H), 8.33 (dd, 1H, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.7 Hz), 8.61 (dd, 1H, *J* = 4.2 Hz, *J* = 1.0 Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 28.3, 82.3, 120.4, 125.2, 128.8, 137.3, 149.5, 149.7, 150.7, 160.6, 169.7.

IR (KBr) ν 1721, 2932, 2980, 3002, 3118, 3132 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (262.3) : C, 59.52; H, 5.38; N, 10.68; S, 12.22. Found : C, 59.46; H, 5.39; N, 10.62; S, 12.24.

<i>tert</i> -Butyl 2-(pyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate		14
$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $M = 262.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

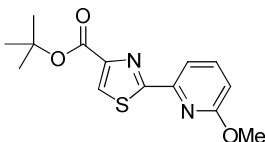
According to the general procedure using **5** with 3-chloropyridine (77 μl , 0.81 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Buchwald's Cy-JohnPhos}$ ligand (10:20 mol%) and DMF as solvent. Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt/Cyclohexane 4:6, $R_f = 0.25$) afforded **14** (70 %) as a white solid (mp = 91°C).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.62 (s, 9H), 7.39 (ddd, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, $J = 4.8 \text{ Hz}$, $J = 1.5 \text{ Hz}$), 8.09 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, $J = 1.8 \text{ Hz}$), 8.67 (dd, 1H, $J = 4.8 \text{ Hz}$, $J = 1.5 \text{ Hz}$), 9.18 (d, 1H, $J = 1.8 \text{ Hz}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 28.3, 82.5, 123.9, 126.9, 129.1, 134.2, 148.0, 149.9, 151.5, 160.4, 165.1.

IR (KBr) ν 1717, 2931, 2978, 2998, 3123 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (262.3) : C, 59.52; H, 5.38; N, 10.68; S, 12.22. Found : C, 59.49; H, 5.34; N, 10.69; S, 12.27.

<i>tert-Butyl 2-(6-methoxypyridin-2-yl)thiazole-4-carboxylate</i>		15
$C_{14}H_{16}N_2O_3S$ $M = 292.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

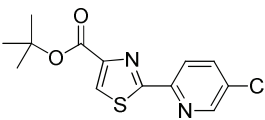
According to the general procedure using **5** with 2-bromo-6-methoxypyridine (33 μ l, 0.27 mmol), Pd(OAc)₂/Buchwald's Cy-JohnPhos ligand (5:10 mol%) and DMF as solvent. Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt/Cyclohexane 2:8, R_f = 0.35) afforded **15** (71 %) as a pale yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.62 (s, 9H), 3.99 (s, 3H), 6.79 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.67 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, J = 7.3 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 8.09 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 28.3, 53.7, 82.15, 112.8, 113.0, 128.4, 139.6, 147.9, 149.6, 160.7, 163.6, 169.9.

IR (KBr) ν 1728, 2932, 2951, 3118 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₁₄H₁₆N₂O₃S (292.4) : C, 57.52; H, 5.52; N, 9.58; S, 10.97. Found : C, 57.45; H, 5.55; N, 9.61; S, 10.99.

<i>tert-Butyl 2-(5-chloropyridin-2-yl)thiazole-4-carboxylate</i>		16
$C_{13}H_{13}ClN_2O_2S$ $M = 296.8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

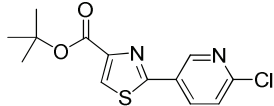
According to the general procedure using **5** with 2,5-dichloropyridine (120 mg, 0.81 mmol), Pd(OAc)₂/Buchwald's Cy-JohnPhos ligand (10:20 mol%) and DMF as solvent. Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt/Cyclohexane 1:9, R_f = 0.25) afforded **16** (85 %) as a white solid (mp = 126°C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.63 (s, 9H), 7.79 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.2 Hz), 8.13 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.54 (d, 1H, J = 2.2 Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 28.3, 82.4, 121.1, 129.0, 133.5, 137.0, 148.4, 148.9, 149.8, 160.5, 168.4.

IR (KBr) ν 1715, 2979, 3121 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ (296.8) : C, 52.61; H, 4.42; N, 9.44; S, 10.80. Found : C, 52.65; H, 4.40; N, 9.51; S, 10.76.

<i>tert-Butyl 2-(6-chloropyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate</i>		17
$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ $M = 296.8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

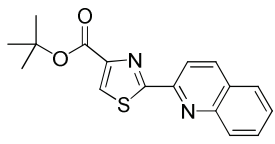
According to the general procedure using **5** with 2-chloro-5-iodopyridine (129 mg, 0.54 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(o\text{-Tol})_3$ (5:10 mol%) and DMF as solvent. Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt/Cyclohexane 2:8, $R_f = 0.2$) afforded **17** (58 %) as a white solid (mp = 150°C).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.63 (s, 9H), 7.45 (dd, 1H, $J = 8.5 \text{ Hz}$, $J = 0.7 \text{ Hz}$), 8.10 (s, 1H), 8.32 (dd, 1H, $J = 8.5 \text{ Hz}$, $J = 2.5 \text{ Hz}$), 8.96 (dd, 1H, $J = 2.5 \text{ Hz}$, $J = 0.7 \text{ Hz}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 28.3, 82.7, 124.8, 127.1, 128.2, 136.8, 147.8, 150.1, 153.3, 160.2, 163.8.

IR (KBr) ν 1720, 2931, 2989, 3145 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ (296.8) : C, 52.61; H, 4.42; N, 9.44; S, 10.80. Found : C, 52.56; H, 4.50; N, 9.51; S, 10.76.

<i>tert-Butyl 2-(quinolin-2-yl)thiazole-4-carboxylate</i>		18
$C_{17}H_{16}N_2O_2S$ $M = 312.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

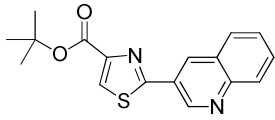
According to the general procedure using **5** with 2-chloroquinoline (132 mg, 0.81 mmol), Pd(OAc)₂/Buchwald's Cy-JohnPhos ligand (5:10 mol%) and DMF as solvent. Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt/Cyclohexane 1:9, R_f = 0.2) afforded **18** (66 %) as a white solid (mp = 160°C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.64 (s, 9H), 7.55 (td, 1H, J = 8.0 Hz, J = 1.3 Hz), 7.73 (td, 1H, J = 8.0 Hz, J = 1.3 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.11 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.18 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.45 (d, 1H, J = 8.6 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 28.3, 82.2, 118.2, 127.5, 127.9, 129.0, 129.4, 129.5, 130.2, 137.2, 147.8, 149.7, 150.6, 160.6, 170.1.

IR (KBr) ν 1716, 2931, 2980, 3002, 3061, 3133 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₆N₂O₂S (312.4) : C, 65.36; H, 5.16; N, 8.97; S, 10.26. Found : C, 65.23; H, 5.18; N, 8.93; S, 10.31.

<i>tert-Butyl 2-(quinolin-3-yl)thiazole-4-carboxylate</i>		19
$C_{17}H_{16}N_2O_2S$ $M = 312.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

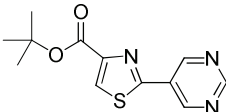
According to the general procedure using **5** with 3-bromoquinoline (37 μ l, 0.27 mmol), Pd(OAc)₂/Buchwald's Cy-JohnPhos ligand (5:10 mol%) and DMF as solvent. Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt/Cyclohexane 3:7, R_f = 0.2) afforded **19** (76 %) as a white solid (mp = 142°C).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.60 (s, 3H), 1.63 (s, 6H), 7.59 (td, 1H, J = 8.1 Hz, J = 1.3 Hz), 7.76 (td, 1H, J = 8.1 Hz, J = 1.3 Hz) 7.90 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.11 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.70 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, J = 2.2 Hz) 9.49 (d, 1H, J = 2.2 Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 28.3, 82.5, 126.1, 126.5, 126.8, 127.5, 127.8, 128.7, 129.6, 130.1, 134.0, 148.4, 148.9, 150.0, 160.4, 165.4.

IR (KBr) ν 1710, 2935, 2960, 2984, 3013, 3081, 3100, 3119 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (312.4) : C, 65.36; H, 5.16; N, 8.97; S, 10.26. Found : C, 65.25; H, 5.23; N, 9.09; S, 10.22.

<i>tert</i> -Butyl 2-(pyrimidin-5-yl)thiazole-4-carboxylate		20
$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $M = 263.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

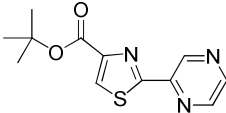
According to the general procedure using **5** with 5-bromopyrimidine (86 mg, 0.54 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /Buchwald's Cy-JohnPhos ligand (5:10 mol%) and DMF as solvent. Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt/Cyclohexane 4:6, R_f = 0.25) afforded **20** (77 %) as a white solid (mp = 83°C).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.63 (s, 9H), 8.17 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.32 (s, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 28.3, 82.7, 127.3, 127.5, 150.4, 154.8, 159.8, 160.1, 161.7.

IR (KBr) ν 1661, 2836, 2905, 2932, 2951, 3070 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (263.3) : C, 54.74; H, 4.98; N, 15.96; S, 12.18. Found : C, 54.66; H, 5.05; N, 16.02; S, 12.10.

<i>tert-Butyl 2-(pyrazin-2-yl)thiazole-4-carboxylate</i>		21
$C_{12}H_{13}N_3O_2S$ $M = 263.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

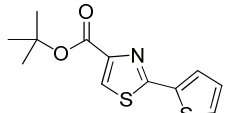
According to the general procedure using **5** with 2-chloropyrazine (24 μl , 0.27 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Buchwald's Cy-JohnPhos}$ ligand (5:10 mol%) and DMF as solvent. Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt/Cyclohexane 3:7, $R_f = 0.25$) afforded **21** (72 %) as a white solid (mp = 139°C).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 1.63$ (s, 9H), 8.19 (s, 1H), 8.56 (dd, 1H, $J = 2.5 \text{ Hz}$, $J = 1.5 \text{ Hz}$), 8.63 (d, 1H, $J = 2.5 \text{ Hz}$), 9.55 (d, 1H, $J = 1.5 \text{ Hz}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 28.3$, 82.6, 129.4, 142.1, 143.9, 145.8, 146.2, 150.3, 160.4, 166.9.

IR (KBr) ν 1718, 2935, 2970, 2985, 3003, 3139 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $C_{12}H_{13}N_3O_2S$ (263.3) : C, 54.74; H, 4.98; N, 15.96; S, 12.18. Found : C, 54.69; H, 4.92; N, 16.05; S, 12.25.

<i>tert-Butyl 2-(thiophen-2-yl)thiazole-4-carboxylate</i>		22
$C_{12}H_{13}NO_2S_2$ $M = 267.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

According to the general procedure using **5** with 2-iodothiophene (30 μl , 0.27 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(o\text{-Tol})_3$ (5:10 mol%) and DMF as solvent. Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt/Cyclohexane 1:9, $R_f = 0.1$) afforded **22** (84 %) as a yellow solid (mp = 81°C).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 1.61$ (s, 9H), 7.08 (dd, 1H, $J = 5.0 \text{ Hz}$, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 7.42 (dd, 1H, $J = 5.0 \text{ Hz}$, $J = 1.1 \text{ Hz}$), 7.57 (dd, 1H, $J = 3.6 \text{ Hz}$, $J = 1.1 \text{ Hz}$), 7.94 (s, 1H).

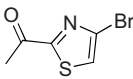
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 28.3, 82.3, 125.6, 127.6, 127.9, 128.7, 136.6, 149.1, 160.3, 162.2.

IR (KBr) ν 1715, 2930, 2977, 3005, 3108, 3137 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}_2$ (267.4) : C, 53.91; H, 4.90; N, 5.24; S, 23.99. Found : C, 54.01; H, 4.88; N, 5.20; S, 23.92.

Procedure for the synthesis of 1-(4-bromothiazol-2-yl)ethan-1-one (23) and 1-(4-bromothiazol-2-yl)propan-1-one (24) :

The ketothiazoles **23** and **24** were prepared According to the Cossy procedure.³ To a solution of 2,4-dibromothiazole (1.2 g, 4.94 mmol) in THF (10 ml) was added dropwise *n*-butyllithium (2.17 ml, 5.43 mmol) at -78 °C under N_2 . After stirring 30 min, *N*-morpholinoethan-1-one (1.2 ml, 10.37 mmol) (*N*-morpholinopropan-1-one (1.4 ml, 10.37 mmol)) was slowly added and the resulted mixture was stirred 1h30. Et_2O (120 ml) and a satd. aq. sol. NH_4Cl (10 ml) were then added and the separated organic phase was washed with a satd. aq. sol. NaHCO_3 (80 ml), brine (80 ml), and dried (MgSO_4). After evaporation under vacuo, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel.

<i>1-(4-bromothiazol-2-yl)ethan-1-one</i>		23
$\text{C}_5\text{H}_4\text{BrNOS}$ $M = 206.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

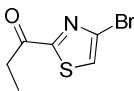
According to the above procedure. Standard workup followed by flash chromatography (Et_2O -PE 4:96; R_f = 0.18) afforded **23** (816 mg, 78%) as a white solid (mp = 90-91 °C).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 2.71 (s, 3H, J = 7.3 Hz), 7.57 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 25.8, 124.9, 126.8, 166.9, 190.4

³ Gebauer, J. ; Arseniyadis, S. ; Cossy, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3425-3427.

All analyses were in accordance with those previously described.⁴

<i>1-(4-bromothiazol-2-yl)propan-1-one</i>		24
C ₆ H ₆ BrNOS M = 220.1 g.mol ⁻¹		

According to the above procedure. Standard workup followed by flash chromatography (Et₂O-PE 4:96; R_f = 0.21) afforded **24** (848 mg, 78%) as a white solid (mp = 46-47 °C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.19 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 3.12 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz), 7.55 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 7.8, 31.8, 124.8, 126.8, 166.8, 193.3.

IR (KBr) ν 1690, 2938, 2979, 3089 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₆H₆BrNOS (220.1) : C, 32.74; H, 2.75; N, 6.36; S, 14.57. Found : C, 32.70; H, 2.77; N, 6.31; S, 14.61.

General procedure for the evaluation of 4-bromo-2-ketothiazoles 4a-b in palladium-catalyzed BSC methodology :

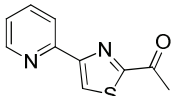
The borylation Suzuki coupling (BSC) reactions were carried out in a sealed tube at 110 °C under N₂. 2-keto-4-bromothiazole **23-24** (0.25 mmol) was allowed to react with bispinacolatodiboron (64 mg, 0.25 mmol), Pd₂(dba)₃ (2 mol %), *n*-eicosane (12 mg, 20 mol %, internal standard), potassium acetate (49 mg, 0.50 mmol) and ligand (16 mol %, Table 1) in dioxane (0.85 ml). After complete completion of starting material to borylated thiazoles **25-26** checked by GC analysis, a solution of 2-chloropyridine (20 μl, 0.21 mmol) in dioxane (0.21 ml) and an aq. sol. K₃PO₄ (0.21 ml, 5M) were added and the resulted mixture was

⁴ Ung, A. T.; Pyne, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1395.

stirred 12 h at 110 °C. EtOAc (50 ml) and drying MgSO₄ were added. After filtration through Celite[®] and concentration under vacuo, the crude product was analysed by GC.

General borylation Suzuki coupling (BSC) procedure for 23-24 :

The borylation Suzuki coupling (BSC) reactions were carried out in a 10 ml round bottom flask fitted with a condenser at 110 °C under N₂. 2-keto-4-bromothiazole **23-24** (1.0 mmol) was allowed to react with bispinacolatodiboron (254 mg, 1.0 mmol), Pd₂(dba)₃ (2 mol %), potassium acetate (198 mg, 2.0 mmol) and ligand (16 mol %, Table 1) in dioxane (3.4 ml). After complete completion of starting material to borylated thiazoles **25-26** checked by GC analysis, a solution of heteroarylhalide (0.84 mmol) in dioxane (0.85 ml) and an aq. sol. K₃PO₄ (0.85 ml, 5M) were added and the resulted mixture was stirred 12 h at 110 °C. EtOAc (100 ml) and drying MgSO₄ were added. After filtration through Celite[®] and concentration under vacuo, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of EtOAc and petroleum ether as eluent to give the desired products.

<i>1-(4-(pyridin-2-yl)thiazol-2-yl)ethanone</i>		27
C ₁₀ H ₈ N ₂ OS M = 204.2 g.mol ⁻¹		

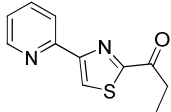
According to the general above procedure from **23** (206 mg, 1.0 mmol) using 2-bromopyridine (80 µl, 0.84 mmol) as electrophile and Pd₂(dba)₃ / P[biphen-2-yl]Cy₂ (2:16 mol %) as catalyst. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc-PE 2:8, R_f = 0.2) afforded **27** (134 mg, 78%) as a white solid (mp = 126-127 °C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 2.78 (s, 3H), 7.29 (ddd, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 2.6 Hz, *J* = 4.8 Hz), 7.81 (td, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.8 Hz), 8.20 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 8.41 (s, 1H), 8.63 (ddd, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 2.6 Hz, *J* = 4.8 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 26.2, 121.3, 123.5, 124.2, 137.3, 149.7, 151.9, 157.3, 167.0, 191.9.

IR (KBr) ν 1681, 2358, 3083 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$ (204.2) : C, 58.80; H, 3.95; N, 13.72.; S, 15.70. Found : C, 58.73; H, 3.97; N, 13.76; S, 15.66.

<i>1-(4-(pyridin-2-yl)thiazol-2-yl)propan-1-one</i>		28
$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ $M = 218.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

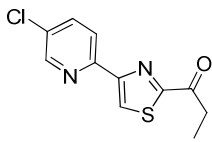
According to the general procedure from **24** (220 mg, 1.0 mmol) using 2-bromopyridine (80 μl , 0.84 mmol) as electrophile and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ / $\text{P}[\text{biphen-2-yl}]\text{Cy}_2$ (2:16 mol %) as catalyst. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc-PE 1:9, $R_f = 0.13$) afforded **28** (114 mg, 62%) as a white solid (mp = 110-111 $^\circ\text{C}$).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 1.28$ (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 3.27 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.28 (ddd, 1H, $J = 1.5$ Hz, $J = 2.7$ Hz, $J = 4.8$ Hz), 7.81 (td, 1H, $J = 1.5$ Hz, $J = 7.6$ Hz), 8.19 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 8.39 (s, 1H), 8.63 (ddd, 1H, $J = 1.5$ Hz, $J = 2.7$ Hz, $J = 4.8$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 8.1, 32.0, 121.3, 123.5, 123.8, 137.3, 149.7, 152.0, 157.2, 166.8, 194.8$.

IR (KBr) ν 1603, 2936, 2976, 3123 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ (218.3) : C, 60.53; H, 4.62; N, 12.83; S, 14.69. Found : C, 60.49; H, 4.65; N, 12.87; S, 14.71.

1-(4-(5-chloropyridin-2-yl)thiazol-2-yl)propan-1-one		29
$C_{11}H_9N_2ClOS$ $M = 252.7 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

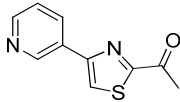
According to the general above procedure from **24** (221 mg, 1.0 mmol) using 2-5-dichloropyridine (124 mg, 0.84 mmol) as electrophile and $Pd_2(dba)_3 / P[\text{biphen-2-yl}]Cy_2$ (2:16 mol %) as catalyst. Standard workup followed by flash chromatography (Et₂O-PE 5:5, R_f = 0.20) afforded **29** (202 mg, 95%) as a white solid (mp = 101-102 °C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.29 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 3.26 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 7.78 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, J = 2.4 Hz), 8.15 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.38 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 2.4 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 8.1, 32.0, 122.0, 124.1, 131.7, 136.9, 148.6, 150.2, 156.1, 167.0, 194.7.

IR (KBr) ν 1689, 2937, 2977, 3116 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₁₁H₉N₂ClOS (252.7) : C, 52.28; H, 3.59; N, 11.08.; S, 12.69. Found : C, 52.34; H, 3.61; N, 11.13; S, 12.65.

1-(4-(pyridin-3-yl)thiazol-2-yl)ethanone		30
$C_{10}H_8N_2OS$ $M = 204.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

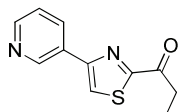
According to the general above procedure from **23** (206 mg, 1.0 mmol) using 3-chloropyridine (80 μ l, 0.84 mmol) as electrophile and $Pd_2(dba)_3 / XPhos$ (2:16 mol %) as catalyst. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc-PE 3:7, R_f = 0.15) afforded **30** (140 mg, 81%) as a white solid (mp = 103-104 °C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 2.79 (s, 3H), 7.42 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, J = 4.2 Hz), 7.91 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, J = 1.8 Hz), 8.63 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 9.17 (d, 1H, J = 1.8 Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 26.2, 121.2, 123.9, 129.7, 133.9, 147.8, 149.8, 154.4, 167.6, 191.8.

IR (KBr) ν 1686, 2856, 2924, 3104 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$ (204.2) : C, 58.80; H, 3.95; N, 13.72; S, 15.70. Found : C, 58.81; H, 3.97; N, 13.71; S, 15.73.

<i>1-(4-(pyridin-3-yl)thiazol-2-yl)propan-1-one</i>		31
$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ $M = 218.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

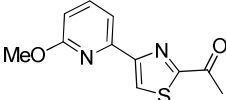
According to the general procedure from **24** (220 mg, 1.0 mmol) using 3-chloropyridine (80 μl , 0.84 mmol) as electrophile and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ / XPhos (2:16 mol %) as catalyst. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc-PE 5:5, $R_f = 0.28$) afforded **31** (121 mg, 66%) as a white solid (mp = 99-100 $^\circ\text{C}$).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.29 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 3.29 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.41 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 4.5$ Hz), 7.89 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 8.63 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz), 9.18 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 8.0, 32.1, 120.8, 123.9, 133.9, 147.8, 149.8, 154.3, 167.4, 194.7.

IR (KBr) ν 1683, 2854, 2926 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ (218.3) : C, 60.53; H, 4.62; N, 12.83; S, 14.69. Found : C, 60.48; H, 4.60; N, 12.85; S, 14.73.

<i>1-(4-(6-methoxypyridin-2-yl)thiazol-2-yl)ethanone</i>		32
$C_{11}H_{10}N_2O_2S$ $M = 234.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

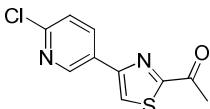
According to the general above procedure from **23** (206 mg, 1.0 mmol) using 2-bromo-6-methoxypyridine (103 μl , 0.84 mmol) as electrophile and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ / $\text{P}[\text{biphen-2-yl}]\text{Cy}_2$ (2:16 mol %) as catalyst. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc-PE 1:9, $R_f = 0.21$) afforded **32** (148 mg, 75%) as a white solid (mp = 118-119 $^\circ\text{C}$).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 2.79$ (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.75 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.69 (dd, 1H, $J = 8.1$ Hz, $J = 7.2$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 8.38 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 26.1, 53.4, 111.0, 113.9, 123.9, 139.6, 149.3, 157.4, 163.9, 166.9, 192.0$.

IR (KBr) ν 1687, 2925, 3124 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $C_{11}H_{10}N_2O_2S$ (234.3) : C, 56.39; H, 4.30; N, 11.96.; S, 13.69. Found : C, 56.44; H, 4.32; N, 11.92; S, 13.66.

<i>1-(4-(6-chloropyridin-3-yl)thiazol-2-yl)ethanone</i>		33
$C_{10}H_7\text{ClN}_2\text{OS}$ $M = 204.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

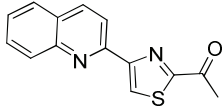
According to the general above procedure from **23** (206 mg, 1.0 mmol) using 2-chloro-5-iodopyridine (201 mg, 0.84 mmol) as electrophile and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ / $\text{P}[\text{biphen-2-yl}]\text{Cy}_2$ (2:16 mol %) as catalyst. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc-PE 1:9, $R_f = 0.17$) afforded **33** (140 mg, 70%) as a white solid (mp = 126-127 $^\circ\text{C}$).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 2.79$ (s, 3H), 7.44 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.90 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, $J = 8.3$ Hz, $J = 2.4$ Hz), 8.94 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 26.2, 121.5, 124.6, 128.7, 136.6, 147.6, 151.5, 153.2, 167.8, 191.7.

IR (KBr) ν 1688, 1729, 2928, 2961, 3088 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{OS}$ (204.2) : C, 50.32; H, 2.96; N, 11.74; S, 13.43. Found : C, 50.37; H, 2.98; N, 11.75; S, 13.39.

<i>1-(4-(quinolin-2-yl)thiazol-2-yl)ethanone</i>		34
$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ $M = 254.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

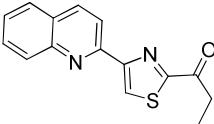
According to the general above procedure from **23** (206 mg, 1.0 mmol) using 2-chloroquinoline (137 mg, 0.84 mmol) as electrophile and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ / XPhos (2:16 mol %) as catalyst. Standard workup followed by flash chromatography (Et_2O -PE 1:9, $R_f = 0.26$) afforded **34** (213 mg, 100%) as a white solid (mp = 155-156 $^\circ\text{C}$).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 2.84 (s, 3H), 7.56 (td, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$, $J = 1.4 \text{ Hz}$), 7.75 (td, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$, $J = 1.4 \text{ Hz}$), 7.86 (d, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 8.12 (d, 1H, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 8.29 (d, 1H, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 8.37 (d, 1H, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 8.67 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 26.1, 119.4, 125.4, 126.8, 127.8, 128.0, 129.5, 130.0, 137.2, 148.1, 151.7, 157.7, 166.9, 191.8.

IR (KBr) ν 1682, 2854, 2927, 3112 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ (254.3) : C, 66.12; H, 3.96; N, 11.02.; S, 12.61. Found : C, 66.09; H, 4.00; N, 11.06; S, 12.62.

<i>1-(4-(quinolin-2-yl)thiazol-2-yl)propan-1-one</i>		35
$C_{15}H_{12}N_2OS$ $M = 268.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

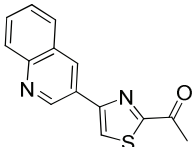
According to the general above procedure from **24** (221 mg, 1.0 mmol) using 2-chloroquinoline (137 mg, 0.84 mmol) as electrophile and $Pd_2(dba)_3 / P[\text{biphen-2-yl}]Cy_2$ (2:16 mol %) as catalyst. Standard workup followed by flash chromatography (CH_2Cl_2 -PE 1:9, $R_f = 0.15$) afforded **35** (178 mg, 79%) as a white solid (mp = 136-137 °C).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) $\delta = 1.32$ (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 3.41 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.56 (td, 1H, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.4$ Hz), 7.75 (td, 1H, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.4$ Hz), 7.85 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.13 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 8.28 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 8.37 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 8.63 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) $\delta = 8.1, 32.1, 119.5, 125.0, 126.8, 127.8, 128.1, 129.6, 130.0, 137.2, 148.2, 151.9, 157.5, 166.8, 194.8$.

IR (KBr) ν 1686, 2926, 3115 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $C_{15}H_{12}N_2OS$ (268.3) : C, 67.14; H, 4.51; N, 10.44.; S, 11.35. Found : C, 67.12; H, 4.52; N, 10.50; S, 11.38.

<i>1-(4-(quinolin-3-yl)thiazol-2-yl)ethanone</i>		36
$C_{14}H_{10}N_2OS$ $M = 254.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

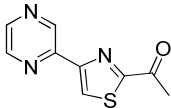
According to the general above procedure from **23** (206 mg, 1.0 mmol) using 3-bromoquinoline (115 μ l, 0.84 mmol) as electrophile and $Pd_2(dba)_3 / P[\text{biphen-2-yl}]Cy_2$ (2:16 mol %) as catalyst. Standard workup followed by flash chromatography (Et_2O -PE 2:8, $R_f = 0.20$) afforded **36** (171 mg, 80%) as a white solid (mp = 140-141 °C).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 2.84 (s, 3H), 7.61 (td, 1H, J = 7.1 Hz, J = 1.4 Hz), 7.76 (td, 1H, J = 7.1 Hz, J = 1.4 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.04 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.73 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.46 (d, 1H, J = 2.0 Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 26.2, 121.4, 126.7, 127.4, 127.9, 128.4, 129.5, 130.1, 133.1, 148.1, 148.8, 154.5, 167.6, 191.8.

IR (KBr) ν 1686, 2854, 2922, 3064 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ (254.3) : C, 66.12; H, 3.96; N, 11.02.; S, 12.61. Found : C, 66.14; H, 4.01; N, 11.00; S, 12.58.

<i>1-(4-(pyrazin-2-yl)thiazol-2-yl)ethanone</i>		37
$\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$ M = 205.2 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

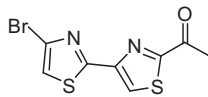
According to the general above procedure from **23** (206 mg, 1.0 mmol) using 2-chloropyrazine (75 μl , 0.84 mmol) as electrophile and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ / P[biphen-2-yl] Cy_2 (2:16 mol %) as catalyst. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc-PE 3:7, R_f = 0.22) afforded **37** (110 mg, 64%) as a white solid (mp = 138-139 $^\circ\text{C}$).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 2.80 (s, 3H), 8.45 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 9.43 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 26.2, 125.8, 143.0, 144.2, 144.3, 147.4, 154.6, 167.7, 191.7.

IR (KBr) ν 1686, 2856, 2926, 3078 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$ (205.2) : C, 52.67; H, 3.44; N, 20.47; S, 15.62. Found : C, 52.69; H, 3.41; N, 20.51; S, 15.65

1-(4-bromo-2,4'-bithiazol-2'-yl)ethanone		38
$C_8H_5BrN_2OS_2$ $M = 289.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

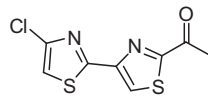
According to the general procedure from **23** (52 mg, 0.25 mmol) using ethyl 2,4-dibromothiazole (51 mg, 0.21 mmol) as electrophile and $Pd_2(dBa)_3 / P[biphen-2-yl]Cy_2$ (2:16 mol %) as catalyst. Standard workup followed by flash chromatography (Et₂O-PE 9:1, R_f = 0.15) afforded **38** (44 mg, 73%) as a white solid (mp = 186-187 °C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 2.77$ (s, 3H), 7.31 (s, 1H), 8.32 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) $\delta = 26.1, 118.3, 123.7, 126.4, 150.0, 162.6, 167.5, 191.3$.

IR (KBr) ν 1685, 2928, 3111 cm⁻¹

Anal. Calcd for C₈H₅BrN₂OS₂ (289.2) : C, 33.23; H, 1.74; N, 9.69; S, 22.18. Found : C, 33.16; H, 1.76; N, 9.74; S, 22.17.

1-(4-chloro-2,4'-bithiazol-2'-yl)ethanone		39
$C_8H_5ClN_2OS_2$ $M = 244,7 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

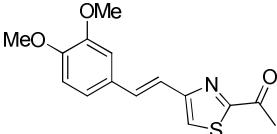
According to the general procedure from **23** (52 mg, 0.25 mmol) using ethyl 2,4-dichlorothiazole (32 mg, 0.21 mmol) as electrophile and $Pd_2(dBa)_3 / P[biphen-2-yl]Cy_2$ (2:16 mol %) as catalyst. Standard workup followed by flash chromatography (Et₂O-PE 9:1, R_f = 0.2) afforded **39** (31 mg, 60%) as a white solid (mp = 182-183 °C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 2.77$ (s, 3H), 7.18 (s, 1H), 8.31 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) $\delta = 26.1, 114.8, 123.6, 140.4, 150.2, 161.6, 167.5, 191.3$

IR (KBr) ν 1691, 3090, 3118 cm⁻¹

Anal. Calcd for C₈H₅ClN₂OS₂ (244,7) : C, 39.26; H, 2.06; N, 11.45; S, 26.21. Found : C, 39.35; H, 2.02; N, 11.51; S, 26.28.

(E)-1-(4-(3,4-dimethoxystyryl)thiazol-2-yl)ethanone		40
C ₁₅ H ₁₅ NO ₃ S M = 289.3 g.mol ⁻¹		

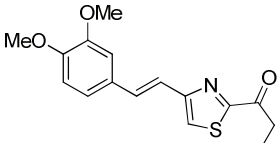
According to the general above procedure from **23** (206 mg, 1.0 mmol) using (E)-4-(2-bromovinyl)-1,2-dimethoxybenzene (204.12 mg, 0.84 mmol) as electrophile and Pd₂(dba)₃ / XPhos (2:16 mol %) as catalyst. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc-PE 1:9, R_f = 0.14) afforded **40** (155 mg, 65%) as a pale yellow solid (mp = 90-91 °C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 2.78 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.88 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.01 (d, 1H, *J* = 16.3 Hz), 7.09 (s, 1H), 7.10 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.47 (d, 1H, *J* = 16.3 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 26.2, 56.0, 56.1, 109.1, 111.3, 119.0, 120.6, 121.1, 129.7, 132.6, 149.3, 149.6, 156.6, 166.8, 192.0.

IR (KBr) ν 1517, 1679, 2965, 3082 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₁₅H₁₅NO₃S (289.3) : C, 62.26; H, 5.23; N, 4.84; S, 11.08. Found : C, 62.35; H, 5.28; N, 4.89; S, 11.01.

(E)-1-(4-(3,4-dimethoxystyryl)thiazol-2-yl)propan-1-one		41
C ₁₆ H ₁₇ NO ₃ S M = 303.4 g.mol ⁻¹		

According to the general above procedure from **24** (220 mg, 1.0 mmol) using (E)-4-(2-bromovinyl)-1,2-dimethoxybenzene (204.12 mg, 0.84 mmol) as electrophile and Pd₂(dba)₃ /

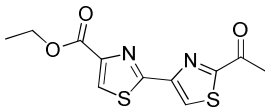
P[biphen-2-yl]Cy₂ (2:16 mol %) as catalyst. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc-PE 2:8, R_f = 0.17) afforded **41** (173 mg, 68%) as a pale yellow solid (mp = 88-89 °C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.28 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 3.25 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.91 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.88 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.01 (d, 1H, *J* = 16.3 Hz), 7.09 (s, 1H), 7.10 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.43 (s, 1H), 7.44 (d, 1H, *J* = 16.3 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 8.1, 32.1, 56.0, 56.1, 109.1, 111.4, 119.1, 120.5, 120.7, 129.7, 132.5, 149.3, 149.6, 156.4, 166.6, 194.9.

IR (KBr) ν 1682, 2852, 2926 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₇NO₃S (303.4) : C, 63.34; H, 5.65; N, 4.62; S, 10.57. Found : C, 63.26; H, 5.58; N, 4.68; S, 11.02.

<i>Ethyl saramycetate</i>		42
C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃ S ₂ M = 282.3 g.mol ⁻¹		

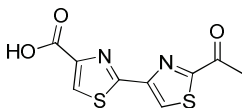
According to the general borylation Suzuki coupling procedure from **23** (206 mg, 1.0 mmol) using ethyl 2-bromothiazole-4-carboxylate (198 mg, 0.84 mmol) as electrophile and Pd₂(dba)₃ / P[biphen-2-yl]Cy₂ (2:16 mol %) as catalyst. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc-PE 2:8, R_f = 0.13) afforded **42** (176 mg, 74%) as a white solid (mp = 169-170 °C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.44 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 2.78 (s, 3H), 4.46 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.46 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 14.5, 26.1, 61.8, 124.3, 128.4, 148.3, 150.3, 161.4, 162.5, 167.3, 191.3.

IR (KBr) ν 1687, 1725, 2981, 3092, 3128 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₁₁H₁₀N₂O₃S₂ (282.3) : C, 46.79; H, 3.57; N, 9.92; S, 22.71. Found : C, 46.82; H, 3.61; N, 9.93; S, 22.77.

<i>Saramycetic acid</i>		43
$C_9H_6N_2O_3S_2$ $M = 254.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

A solution of **42** (70 mg, 0.25 mmol) and LiOH.H₂O (31 mg, 0.75 mmol) in MeOH/H₂O (2.5 ml, 1:1) was stirred at room temperature for 3 hours. An aqueous solution of HCl (5%) was then added until pH = 3. The resulted mixture was extracted three times with EtOAc (20 ml) and the combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo to afford pure saramycetic acid **43** (64 mg, 100%) as a white solid (mp > 250 °C).

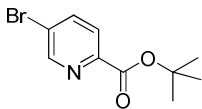
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) $\delta = 2.71$ (s, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.75 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) $\delta = 25.8$; 125.3; 129.6; 148.3; 149.3; 161.3; 161.9; 167.4; 191.0.

IR (KBr) ν 1660, 1731, 3097, 3123 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₉H₆N₂O₃S₂ (254.3) : C, 42.51; H, 2.38; N, 11.02; S, 25.22. Found : C, 42.45; H, 2.34; N, 11.06; S, 25.15.

These data were in reasonable agreement with the literature data.⁵

<i>tert-Butyl 5-bromopicolinate</i>		49
$C_{10}H_{12}BrNO_2$ $M = 258.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

tert-butyl 5-bromopicolinate was prepared by transesterification of methyl 5-bromopicolinate using a procedure described by Meth-Cohn.⁶ *n*-Butyl lithium (2.31 ml, 5.56 mmol, 2.4M in hexanes) was added dropwise to a solution of *tert*-butyl alcohol (531 μ l, 5.56 mmol) in THF

⁵ Glover, C.; Merritt, E.A.; Bagley, M.C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7027-7030.

⁶ Meth-Cohn, O. *Chem. Commun.* **1986**, 9, 695-697.

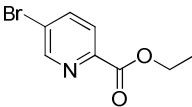
(40 ml) at 0°C. The mixture was stirred 10 minutes and a solution of methyl 5-bromopicolinate (1.0 g, 4.62 mmol) in THF (10 ml) was slowly added. After 1 hour at 0°C, the reaction mixture was quenched by a saturated aqueous solution of NH₄Cl (5 ml). Solvent was removed under vacuo and water was added (20 ml). This aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 25 ml). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 ml) and dried over MgSO₄. Purification by flash column chromatography on silica gel (AcOEt-Cyclohexane 2:8, R_f = 0.3) afforded *tert*-butyl 5-bromopicolinate **49** (1.09 g, 92%) as a white solid (mp = 95°C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.61 (s, 9H), 7.90 (d, 2H, *J* = 1.0 Hz), 8.76 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 28.2, 82.2, 124.5, 126.0, 139.5, 148.0, 151.0, 163.6.

IR (KBr) ν 1727, 2929, 2977, 3001, 3040 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₁₀H₁₂BrNO₂ (258.1) : C, 46.53; H, 4.69; N, 5.43. Found : C, 45.44; H, 4.73; N, 5.36.

<i>Ethyl-5-bromopicolinate</i>		50
C ₈ H ₈ BrNO ₂ M = 230.1 g.mol ⁻¹		

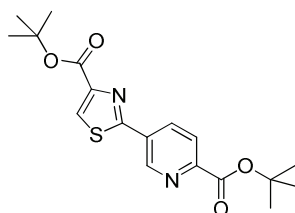
A solution of methyl-5-bromopicolinate (1.5 g, 6.94 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (132 mg, 0.69 mmol) in ethyl alcohol (70 ml) was refluxed 24 h. After concentration under vacuo, Et₂O was added (150 ml) and the separated organic layer was washed with aq. satd. NaHCO₃ (40 ml), brine (40 ml) and concentrated under vacuo to afford **50** (1.42 g, 89%) as a white solid (mp = 63-64 °C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.39 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 4.43 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 7.93 (dd, 1H, *J* = 8.3 Hz, *J* = 2.0 Hz), 7.98 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 8.75 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 14.3, 62.3, 125.0, 126.3, 139.7, 146.6, 151.1, 164.6.

IR (KBr) ν 1733, 2960, 2982, 3059 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₈H₈BrNO₂ (230.1) : C, 41.77; H, 3.50; N, 6.09. Found: C, 41.83; H, 3.51; N, 6.14.

<i>tert</i> -butyl 2-(6-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)pyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate		51
C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₄ S M = 326.4 g.mol ⁻¹		

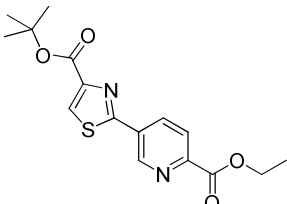
tert-butyl-4-thiazole carboxylate **5** (200 mg, 1.08 mmol) was allowed to react, in a sealed tube flushed with argon, with *tert*-butyl 5-bromopicolinate (558 mg, 2.16 mmol), palladium acetate (12 mg, 5 mol%), cesium carbonate (705 mg, 2.16 mmol) and Buchwald's Cy-JohnPhos ligand (38 mg, 10 mol%) in DMF (4 ml), at 110°C, for 18 h. Filtration on Celite[®], concentration under vacuo and purification by flash column chromatography on silica gel (AcOEt-Cyclohexane 3:7, R_f = 0.2) afforded *tert*-butyl 2-(6-(*tert*-butoxycarbonyl)pyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate **51** (274 mg, 70%) as a white solid (mp = 201°C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.64 (s, 9H), 1.66 (s, 9H), 8.13 (dd, 1H, *J* = 8.2 Hz, *J* = 0.8 Hz), 8.15 (s, 1H), 8.48 (dd, 1H, *J* = 8.2 Hz, *J* = 2.0 Hz), 9.26 (dd, 1H, *J* = 2.0 Hz, *J* = 0.8 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 28.2, 28.3, 82.7, 82.9, 125.0, 127.6, 131.2, 134.9, 147.9, 150.2, 150.7, 160.2, 163.6, 164.0.

IR (KBr) ν 1718, 2934, 2976, 3003, 3128 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₁₈H₂₂N₂O₄S (326.4) : C, 59.65; H, 6.12; N, 7.73; S, 8.85. Found : C, 59.72; H, 6.14; N, 7.65; S, 8.92.

<i>tert</i> -butyl 2-(6-(ethoxycarbonyl)pyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate		52
$C_{16}H_{18}N_2O_4S$ $M = 334.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

The *tert*-butyl-4-thiazolecarboxylate **5** (300 mg, 1.62 mmol) was allowed to react with ethyl-5-bromopicolinate (746 mg, 3.24 mmol), palladium acetate (18 mg, 5 mol %), cesium carbonate (1.06 g, 3.24 mmol) and P[biphen-2-yl]Cy₂ (57 mg, 10 mol %) in DMF (6 ml) at 110 °C for 18 h in a sealed tube under N₂. After filtration through Celite[®] washed with ethyl acetate, the resulted filtrate was concentrated under vacuo and the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc-Cy 3:7, R_f = 0.2) to afford **52** (401 mg, 74%) as a white solid (mp = 154-155 °C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.45 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.62 (s, 9H), 4.50 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 8.15 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.49 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, J = 1.8 Hz), 9.28 (d, 1H, J = 1.8 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 14.4, 28.3, 62.4, 82.7, 125.4, 127.7, 131.6, 135.0, 147.9, 149.3, 150.3, 160.2, 163.8, 164.7.

IR (KBr) ν 1709, 1726, 2931, 2978, 3133 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₈N₂O₄S (334.4) : C, 57.47; H, 5.43; N, 8.38; S, 9.59. Found : C, 57.53; H, 5.34; N, 8.33; S, 9.67.

<i>2-(tert-butoxycarbonyl)-5-(4-(tert-butoxycarbonyl)thiazol-2-yl)pyridine N-oxide</i>		53
$C_{18}H_{22}N_2O_5S$ $M = 378.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

2-(tert-butoxycarbonyl)-5-(4-(tert-butoxycarbonyl)thiazol-2-yl)pyridine *N*-oxide was prepared using Caron's procedure.⁷ *tert*-Butyl 2-(6-(tert-butoxycarbonyl)pyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate **51** (200 mg, 0.61 mmol) was dissolved in acetonitrile (1.5 ml), and UHP (95.2 mg, 1.29 mmol) was added to the solution, which was cooled to 0°C. TFAA (148 μ l, 1.23 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 30 minutes. A 10% aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (1 ml) was added and the reaction mixture was poured in water (10 ml). This aqueous layer is extracted by dichloromethane (3 x 15 ml) and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$. Solvent were removed under vacuo to give 2-(tert-butoxycarbonyl)-5-(4-(tert-butoxycarbonyl)thiazol-2-yl)pyridine *N*-oxide **53** (213 mg, 92%) as a pure pale yellow solid (mp = 162°C).

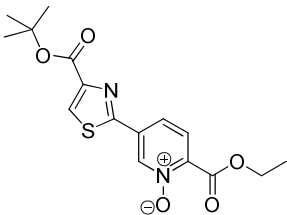
1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.63 (s, 9H), 1.64 (s, 9H), 7.58 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.86 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 1.3 Hz), 8.17 (s, 1H), 8.82 (d, 1H, J = 1.3 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 28.0, 28.1, 82.7, 84.6, 122.3, 126.2, 128.1, 132.8, 138.3, 143.2, 150.2, 159.8, 159.9, 161.3.

IR (KBr) ν 1720, 1744, 2935, 2977, 3137 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $C_{18}H_{22}N_2O_5S$ (378.4) : C, 57.13; H, 5.86; N, 7.40; S, 8.47. Found : C, 57.03; H, 5.90; N, 7.34; S, 8.42.

⁷ Caron, S. ; Do, N.M. ; Sieser, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2299-2302.

5-(4-(<i>tert</i>-Butoxycarbonyl)thiazol-2-yl)-2-(ethoxycarbonyl)pyridine <i>N</i>-oxide		54
$C_{16}H_{18}N_2O_5S$ $M = 350.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

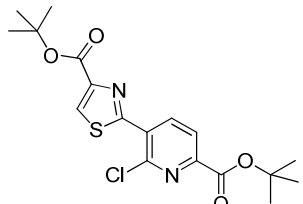
The 5-(4-(*tert*-Butoxycarbonyl)thiazol-2-yl)-2-(ethoxycarbonyl)pyridine *N*-oxide was prepared according to Caron's procedure.⁷ TFAA (557 μl , 4.00 mmol) was added dropwise to a cooled solution (0 °C) of **52** (638 mg, 1.91 mmol) and UHP (359 mg, 3.82 mmol) in CH_3CN (4.75 ml). After 60 min stirring, an aq. sol. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 %, 5 ml) and water (25 ml) were added. The resulted mixture was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried (MgSO_4) and concentrated in vacuo to afford 5-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)thiazol-2-yl)-2-(ethoxycarbonyl)pyridine *N*-oxide **54** (668 mg, 100%) as a pure pale yellow solid (mp = 113-114 °C).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 1.39$ (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.59 (s, 9H), 4.45 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.86 (dd, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 8.16 (s, 1H), 8.85 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 14.1$, 28.2, 62.9, 82.9, 122.4, 127.2, 128.3, 133.4, 138.7, 142.1, 150.4, 159.9, 160.9, 161.2.

IR (KBr) ν 1724, 1742, 2936, 2974, 3086 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ (350.4) : C, 54.85; H, 5.18; N, 7.99; S, 9.15. Found : C, 54.92; H, 5.11; N, 8.02; S, 9.16.

<i>tert-butyl 2-(6-(tert-butoxycarbonyl)-2-chloropyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate</i>		55
$C_{18}H_{21}N_2O_4S$ $M = 396.9 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

tert-Butyl 2-(6-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-chloropyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate **55** was prepared using Fagnou's conditions.⁸ POCl₃ (97 μl, 1.04 mmol) was added dropwise to a solution of toluene (2 ml) and DMF (2ml) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 10 minutes and a solution of 2-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)thiazol-2-yl)pyridine *N*-oxide **53** (196 mg, 0.52 mmol) in DMF (1 ml) was slowly added. After 10 minutes, the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred 6 hours. The solvent was removed under vacuo and the residue was cooled in an ice bath and a saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added. This aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 15 ml) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. Solvent was removed under vacuo and purification by flash column chromatography on silica gel (AcOEt-Cyclohexane 2:8, R_f = 0.2) afforded **55** (175 mg, 85%) as a white solid (mp = 142°C).

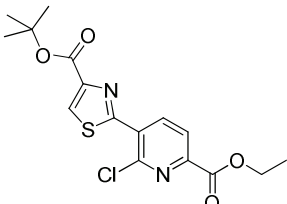
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.61 (s, 9H), 1.61 (s, 9H), 8.03 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 8.24 (s, 1H), 8.92 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 28.1, 28.3, 82.6, 83.3, 123.6, 129.0, 130.6, 140.6, 147.9, 148.8, 149.6, 160.3, 161.0, 162.3.

IR (KBr) ν 1710, 1738, 2854, 2920 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₁₈H₂₁N₂O₄S (396.9) : C, 54.47; H, 5.33; N, 7.06; S, 8.08. Found : C, 54.42; H, 5.31; N, 7.16; S, 8.16.

⁸ Leclerc, J.-P. ; Fagnou, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7781-7786.

<i>tert-butyl 2-(2-chloro-6-(ethoxycarbonyl)pyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate</i>		56
$C_{16}H_{17}ClN_2O_4S$ $M = 368.8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

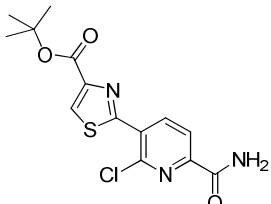
The α -chloration reaction was achieved according to the Fagnou's procedure.⁸ A solution of $POCl_3$ (266 μ l, 2.85 mmol) in toluene (5.7 ml) and DMF (5.7 ml) was cooled at 0 °C. After 10 min a solution of the freshly prepared 5-(4-(*tert*-Butoxycarbonyl)thiazol-2-yl)-2-(ethoxycarbonyl)pyridine *N*-oxide **54** (500 mg, 1.43 mmol) in DMF (2.9 ml) was slowly added. After 10 min stirring, the mixture was allowed to warm to room temperature. After 12 h stirring, solvents were removed under vacuo. The crude residue was cooled in an ice bath and a sat. aq. sol. $NaHCO_3$ was added. The solution was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated under vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc-PE 2:8, $R_f = 0.2$) afforded **56** (411 mg, 78%) as a white solid (mp = 129-130 °C).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) $\delta = 1.46$ (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.64 (s, 9H), 4.51 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 8.17 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.27 (s, 1H), 8.98 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) $\delta = 14.4, 28.3, 62.7, 82.7, 124.0, 129.1, 131.1, 140.7, 147.9, 148.4, 149.0, 160.3, 160.8, 163.6$.

IR (KBr) ν 1702, 1724, 2907, 2934, 2986, 3110 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $C_{16}H_{17}ClN_2O_4S$ (368.8) : C, 52.10; H, 4.65; N, 7.60; S, 8.69. Found : C, 52.04; H, 4.69; N, 7.49; S, 8.73.

<i>tert-butyl 2-(6-carbamoyl-2-chloropyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate</i>		57
$C_{14}H_{14}ClN_3O_3S$ $M = 339.8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

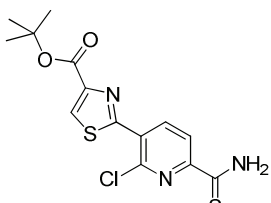
A solution of the ester **56** (430 mg, 1.17 mmol) in aq. sol. NH_3 (10%, 26 ml) and THF (17 ml) was stirred for 12 h at room temperature. This solution was then extracted three times with ethyl acetate (25 ml) and the combined organic layers were washed with brine (25 ml), dried (MgSO_4) and concentrated under vacuo to afford *tert-butyl 2-(6-carbamoyl-2-chloropyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate* **57** (326 mg, 82%) as a white solid (mp = 198-199 °C).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 1.64$ (s, 9H), 5.69 (bs, 1H), 7.64 (bs, 1H), 8.26 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.26 (s, 1H), 8.99 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 28.3, 82.7, 121.7, 129.0, 130.8, 141.3, 146.7, 149.0, 149.8, 160.3, 160.9, 164.8$.

IR (KBr) ν 1698, 1712, 3095, 3136, 3458 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $C_{14}H_{14}ClN_3O_3S$ (339.8) : C, 49.49; H, 4.15; N, 12.37; S, 9.44. Found : C, 49.54; H, 4.19; N, 12.45; S, 9.42.

<i>tert-Butyl 2-(6-carbamothioyl-2-chloropyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate</i>		58
$C_{14}H_{14}ClN_3O_2S_2$ $M = 355.9 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

A solution of the *tert-butyl 2-(6-carbamoyl-2-chloropyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate* **57** (420 mg, 1.24 mmol) and Lawesson's reagent (300 mg, 0.74 mmol) in toluene (6.2 ml) was refluxed for 3 h. After cooling, this solution was extracted three times with EtOAc (25 ml) and the combined organic layers were washed with brine (25 ml), dried (MgSO_4) and

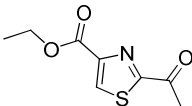
concentrated under vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc-PE 2:8, Rf = 0.23) to afford the *tert*-butyl 2-(6-carbamothioyl-2-chloropyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate **58** (335 mg, 76%) as an orange solid (mp = 160-161 °C).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.63 (s, 9H), 7.85 (bs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.94 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 9.19 (bs, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 28.3, 82.7, 124.2, 129.0, 130.4, 140.7, 145.8, 149.0, 150.3, 160.3, 160.9, 193.1.

IR (KBr) ν 1707, 1729, 3090, 3378 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ (355.9) : C, 47.25; H, 3.97; N, 11.81; S, 18.02. Found : C, 47.31; H, 4.00; N, 11.77; S, 17.99.

2-acetylthiazole-4-carboxylate		59
$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$ $M = 199.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

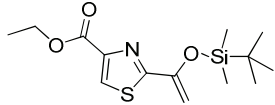
To a solution of ethyl 2-bromothiazole-4-carboxylate (500 mg, 2.17 mmol) in THF (42 ml) was added dropwise isopropylmagnesium chloride lithium chloride complex (1.95 ml, 1.3 M in THF) at -78 °C. After 30 min stirring, the *N*-acetylmorpholine (985 μl , 8.47 mmol) was slowly added and the reaction mixture was then stirred for 1 h 30. Et_2O (60 ml) was then added and the resulted solution was washed with a satd. aq. sol. NaHCO_3 (60 ml), brine (60 ml) and dried (MgSO_4). After concentration under vacuo, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc-PE 8:2, Rf = 0.2) to afford 2-acetylthiazole-4-carboxylate **59** (307 mg, 71%) as a white solid (mp = 65-66 °C).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.40 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.75 (s, 3H), 4.42 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 8.41 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 14.4, 26.2, 61.9, 133.5, 148.8, 160.1, 167.5, 191.7.

IR (KBr) ν 1689, 1729, 2994, 3114 cm^{-1} .

Anal. Calcd for C₈H₉NO₃S (199.2) : C, 48.23; H, 4.55; N, 7.03; S, 16.09. Found : C, 48.19; H, 4.52; N, 7.06; S, 16.12.

<i>Ethyl 2-(1-(tert-butyldimethylsilyloxy)vinyl)thiazole-4-carboxylate</i>		60
C ₁₄ H ₂₃ NO ₃ SSi M = 313.5 g.mol ⁻¹		

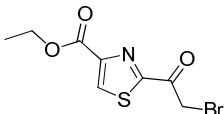
To a cooled solution (0 °C) of ethyl 2-acetylthiazole-4-carboxylate **59** (100 mg, 0.50 mmol) and Et₃N (222 μl, 1.61 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml) was slowly added tert-butyldimethylsilyltrifluoromethanesulfonate (254 μl, 1.10 mmol). After 2 h 30 stirring at 0 °C, water (5 ml) was then added and the mixture was extracted three times with CH₂Cl₂ (10 ml). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated under vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel to afford ethyl 2-(1-(tert-butyldimethylsilyloxy)vinyl)thiazole-4-carboxylate **60** (156 mg, 100%) as an oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0.26 (s, 6H), 1.01 (s, 9H), 1.41 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 4.42 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 4.56 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 5.65 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 8.12 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = -4.6, 14.5, 18.3, 25.8, 61.6, 93.5, 127.7, 148.0, 148.9, 161.7, 168.5.

IR (KBr) ν 1720, 1737, 2859, 2931 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₁₄H₂₃NO₃SSi (313.5) : C, 53.64; H, 7.40; N, 4.47; S, 10.23. Found : C, 53.58; H, 7.48; N, 4.51; S, 10.29.

<i>Ethyl 2-(2-bromoacetyl)thiazole-4-carboxylate</i>		61
$C_8H_8BrNO_3S$ $M = 278.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

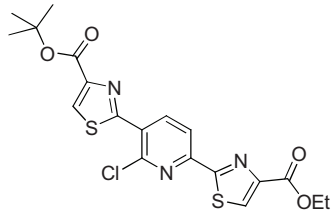
The *N*-bromosuccinimide (51 mg, 0.29 mmol) was added to a cooled solution (0 °C) of ethyl 2-(1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)vinyl)thiazole-4-carboxylate **60** (90 mg, 0.29 mmol) in THF (2.8 ml). After 1 h stirring at the same temperature, water (5 ml) was added and the resulted mixture was extracted three times with Et₂O (10 ml). The combined organic layers were dried (MgSO₄), concentrated under vacuo and the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc-PE 2:8, R_f = 0.21) to afford **61** (57 mg, 70%) as a white solid (mp = 80-81°C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.43 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 4.46 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 4.81 (s, 2H), 8.50 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 14.4, 31.2, 62.2, 134.3, 149.2, 160.6, 164.1, 184.9.

IR (KBr) ν 1703, 1728, 2947, 2991, 3128 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₈H₈BrNO₃S (278.1) : C, 34.55; H, 2.90; N, 5.04; S, 11.53. Found : C, 34.61; H, 2.84; N, 5.06; S, 11.56.

<i>tert-butyl 2-(2-chloro-6-(4-(ethoxycarbonyl)thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate</i>		62
$C_{19}H_{18}ClN_3O_4S_2$ $M = 452.0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

A solution of *tert*-butyl 2-(6-carbamothioyl-2-chloropyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate **58** (100 mg, 0.28 mmol) and ethyl bromopyruvate (46 μl, 0.28 mmol) in EtOH (1.3 ml) and THF (1.3 ml) was heated at 60°C for 4 h. After cooling, the solution was extracted three times with EtOAc (10 ml) and the combined organic layers were washed with brine (10 ml), dried

(MgSO₄) and concentrated under vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc-PE 2:8, R_f = 0.2) to afford **62** (127 mg, 63%) as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.44 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.64 (s, 9H), 4.47 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 8.24 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 8.96 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 14.4, 28.2, 61.7, 82.5, 119.2, 128.5, 129.1, 130.5, 140.8, 147.3, 148.7, 150.8, 160.3, 161.1, 167.1.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₈ClN₃O₄S₂ (452.0) : C, 50.49; H, 4.01; N, 9.30; S, 14.19. Found : C, 50.53; H, 3.95; N, 9.28; S, 14.14.

<i>Ethyl 2'-(5-(4-(tert-butoxycarbonyl)thiazol-2-yl)-6-chloropyridin-2-yl)-2,4'-bithiazole-4-carboxylate</i>		63
C ₂₂ H ₁₉ ClN ₄ O ₄ S ₃ M = 535.1 g.mol ⁻¹		

A solution of *tert*-butyl 2-(6-carbamothioyl-2-chloropyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate **58** (186 mg, 0.52 mmol) and α-bromoketone **61** (146 mg, 0.52 mmol) in EtOH (2.6 ml) and THF (2.6 ml) was refluxed for 4 h. After cooling, the solution was extracted three times with EtOAc (20 ml) and the combined organic layers were washed with brine (20 ml), dried (MgSO₄) and concentrated under vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc-PE 7:3, R_f = 0.2) to afford **63** (181 mg, 65%) as a white solid (mp = 182-183 °C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.44 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.64 (s, 9H), 4.46 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 8.34 (s, 1H), 8.97 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 14.5, 28.3, 61.8, 82.6, 118.9, 121.3, 128.2, 128.7, 129.1, 140.9, 147.7, 148.1, 148.8, 150.1, 151.0, 160.4, 161.3, 161.5, 163.1, 166.9.

IR (KBr) ν 1715, 2933, 2978, 3125 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₂₂H₁₉ClN₄O₄S₃ (535.1) : C, 49.38; H, 3.58; N, 10.47; S, 17.98. Found : C, 49.43; H, 3.56; N, 10.42; S, 18.01.

<i>tert</i> -Butyl sulfomycinamate thio-analog		65
C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₅ S ₂ M = 487.6 g.mol ⁻¹		

The 2-acetyl-4-bromothiazole **23** (30 mg, 0.15 mmol) was allowed to react with bispinacolatodiboron (37 mg, 0.15 mmol), Pd₂(dba)₃ (2 mg, 2 mol %), potassium acetate (28 mg, 0.29 mmol) and P[biphen-2-yl]Cy₂ (7 mg, 16 mol %) in dioxane (0.4 ml) at 110 °C in a sealed tube under N₂. After 30 min, a solution of 6-chlorothiazolylicolinate **5a** (48 mg, 0.12 mmol) in dioxane (0.12 ml) and an aq. sol. K₃PO₄ (0.12 ml, 5 M) were consecutively added. The resulted mixture was then stirred 12 h at 110 °C. EtOAc (20 ml) and drying MgSO₄ were added. After filtration through Celite[®] and concentration under vacuo, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc-EP 8:2, R_f = 0.1) to afford **65** (52 mg, 87%) as a white solid (mp = 121°C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.60 (s, 9H), 1.67 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 8.11 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 8.15 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 8.40 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 26.0, 28.2, 28.3, 82.6, 83.1, 123.8, 128.4, 128.9, 130.6, 140.3, 149.0, 19.9, 150.5, 155.0, 160.4, 163.2, 165.0, 166.0, 191.7.

IR (KBr) ν 1683, 1722, 2855, 2928, 2962 cm⁻¹

Anal. Calcd for C₂₃H₂₅N₃O₅S₂ (487.6) : C, 56.66; H, 5.17; N, 8.62; S, 13.15. Found : C, 56.40; H, 5.08; N, 8.54; S, 13.08.

<i>Ethyl-tert-butyl micrococcinate</i>		67
$C_{28}H_{25}N_5O_5S_4$ $M = 639.8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

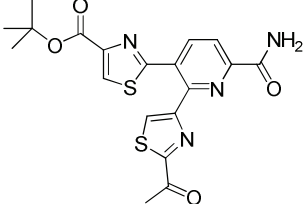
The 1-(4-bromothiazol-2-yl)propan-1-one **24** (25 mg, 0.11 mmol) was allowed to react with bispinacolatodiboron (29 mg, 0.11 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 2 mol %), potassium acetate (19 mg, 0.19 mmol) and P[biphen-2-yl]Cy₂ (5 mg, 16 mol %) in dioxane (0.4 ml) at 110 °C in a sealed tube under N₂. After 30 min, a solution of **63** (50 mg, 0.09 mmol) in dioxane (0.21 ml) and an aq. sol. K₃PO₄ (0.21 ml, 5 M) were added. The resulted mixture was stirred at 110 °C for 12 h. EtOAc (50 ml) and drying MgSO₄ were added. After filtration through Celite[®] and concentration under vacuo, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc-PE 3:7, R_f = 0.15) to afford **13** (52 mg, 87%) as a white solid (mp = 188-189 °C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.11 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.61 (s, 9H), 2.76 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 4.46 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 8.17 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.32 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.41 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 8.1, 14.5, 28.3, 31.8, 61.8, 82.5, 118.9, 120.7, 128.1, 128.2, 128.2, 129.0, 140.7, 148.2, 148.9, 150.1, 150.2, 151.1, 154.9, 160.5, 161.6, 163.3, 165.4, 165.9, 168.4, 194.6.

IR (KBr) ν 1689, 1718, 1736, 2979, 3118 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₂₈H₂₅N₅O₅S₄ (639.8) : C, 52.56; H, 3.94; N, 10.95; S, 20.05. Found : C, 52.62; H, 3.99; N, 10.90; S, 20.06.

<i>tert-butyl 2-(2-(2-acetylthiazol-4-yl)-6-carbamoylpyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate</i>	67
$C_{19}H_{18}N_4O_4S_2$ $M = 430.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	

The 2-acetyl-4-bromothiazole **23** (220 mg, 1.07 mmol) was allowed to react with bispinacolatodiboron (272 mg, 1.07 mmol), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 2 mol %), potassium acetate (210 mg, 2.14 mmol) and P[biphen-2-yl]Cy₂ (50 mg, 16 mol %) in dioxane (3.6 ml) at 110 °C in a sealed tube under N₂. After 30 min, a solution of **57** (303 mg, 0.89 mmol) in dioxane (1 ml) and an aq. sol. K₃PO₄ (0.89 ml, 5 M) were added. The resulted mixture was stirred at 110 °C for 12 h. EtOAc (50 ml) and drying MgSO₄ were added. After filtration through Celite[®] and concentration under vacuo, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc-PE 7:3, R_f = 0.13) to afford **67** (276 mg, 72%) as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.58 (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 6.06 (bs, 1H), 7.83 (bs, 1H), 8.24 (s, 1 H), 8.32 (s, 1H), 8.33 (s, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 25.9, 28.3, 82.6, 122.0, 128.1, 128.4, 131.0, 140.9, 149.1, 149.4, 150.0, 154.8, 160.4, 164.7, 165.7, 166.3, 191.5.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₈N₄O₄S₂ (430.5) : C, 53.01; H, 4.21; N, 13.01; S, 14.90. Found : C, 52.98; H, 4.20; N, 13.05; S, 14.86.

<i>tert-butyl 2-(2-(2-acetylthiazol-4-yl)-6-carbamothioylpyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate</i>		69
$C_{19}H_{18}N_4O_3S_3$ $M = 446.6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

A solution of the *tert-butyl tert-butyl 2-(2-(2-acetylthiazol-4-yl)-6-carbamoylpyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate* **67** (185 mg, 0.43 mmol) and Lawesson's reagent (106 mg, 0.26 mmol) in toluene (1.6 ml) was refluxed for 15 min.. After cooling, this solution was extracted three times with EtOAc (15 ml) and the combined organic layers were washed with brine (15 ml), dried (MgSO₄) and concentrated under vacuo to afford **69** (140 mg, 73%) as an orange solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 1.59$ (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 7.97 (bs, 1H), 8.15 (s, 1 H), 8.22 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.77 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 9.43 (bs, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) $\delta = 25.9, 28.3, 82.6, 124.5, 128.3, 128.5, 130.5, 140.3, 148.2, 149.0, 150.5, 154.6, 160.4, 164.7, 166.2, 191.5, 194.2$.

<i>tert-butyl 2-(2-(2-acetylthiazol-4-yl)-6-(4-(ethoxycarbonyl)thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate</i>		66
$C_{24}H_{22}N_4O_5S_3$ $M = 542.7 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

A solution of *tert-butyl 2-(2-(2-acetylthiazol-4-yl)-6-carbamothioylpyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate* **69** (100 mg, 0.22 mmol) and ethyl bromopyruvate (36 μ l, 0.28 mmol) in EtOH (1.0 ml) and THF (1.0 ml) was heated at 70°C for 1h30. After cooling, the solution was extracted three times with EtOAc (10 ml) and the combined organic layers were washed with brine (10 ml), dried (MgSO₄) and concentrated under vacuo. The crude product was purified

by flash column chromatography on silica gel (EtOAc-PE 4:6, Rf = 0.3) to afford **66** (72 mg, 59%) as a white solid (mp = 180-181°C).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.45 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.60 (s, 9H), 4.48 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 8.16 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.33 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.43 (d, 1H, J = 8.4 Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 14.5, 25.9, 28.3, 61.9, 82.5, 119.5, 128.2, 128.5, 129.3, 130.3, 140.7, 148.8, 148.9, 150.1, 151.0, 155.0, 160.4, 161.5, 165.2, 166.1, 168.7, 191.6.

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_3$; (542.7) : C, 53.12; H, 4.09; N, 10.32; S, 17.73. Found : C, 53.13; H, 4.07; N, 10.30; S, 17.70.

<i>tert</i> -butyl 2-(2-(2-(1-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)vinyl)thiazol-4-yl)-6-(4-(ethoxycarbonyl)thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate		70
$\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_3\text{Si}$ $M = 656.9 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

To a cooled solution (0 °C) of *tert*-butyl 2-(2-(2-acetylthiazol-4-yl)-6-(4-(ethoxycarbonyl)thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate **66** (94 mg, 0.17 mmol) and Et_3N (80 μl , 0.58 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) was slowly added *tert*-butyldimethylsilyltrifluoromethanesulfonate (90 μl , 51 mmol). After 2 h 30 stirring at 0 °C, water (2 ml) was then added and the mixture was extracted three times with CH_2Cl_2 (5 ml). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) and concentrated under vacuo to afford **70** (89 mg, 78%) as an oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 0.25 (s, 6H), 1.02 (s, 9H), 1.45 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.61 (s, 9H), 4.38 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 4.47 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 5.12 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.90 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.39 (s, 2H).

<i>tert-butyl 2-(2-(2-(2-bromoacetyl)thiazol-4-yl)-6-(4-(ethoxycarbonyl)thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate</i>		71
$C_{24}H_{21}BrN_4O_5S_3$ $M = 621.6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		

The *N*-bromosuccinimide (8 mg, 0.046 mmol) was added to a cooled solution (0 °C) of *tert*-butyl 2-(2-(2-(1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)vinyl)thiazol-4-yl)-6-(4-(ethoxycarbonyl)thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate **70** (28 mg, 0.043 mmol) in THF (0.4 ml). After 1 h stirring at the same temperature, water (3 ml) was added and the resulted mixture was extracted three times with Et₂O (5 ml). The combined organic layers were dried (MgSO₄), concentrated under vacuo and the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc-PE 4:6, R_f = 0.20) to afford **71** (57 mg, 70%) as a white solid (mp = 190-191 °C).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.45 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.61 (s, 9H), 4.26 (s, 2H), 4.48 (q, 2H, *J* = 6.9 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.33 (s, 1H), 8.43 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.53 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 14.5, 28.3, 30.4, 61.9, 82.6, 119.6, 128.3, 129.2, 129.6, 130.4, 140.9, 148.8, 149.1, 149.6, 151.0, 155.4, 160.3, 161.4, 162.7, 165.1, 168.5, 184.6.

IR (KBr) ν 1707, 2931, 2977, 3099 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₂₄H₂₁BrN₄O₅S₃ ; (278.1) : C, 46.38; H, 3.41; N, 9.01; S, 15.48. Found : C, 46.46; H, 3.40; N, 9.06; S, 15.49.

Annexes

Thibaut MARTIN

5 Parc de la Londe
76130 Mont Saint Aignan
France

Né le 5 octobre 1982,

Nationalité Française, célibataire

☎ : 02-35-52-24-78 (bureau)

☎ : 06-70-46-19-00

✉ : 0thibaut.martin0@gmail.com

FORMATION

- 2006-Aujourd'hui ♦ Doctorant en Chimie Organique, IRCOF/INSA de Rouen
Titre : "Etude de nouvelles voies d'accès aux thiopeptides antibiotiques basées sur la fonctionnalisation de 4-carboxythiazoles."
Directeurs : Dr. Christophe HOARAU, Pr. Francis MARSAIS.
UMR 6014 COBRA, INSA de Rouen
- 2005-2006 ♦ Master Recherche Chimie Organique, option chimie pour le vivant,
Université de Rouen, Mention Bien (2^{ème}/22).
Titre : "Synthèse d'acides aminés α,α -disubstitués trifluorométhylés via la séquence dédoublement (par formation de sels diastéromériques ou cristallisation préférentielle d'énantiomères) et hydrolyse d'hydantoïnes."
Directeur : Pr. Jean-Philippe BOUILLON.
EA 3233 SMS, Université de Rouen.
- 2004-2005 ♦ Maîtrise de Chimie, Université de Rouen.
- 2003-2004 ♦ Licence de Chimie, Université de Rouen.
- 2002-2003 ♦ DEUG Sciences de la Vie, option Chimie, Université de Rouen.
- 2000-2002 ♦ DUT de Chimie, Institut Universitaire de Technologies de Rouen.
Titre : "Synthèse de dérivés trifluorométhylés hydrosolubles de l'artémisinine."
Directeurs : Pr. Jean-Pierre BEGUE, Pr. Danièle BONNET-DELPONT.
UMR 8076 CNRS BioCIS, Chatenay-Malabry.

COMPETENCES

- Synthèse chimique ♦ Synthèse et fonctionnalisation d'hétérocycles.
 ♦ Chimie organométallique.
 ♦ Synthèse multi-étapes.
 ♦ Chimie du Fluor.
- Techniques analytiques ♦ RMN ¹H, ¹³C – 1D et 2D (Brücker 300 MHz).
 ♦ HPLC, GC, GC/MS, IR.
- Informatique ♦ SciFinder Scholar, ChemDraw, IsisDraw, Topspin, Office.
- Langues ♦ Anglais (lu, écrit, parlé, vocabulaire adapté à la Chimie, bon niveau).
 ♦ Espagnol (notions).

ENSEIGNEMENTS/ENCADREMENTS

- 2008-2009 Encadrement de 2 stagiaire en 2^{ème} Année de Cycle ingénieur (2 mois et demi)

2006-2008	Moniteur à L'INSA de Rouen (96 h éq. TP par an), TP et TD de Chimie générale.
2005-2006	Animateur TP à l'université de Rouen (27 h), encadrement de TP de Chromatographie.

PUBLICATIONS

- Martin, T.; Laguerre, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. **"Highly Efficient Borylation Suzuki Coupling Process for 4-Bromo-2-ketothiazoles: Straightforward Access to Micrococcinate and Saramycetate Esters"** *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3690-3693.
- Robert, N.; Martin, T.; Grisel, J.; Lazaar, J.; Hoarau, C.; Marsais, F. **"On study of sterically controlled regioselective lithiation of meta-halopyridocarboxamides derivatives"** *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1768-1770.
- Martin, T.; Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. **"Direct C-2 Arylation of Alkyl 4-Thiazolecarboxylates: New Insights in Synthesis of Heterocyclic Core of Thiopeptides Antibiotics"** *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2909-2912.
- Verrier, C.; Martin, T.; Hoarau, C.; Marsais, F. **"Palladium-catalyzed direct (Hetero)arylation of Ethyl oxazole-4-carboxylate: An efficient acces to (Hetero)aryloxazoles"** *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7383-7386.

COMMUNICATIONS

- **"Les Thiopeptides Antibiotiques : une thérapie antibiotique originale et des premières perspectives d'accès direct par synthèse"**
Thibaut Martin, Christophe Hoarau, Francis Marsais.
3^{èmes} Rencontres Normandes en Chimie-Biologie-Santé, 10 Décembre 2009, Rouen, France.
- **"Direct C-2 Arylation of Alkyl 4-Thiazolecarboxylates: New Insights in Synthesis of Heterocyclic Core of Thiopeptides Antibiotics"**
Thibaut Martin, Christophe Hoarau, Francis Marsais.
10th Tetrahedron Symposium, 23-26 Juin 2009, Paris, France.
Affiche.
- **"Highly efficient BSC process from 2-keto-4-bromothiazoles : application to the synthesis of micrococcinic and saramycetic acids"**
Thibaut Martin, Christophe Hoarau, Francis Marsais.
Journées Nord Ouest Européennes Jeunes Chercheurs 2009 (JNOEJC 2009) et Journées de l'Ecole Doctorale Normande de Chimie, 18-20 Mai 2009, Rouen, France.
Affiche et communication orale.
- **"Study of straightforward routes towards thiopeptide antibiotics through regioselective fonctionalization of ester 4-thiazole carboxylates"**
Thibaut Martin, Christophe Hoarau, Francis Marsais.
11th Belgium Organic Synthesis Symposium (BOSS XI), 13-18 Juillet 2008, Ghent, Belgique.
Affiche.
- **"Etude de nouvelles voies d'accès aux thiopeptides antibiotiques basées sur la fonctionnalisation régiosélective de 4-carboxythiazoles "**
Thibaut Martin, Christophe Hoarau, Francis Marsais.
Journées Nord Ouest Européennes Jeunes Chercheurs 2008 (JNOEJC 2008) 9-10 Juin 2008, Lille, France.
Affiche et communication orale.

- ***"Study of straightforward routes towards thiopeptide antibiotics through regioselective functionalization of ester 4-thiazole carboxylates"***
Thibaut Martin, Christophe Hoarau, Francis Marsais.
9th Anglo-Norman Organic Chemistry Colloquium (AnorcQ-IX), 3-5 Avril 2008, Le Havre, France.
Affiche et communication orale.
- ***"Study of straightforward routes towards thiopeptide antibiotics through regioselective functionalization of ester 4-thiazole carboxylates"***
Thibaut Martin, Christophe Hoarau, Francis Marsais.
Journée de l'école doctorale normande de Chimie-Biologie 11, Le Havre, 14 mars 2008.
Affiche.

Direct C-2 Arylation of Alkyl 4-Thiazolecarboxylates: New Insights in Synthesis of Heterocyclic Core of Thiopeptide Antibiotics

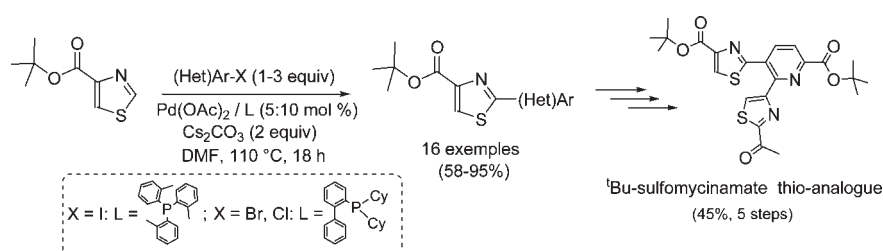
Thibaut Martin, Cécile Verrier, Christophe Hoarau,* and Francis Marsais

Institut de Chimie Organique Fine (IRCOF) associé au CNRS (UMR 6014),
INSA et Université de Rouen, BP08 76131 Mont Saint Aignan, France

christophe.hoarau@insa-rouen.fr

Received May 5, 2008

ABSTRACT



The Pd(0)-catalyzed regioselective C-2 (hetero)arylation of *tert*-butyl 4-thiazolecarboxylate with a broad (hetero)aryl halide is reported, including the direct coupling of pyridinyl halides. The process has allowed the preparation of valuable 2-pyridinyl-4-thiazolecarboxylates which are components of the complex heterocyclic core of thiopeptides antibiotics. As a first application, a synthesis of a *tert*-butyl sulfomycinamate thio-analogue from *tert*-butyl 4-thiazolecarboxylate is here described through a three-step direct pyridinylation, halogenation, and Stille cross-coupling sequence.

Aryl-substituted thiazoles are common features of a wide range of biologically active natural products exemplified by the thiopeptide antibiotics family.¹ They are also of considerable interest in medicinal chemistry and as organic materials such as liquid crystal and cosmetic sunscreens.² Current arylating methods employed to build up diaromatic systems are based upon a preliminary halogenation or metalation reaction followed by transition-metal-catalyzed cross-

coupling reactions with arylmetals or aryl halides. In recent years, direct C–H arylation has emerged as an attractive alternative to the commonly employed cross-coupling reactions since it does not require the rather tricky preliminary preparation of the requisite organometallic or halogenated arenes. Several reviews highlight the broad scope, the high functional group tolerance, the atom economy, and the mild reaction conditions of this strategy.³ The palladium-catalyzed direct C–H arylation of thiazole is well precedented.^{2b,4} In

(1) Reviews: (a) Hughes, R. A.; Moody, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2–27. (b) Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Meritt, E. A. E.; Xiong, X. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 685–714. (c) Roy, R. S.; Gehring, A. M.; Milne, J. C.; Belshaw, P. J.; Walsh, C. T. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 249–263. (d) Li, Y.-M.; Milne, J. C.; Madison, L. L.; Kolter, R.; Walsh, C. T. *Science* **1996**, *274*, 1188–1193.

(2) (a) Vinícius, M.; De Souza, N. *J. Sulfur Chem.* **2005**, *26*, 429–449. (b) Mori, A.; Sekigushi, A.; Masui, K.; Shimada, T.; Horie, M.; Osakada, K.; Kawamoto, M.; Ikeda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1700–1701. (c) Kiryanov, A. A.; Sampson, P.; Seed, A. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7925–7929. (d) Bach, T.; Heuser, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1707–1710.

(3) (a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238. (b) Campeau, L.-C.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Aldrichim. Acta* **2007**, *40*, 35–41. (c) Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Science* **2007**, *316*, 1131–1132. (d) Kakiuchi, F.; Chatani, N. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *354*, 1077–1101. (e) Lablinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417*, 507–514. (f) Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731. (g) Miura, M.; Nomura, M. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 211–241. (h) Fujiwara, Y.; Chengguo, J. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 319–324. (i) Dyker, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1698–1712. (j) Shilov, A.; Shul'pin, G. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879–2932.

this paper, we report the first developments on direct arylation of 4-thiazolecarboxylic esters scaffolds **1** and **2** which are common features of the heterocyclic core in the important *d* series of thiopeptide antibiotics exemplified by the sulfomycinamate and micrococinate esters **3–5** (Figure 1).

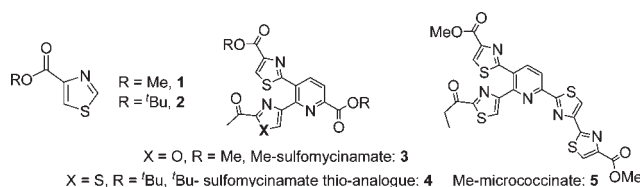


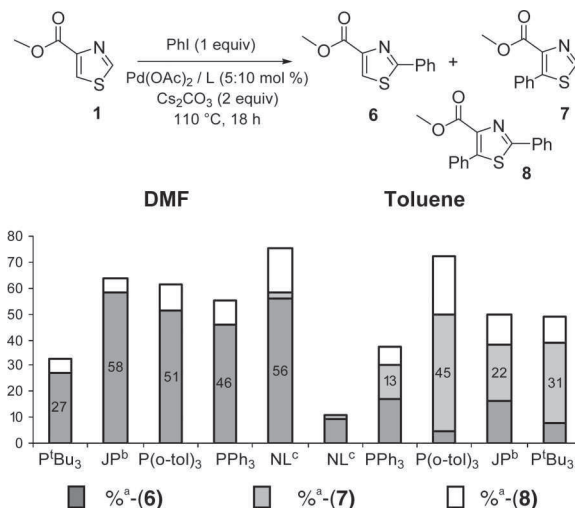
Figure 1. 4-Thiazolylcarboxylic esters are units of the heterocyclic core in the *d* series of thiopeptide antibiotics exemplified by sulfomycinamate and micrococinate.

Current synthetic strategies for the connection at an early stage of the 4-thiazole carboxylate motif to the central pyridine molecule employ mainly the Negishi cross-coupling process.^{1a,5} We reasoned that with direct arylation coupling of 4-thiazole carboxylate at 2-position methodology, the current synthesis of the pyridine central core of trisubstituted pyridine thiopeptide antibiotics (series *d*) could be simplified avoiding the preparation of thiazolyl or pyridinyl metals by designing novel synthetic routes. Herein we developed a highly effective protocol for palladium-catalyzed C-2 arylation of *tert*-butyl 4-thiazole carboxylate **2** with a wide range of iodo-, bromo-, and chloroaromatics including halogenopyridines. In the first application, we developed a first route toward the *tert*-butyl sulfomycinamate thio-analogue **4** from **2** through a three-step direct pyridinylation, halogenation, and Stille cross-coupling sequence.

The methyl 4-thiazolecarboxylate **1** was obtained in high yield in multigram quantities by treatment of commercially available 4-thiazolecarboxylic acid with thionyl chloride in methanol. We previously reported that the combination of palladium diacetate and cesium carbonate is effective for phenylation of the structurally related model ethyl 4-oxa-

zolecarboxylate.⁶ Accordingly, as a first set of arylation experiments, the methyl 4-thiazolecarboxylate **1** was reacted with 1 equiv of phenyl iodide, 5 mol % of Pd(OAc)₂, and 2 equiv of Cs₂CO₃ at 110 °C in a sealed tube, and the two parameters, ligand and solvent, were screened. It was immediately clear that the polarity of the solvent was the most significant factor for controlling the regioselectivity of the direct arylation. This trend is summarized graphically in Scheme 1. The apolar toluene solvent delivered a mixture

Scheme 1. Study of Direct Phenylation of **1**



^a¹H NMR yield based on the amount of **1** used. ^bJP = Buchwald's JohnPhos ligand. ^cNL = no ligand.

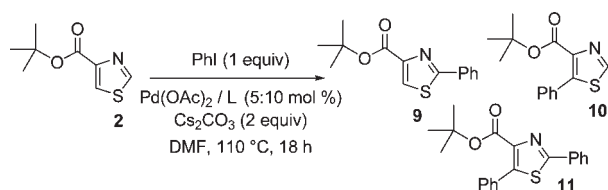
of mono- and diphenylated products in which the 5-phenylated compound was slightly predominant. Therefore, the highly polar DMF was tried; it favored the C-2 phenylation of **1**. Moreover it appeared that the nature of the ligand slightly influenced the regiochemical outcome of the phenylation of **1** since reactions with or without phosphine ligand provided the 2-phenylated compound in rather uniform albeit moderate yields (27–58%). It should be noted interestingly that only a trace amount of biphenyl arising from Pd(0)-catalyzed homocoupling side reaction was detected.

DMF was then chosen to secure the regioselective C-2 phenylation of **1**, and we further directed our efforts to reduce the contamination with the diphenylated compound formed in 5–20% yield. To this end, we reasoned that the addition of internal steric effects (bulky ester) might reduce the undesired subsequent C-5 phenylating process. Thus, the *tert*-butyl 4-thiazole carboxylate **2** was prepared by treatment of 4-carboxythiazole with *tert*-butyl alcohol under CDI activation. Direct phenylation of **2** with phenyl iodide was achieved following a thorough screening of ligands that included bulky P(o-tol)₃, P(biphenyl-2-yl)Cy₂ (Buchwald's JohnPhos ligand), P^t(Bu)₃, and 1,3-bis-(mesitylimidazolyl)carbene (IMes) ligands (Table 1). Gratifyingly, the P(o-tol)₃ and P(biphenyl-2-yl)Cy₂

(4) For examples of direct arylation of thiazole, see: (a) Campeau, L. C.; Bertrand-Laperle, M.; Leclerc, S. P.; Villemure, E.; Gorelsky, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3276–3277. (b) Nandurkar, N. S.; Bhanushali, M. Y.; Bhor, M. D.; Bhanage, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1045–1048. (c) Turner, G. L.; Morris, J. A.; Greaney, M. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1–6. (d) Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12404–12405. (e) Bellina, F.; Calandri, C.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1970–1980. (f) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1379–1382. (g) Parisien, M.; Valette, D.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7578–7584. (h) Masui, K.; Mori, A.; Okano, K.; Takamura, K.; Kinoshita, M.; Ikeda, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2011–2014. (i) Yokooji, A.; Okazawa, T.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5685–5689. (j) Kondo, Y.; Komine, T.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3111–3113. (k) Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467–473. (l) Aoyagi, Y.; Inoue, A.; Koizumi, I.; Hashimoto, R.; Tokunaga, K.; Gohma, K.; Komatsu, J.; Sekine, K.; Miyafuji, A.; Kunoh, J.; Honma, R.; Akita, Y.; Ohta, A. *Heterocycles* **1992**, *33*, 257–272.

(5) Heckmann and Bach reported a first synthesis of a heterocyclic core of a thiopeptide antibiotic (GE2270A) in a complete cross-coupling approach: Heckmann, G.; Bach, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1199–1201.

(6) Hoarau, C.; Du Fou de Kerdaniel, A.; Bracq, N.; Grandclaudon, P.; Couture, A.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8573–8577.

Table 1. Study of the Direct Phenylation of **2**

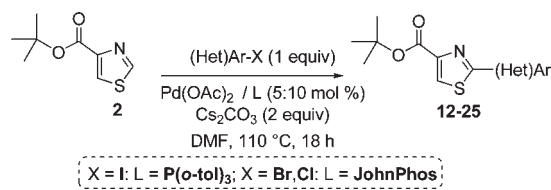
entry	ligand	9 ^a (%)	10 ^a (%)	11 ^a (%)
1	none			0
2	PPh ₃	47	2	8
3	P(<i>o</i> -tol) ₃	82 (81) ^d	0	0
4	JohnPhos ^b	68 (65) ^d	2	5
5	P ^t Bu ₃	38	6	23
6	IMes ^c	50	5	10

^a ¹H NMR yield based on the amount of **2** used. ^b Buchwald's JohnPhos ligand: 2-(dicyclohexylphosphino)-biphenyl. ^c IMes: 1,3-bis-(mesitylimidazolyl)-carbene. ^d Isolated yield.

ligands proved highly effective in selective direct C-2 phenylation of **2**, providing the 2-phenylated thiazolecarboxylate **9** in 82% and 68% yields respectively (entries 3,4). Remarkably, the reaction became fully regioselective using P(*o*-tol)₃ as ligand.

With an optimized palladium-catalyzed C-2 phenylating process of **2** in place using P(*o*-tol)₃ and P(biphenyl-2-yl)Cy₂, we first examined the C-2 arylation of **2** with a wide range of iodoaromatics. All aryl iodides bearing either electron-withdrawing or electron-donating groups underwent C-2 arylation with **2** using P(*o*-tol)₃ as ligand affording the 2-arylated thiazoles **12**–**15** in fair 65–71% yields (Table 2, entries 1–4). Thus, the previous conditions were verified for the C-2 heteroarylation of **2** with various commercially available iodo-, bromo-, and chloroheteroaromatics, especially pyridine substrates. Initial screens were executed with three 2-halogenopyridine models. Surprisingly, although P(*o*-tol)₃ proved effective for the direct coupling of **2** with 2-iodopyridine, leading to the corresponding 2-pyridin-2-ylthiazolecarboxylate **16** in 73% yield (Table 2, entry 5), the direct coupling of **2** proceeded smoothly with 2-bromopyridine (42%) and failed with 2-chloropyridine using the same ligand. Buchwald's JohnPhos ligand proved to be more appropriate than P(*o*-tol)₃ for the direct coupling of **2** with bromo- and chloroheteroaromatics. Indeed, the first set of direct couplings of **2** with 2-bromo- and 2-chloropyridines using P(biphenyl-2-yl)Cy₂ provided the expected 2-pyridin-2-ylthiazolecarboxylate **16** in a fair (65%) and excellent (95%) yield (Table 2, entries 6 and 7) and notably without side formation of any other coupling product.

Further direct C-2 heteroarylations of **2** including numbers of pyridine halides were then investigated using P(biphenyl-2-yl)Cy₂ (Table 2, entries 8–18). Two major classes of heteroaryl halides have to be distinguished. Several bromo- and chloroheteroaromatics such as 2-bromo-6-methoxy-pyridine, 3-bromoquinoline, 2-chloropyrazine, and 2-iodothiophene underwent direct arylation with **2** providing the expected 2-heteroaryl thiazolecarboxylates in good yields

Table 2. Direct regioselective C-2 arylation of **2**

entry	(Het)Ar-X	X	products	yield (%) ^a
1		I		12 67
2		I		13 68
3		I		14 72
4		I		15 65
5		I		16 73
6		Br		16 65
7		Cl		16 95
8		I		16 43 (53) ^b
9		Br		17 42 ^e (47) ^{b,f}
10		Cl		17 36 (70) ^d
11		I		18 58 ^b
12		Br		19 71
13		Cl		20 37 (85) ^d
14		Br		21 76
15		Cl		22 50 (66) ^e
16		Br		23 55 (77) ^b
17		Cl		24 72
18		I		25 84

^a Isolated yield. ^b Halogenoaromatic (2 equiv). ^c Halogenoaromatic (3 equiv). ^d Halogenoaromatic (3 equiv), Pd(OAc)₂/L (10:20 mol %). ^e The 2,5-pyridin-3-yl thiazolecarboxylate was isolated in 15% yield. ^f The 2,5-pyridin-3-yl thiazolecarboxylate was isolated in 45% yield.

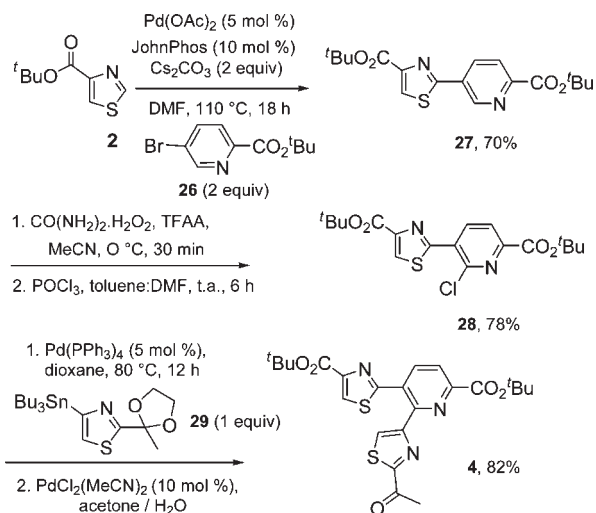
(71–84%) (entries 12, 14, 17, and 18). With other heteroaromatics, direct coupling with **2** proceeded smoothly due to the formation of the biheteroarene arising from the competitive homocoupling reaction of the heteroaryl halide. Nev-

ertheless, except for 3-bromopyridine (entry 9), only traces of 5-heteroarylated and 2,5-diheteroarylated compounds were detected, indicating that the second C-5 arylation was slower than the first C-2 arylation under these conditions. Thus, as expected, complete conversion of **2** and a significant yield increase of 2-heteroaryl thiazolecarboxylates **17**, **18**, **20**, **22**, and **23** could thereby be obtained by using an excess of heteroaryl halides (2- or 3-fold excess) while adjusting amounts of catalyst and ligand (entries 8, 10, 11, 13, 15, and 16).

As an application of the previous methodology in the course of a research program to design neat synthetic routes toward heterocyclic core of thiopeptide antibiotics, the *tert*-butyl sulfomycinamate thio-analogue **4**⁷ was synthesized from **2** in five synthetic steps and 45% overall yield. The synthesis is depicted in Scheme 2. Direct C–H coupling of **2** with *tert*-butyl 5-bromopicolinate **26** at its 2-position led to the pyridinylthiazolecarboxylate **27** in good 70% yield. The regiocontrolled chlorination of **27** was then accomplished through a selective *N*-pyridine oxidation with UHP⁸ followed by treatment of the *N*-oxide intermediate with POCl₃ under Fagnou's conditions⁹ providing **28** in excellent 78% yield. Stille cross-coupling between chloropyridinylthiazolecarboxylate **28** and the 4-thiazolylstannane **29**¹⁰ afforded the *tert*-butyl sulfomycinamate thio-analogue **4** in 82% yield after Pd(II)-catalyzed acetal deprotection.¹¹

In summary, our study of the regioselective direct phenylation of 4-thiazolecarboxylate esters **1** and **2** has demonstrated that the process is viable. Our methodology provides efficient conditions for highly selective direct C-2 arylation of *tert*-butyl-4-thiazolecarboxylate **2** with a wide range of

Scheme 2. Synthesis of *tert*-Butyl Sulfomycinamate Thio-Analogue **4**



iodo-, bromo-, and chloro(hetero)arenes including halogenopyridines, providing rapid access to valuable 2-pyridinyl-4-thiazolylcarboxylates, which are unit of the complex heterocyclic thiopeptides antibiotics. Thanks to this route, the *tert*-butyl sulfomycinamate thio-analogue **4** could be prepared from **2** in three-step via direct C-2 pyridinylation, C-2 chlorination of the pyridine, and Stille cross-coupling in 45% overall yield.

Acknowledgment. This work has been supported by the CNRS, the interregional CRUNCH network, INSA, and the University of Rouen (I.U.T.).

Supporting Information Available: Experimental procedures and spectroscopic characterization (IR, analytical analysis, ¹H, ¹³C data) of all new (het)arylated thiazoles. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL801035C

(7) For previous reports on syntheses of dimethyl sulfomycinamate, see: (a) Bagley, M. C.; Chapaneri, K.; Dale, J. W.; Xiong, X.; Bower, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1389–1399. (b) Xiong, X.; Bagley, M. C.; Chapaneri, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6121–6124. (c) Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Xiong, X.; Bower, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4421–4424. (d) Kelly, T. R.; Lang, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4623–4633.

(8) Caron, S.; Do, N. M.; Sieser, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2299–2302.

(9) Leclerc, J.-P.; Fagnou, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7781–7786.

(10) Compound **28** was prepared through a three-step C-2 acylation, acetal protection, and C-4 stannylation sequence from commercially available 2,4-dibromothiazole (see the Supporting Information).

(11) Ung, A.; Pyne, S. G.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14069–14078.

Highly Efficient Borylation Suzuki Coupling Process for 4-Bromo-2-ketothiazoles: Straightforward Access to Micrococccinate and Saramycetate Esters

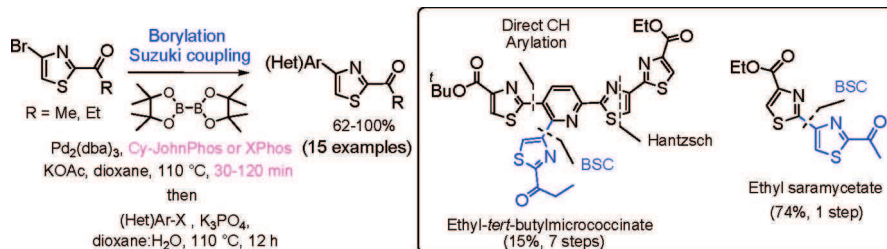
Thibaut Martin, Claire Laguerre, Christophe Hoarau,* and Francis Marsais

UMR 6014 COBRA, CNRS, INSA de Rouen et Université de Rouen, Institut de Chimie Organique Fine (IRCOF) INSA de Rouen, BP08, 76131 Mont Saint Aignan, France

christophe.hoarau@insa-rouen.fr

Received July 3, 2009

ABSTRACT



The first palladium-catalyzed borylation of 4-bromo-2-ketothiazoles followed by a Suzuki cross-coupling reaction with haloheteroaromatics using Buchwald's Cy-JohnPhos and XPhos ligands is reported. The methodology has allowed the fast preparation of highly valuable 4-pyridinyl- and 4-thiazolyl-2-ketothiazoles as common subunits of thiopeptide antibiotics. As direct applications, novel concise syntheses of a sulfomycinamate thio-analogue as well as micrococccinate and saramycetate esters are described.

Thiopeptide antibiotics are a class of highly modified sulfur-containing peptides with at least 77 structures from 29 distinct families.¹ Most of them inhibit protein synthesis through two main modes of action, by binding to the complex of 23S rRNA with ribosomal protein L11 or inhibiting the action of elongation factors Tu. The important *d* series of thiopeptides, exemplified by the first micrococccin P₁ isolated in 1948 from the city of Oxford, are characterized by two

main blocks: a peptide chain, derived amino acid including modifications of many cysteine and serine units to thiazole(line) and oxazole(line) rings and connected to a common complex di- or triazolylpyridine heterocyclic core. As a result of their important biological activity, many groups including Moody, Bagley, Bach, Nicolaou, Hashimoto-Nakata, and Ciufolini have been actively involved in the total synthesis of thiopeptides.^{1a,b,2} One of the multiple synthetic challenges is the development of concise synthetic routes toward the complex heterocyclic cores (three main examples are de-

(1) For reviews: (a) Hughes, R. A.; Moody, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2–27. (b) Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Merritt, E. A.; Xiong, X. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 685–714. (c) Roy, R. S.; Gehring, A. M.; Milne, J. C.; Belshaw, P. J.; Walsh, C. T. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 249–263. (d) Li, Y.-M.; Milne, J. C.; Madison, L. L.; Kolter, R.; Walsh, C. T. *Science* **1996**, *274*, 1188–1193. For recent reports on thiopeptide antibiotics, see: (e) Zhang, C.; Occi, J.; Masurekar, P.; Barrett, J. F.; Zink, D. L.; Smith, S.; Onishi, R.; Ha, S.; Salazar, O.; Genilloud, O.; Basilio, A.; Vicente, F.; Gill, C.; Hickey, E. J.; Dorso, K.; Motyl, M.; Singh, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12102–12110. (f) Morris, R. P.; Leeds, J. A.; Naegeli, H. U.; Oberer, L.; Memmert, K.; Weber, E.; LaMarche, M. J.; Parker, C. N.; Burren, N.; Esterow, S.; Hein, A. E.; Schmitt, E. K.; Krastel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5946–5955.

(2) For recent total synthesis of thiopeptides, see: (a) Lefranc, D.; Ciufolini, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4198–4201. (b) Nicolaou, K. C.; Dethe, D. H.; Chen, D. Y.-K. *Chem. Commun.* **2008**, 2632–2634. (c) Nicolaou, K. C.; Dethe, D. H.; Leung, G. Y. C.; Zou, B.; Chen, D. Y.-K. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 413–429. (d) Müller, H. M.; Delgado, O.; Bach, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4771–4774. (e) Delgado, O.; Müller, H. M.; Bach, T. *Chem.—Eur. J.* **2008**, *14*, 2322–2339. (f) Mori, T.; Higashibayashi, S.; Goto, T.; Kohno, M.; Satouchi, Y.; Shinko, K.; Suzuki, K.; Suzuki, S.; Tohmiya, H.; Hashimoto, K.; Nakata, M. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1013–1025. (g) Merritt, E. A.; Bagley, M. C. *Synlett* **2007**, 954–958.

pictured in Figure 1). An attractive approach would consist of direct interconnections of the heterocyclic subunits, mainly thiazole, pyridine, and sometimes oxazole, using heteroaryl–heteroaryl coupling reactions.

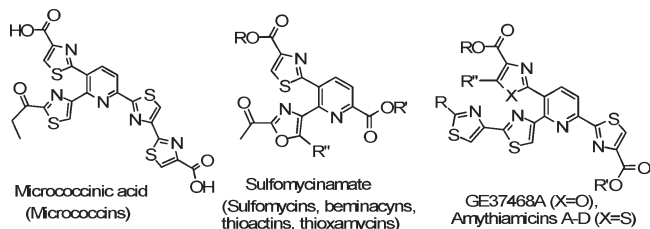


Figure 1. Three main common bi- or triazolypyridine cores of *d* series thiopeptide antibiotics.

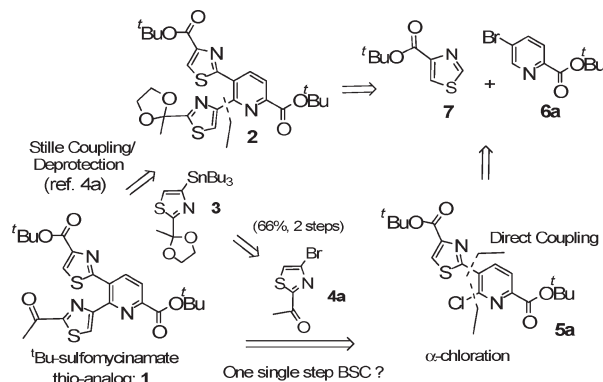
Such a strategy was initially explored by Kelly some 20 years ago^{3a,b} and remained largely unexplored until the recent remarkable Bach synthesis of the GE2270A central core based upon a three-step sequence of cross-coupling reactions starting from 2,3,6-tribromopyridine, as reported in 2005.^{3c} In this context, we have recently reported a palladium-catalyzed direct connection of the common oxazole and thiazole-4-carboxylate blocks to a central pyridine unit, thus avoiding the intermediary preparation of thiazolyl- or pyridinylmetals classically used in cross-coupling methodologies.⁴ The method was directly applied to a neat synthesis of a *tert*-butyl sulfomycinamate thio-analogue through a three-step direct arylation, chlorination, and Stille cross-coupling sequence (Scheme 1). Following this work, we focused on a novel friendly protocol for the direct introduction of the 2-ketothiazole unit at position-4 to the central pyridine core. Indeed, the Stille cross-coupling methodology, currently employed for this last connection, requires prior preparation of the 4-stannyl intermediate **3** using a two-step keto-protection, transmetalation–stannylation protocol^{4c} followed by a coupling step and a final hydrolysis as depicted in Scheme 1. Herein we report the borylation Suzuki coupling (BSC) of 4-bromo-2-ketothiazoles **4a,b** with 2-halopyridines to give direct access to 4-pyridinyl-2-ketothiazoles. These are common features of the heterocyclic cores of thiopeptide antibiotics. The methodology was directly applied to an innovative synthesis of the *tert*-butyl sulfomycinamate thio-analogue **1** and the micrococinate **13** ester. The scope of this novel BSC protocol for ketothiazoles **4a,b**, using various coupling partners, was also evaluated for the further synthesis of 4-substituted 2-ketothiazole-based natural products and

(3) (a) Kelly, T. R.; Jagoe, C. T.; Gu, Z. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4263–4266. (b) Kelly, T. R.; Lang, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4623–4633. (c) First synthesis of a heterocyclic core of a thiopeptide antibiotic (GE2270A) in a complete cross-coupling approach: Heckmann, G.; Bach, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1199–1201.

(4) (a) Martin, T.; Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2909–2912. (b) Verrier, C.; Martin, T.; Hoarau, C.; Marsais, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7383–7386. (c) Direct palladium-catalyzed stannylation of **4a** using bistrimethylstannane is penalized by the side production of 2,2'-acetyl-4,4'-bithiazole (35% GC yield), which could not be isolated from the expected 2-acetylthiazol-4-ylstannane (51% GC yield).

pharmaceutics. As a first example, a synthesis of the ethyl saramycetate subunit of the cyclothiazomycin thiopeptide was proposed.

Scheme 1. Study of Single-Step BSC Protocol for Introduction of 2-Ketothiazol-4-yl Unit in Our Previously Reported *tert*-Butyl Sulfomycinamate Thio-analogue **1** Synthesis



The 4-bromo-2-ketothiazoles **4a,b** were readily prepared in high yield from the commercially available 2,4-dibromothiazole via regioselective lithium–bromide exchange and quenching with *N*-acetyl and propionylmorpholines.⁵

A first set of palladium-catalyzed borylations of 4-bromo-2-acetyl and propionylthiazoles **4a,b** was carried out under the Masuda and Baudoin processes using pinacolborane as a cheaper borylating agent.⁶ In both cases, production of borylated thiazoles was not observed. We then turned to bis(pinacol)borane as employed by Miyaura,^{7e} and we decided to check the nature of the ligand as the main borylation parameter using Pd₂(dba)₃ as recently suggested by Buchwald,^{7a} KOAc as base, and dioxane as solvent (Table 1).⁷ Except for the bidentate ligand dppf (entry 1), we were pleased to observe that all Buchwald ligands, as well as the carbene ligand IMes, allowed good conversion of the starting material as measured by GC monitoring to give the expected 4-borylated thiazoles **8a,b** in short reaction time (0.5–3 h).

We then immediately evaluated the performance of the same catalyst systems that proved efficient in the prior borylation reaction⁸ for a subsequent Suzuki coupling of 2-chloropyridine using the K₃PO₄ base, following the

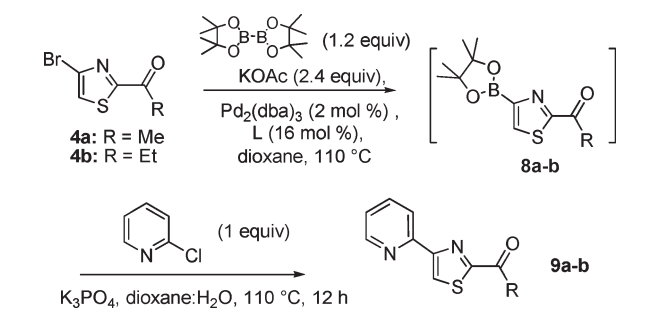
(5) Gebauer, J.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3425–3427.

(6) For palladium-catalyzed borylation of aromatics methods using pinacolborane, see: (a) Broutin, P.-E.; Cerna, I.; Campaniello, M.; Leroux, F.; Colobert, F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4419–4422. (b) Baudoin, O.; Guénard, D.; Guéritte, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9268–9271. (c) Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6458–6459.

(7) For palladium-catalyzed borylation of aromatics methods using bis(pinacol)borane, see: (a) Billingsley, K. L.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5359–5363. (b) Zhu, L.; Duquette, J.; Zhang, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3729–3732. (c) Fürstner, A.; Seidel, G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 541–543. (d) Ishiyama, T.; Ishida, K.; Miyaura, N. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9813–9816. (e) Ishiyama, T.; Itoh, Y.; Kitano, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3447–3450. (f) Giroux, A.; Han, Y.; Prasit, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3841–3844. (g) Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508–7510.

(8) Both borylated thiazoles **8a,b** proved to be highly unstable under usual isolating procedures.

Table 1. Evaluation of 4-Bromo-2-ketothiazoles **4a,b** in Palladium-Catalyzed BSC Methodology^a



entry	ligand	time (min) ^b		yield of 9a,b (%) ^c	
		from 4a	from 4b	from 8a	from 8b
1	dppf	1000 ^f	1000 ^f		
2	JohnPhos ^d	40	30	90 (84) ^e	100 (97) ^e
3	SPhos	180	60	68	99 (96) ^e
4	XPhos	120	30	84 (81) ^e	94(90) ^e
5	DavePhos	90	45	30	52
6	IMes ^e	150	180 ^h	n.r.	n.r.

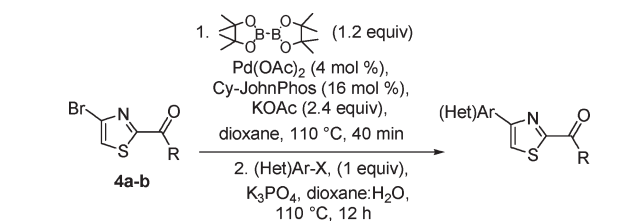
^a Reaction run on sealed vials under N₂ from 0.25 mmol of ketothiazole. ^b Time to 100% completion of starting material followed by GC analysis. ^c GC yield using *n*-eicosane as an internal standard. ^d Cy-JohnPhos = 2-(dicyclohexylphosphino)-biphenyl. ^e IMes = 1,3-bis-(mesitylimidazolyl)-carbene. ^f <10% of **8a,b**. ^g Isolated yield. ^h 80% of completion of **4b**.

Baudoin^{6b} and Buchwald^{7a} BSC procedures (Table 1). Under these conditions, the IMes-based catalyst system proved to be completely ineffective for subsequent Suzuki reaction (entry 6), whereas all Buchwald ligand-based catalysts provided 4-pyridin-2-ylthiazoles **9a,b** in fair to quantitative yield (entries 2–5) without any notable α -arylation reaction of the ketones. Nevertheless, the Cy-JohnPhos- and XPhos-based catalysts proved to be slightly more effective than the SPhos- and DavePhos-based catalysts for the Suzuki coupling of both ketothiazoles **4a,b**, providing **9a,b** in a range of 81–97% isolated yields. These good results probably came from a better preservation of the active catalyst in the prior clean and fast palladium-catalyzed borylation reaction.

With the aim to include this BSC protocol of **4a,b** as a novel synthetic tool for the construction of heterocyclic cores of thiopeptides, various 2-halopyridines were next evaluated as coupling partners.

The results depicted in Table 2 (entries 1–4) clearly showed that the BSC protocol applied to **4a,b** allowed fair to good yield couplings with various 2-halopyridines bearing electron-attractive or electron-donating group. We then reinvestigated the last connection of the 2-acetylthiazol-4-yl unit to 6-chlorothiazolylpicolinate **5a** in order to simplify our previous synthesis of *tert*-butyl sulfomycinamate thioanalogue **1**⁴ as depicted in Scheme 1. Pleasingly, the direct coupling of **4a** with **5a** could be achieved using the novel BSC protocol, affording **1** in an excellent 87% yield (Table 2, entry 7). Finally, the *tert*-butylsulfomycinamate thioanalogue **1** is prepared from *tert*-butyl-5-bromopicolinate **6a** in an excellent 47% overall yield. We then immediately

Table 2. Scope of BSC of **4a,b** Procedure Using Various Bromo and Chloroheteromatics^a

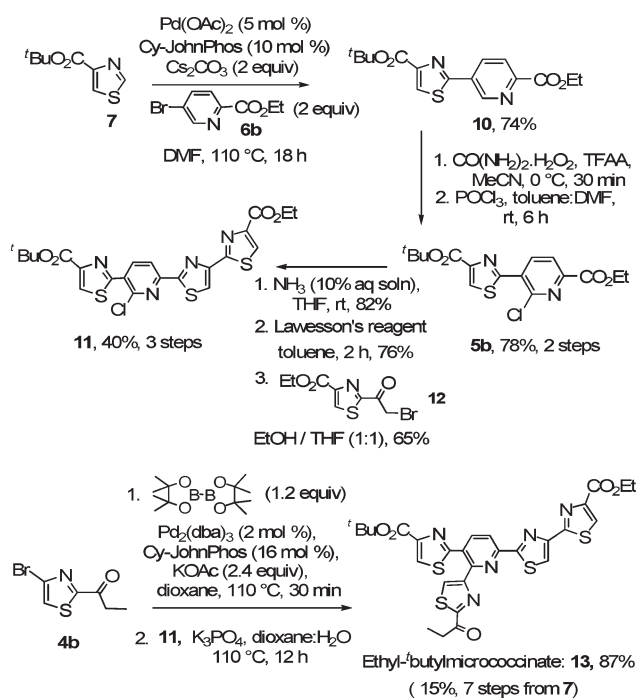


entry	(Het)Ar-X	R	products	Yields ^b
1		4a		9a 78% (42%) ^c
2		4b		9b 62%
3		4a		14 75%
4		4b		15 95%
5		4a		16a n.r. (98%) ^d
6		4b		16b 79%
7		4a		1 87%
8		4a		17a 33% (100%) ^d
9		4b		17b n.r. (66%) ^g
10		4a		18 70%
11		4a		19 80%
12		4a		20 64%
13		4a		21 74% ^e
14		4a		22a n.r.- (65%) ^d
15		4b		22b 68%

^a Reaction run on usual glassware fitted with a condenser under N₂ from 1 mmol of ketothiazole. ^b Yield of isolated product. ^c Coupling with 2-iodopyridine. ^d XPhos as ligand. ^e Isolated yield of saramycetic acid after hydrolysis (see Supporting Information).

focused on an extension of this strategy to the synthesis of micrococcinate **13** mainly by modulating the *tert*-butyl ester group to a 4-(4'-ethoxycarbonylthiazol-2'-yl)thiazol-2-yl subunit (Scheme 2). With this purpose in mind, the ethyl-*tert*-butyl pyridinylthiazolecarboxylate **5b** was first produced through a palladium-catalyzed direct coupling of 4-thiazolecarboxylate **7** with picolinate **6b** followed by α -chlorination of the pyridine. The latter was then submitted to a modified Shin procedure.⁹ Thus, treatment of **5b** with aqueous

Scheme 2. Innovative Synthesis of ethyl-*tert*-Butylmicrococccinate **13**



ammonia followed by subsequent thioamidation with the Lawesson's reagent and a final Hantzsch condensation under mild conditions (EtOH/THF 1:1 mixture) provided **11** in 40% overall yield. Pleasingly, the final connection of 2-acetylthiazole unit to the highly substituted 2-chloropyridine **11** was achieved using the BSC protocol of **4b** to give the ethyl-*tert*-butylmicrococccinate ester **13** in 87% yield.

As the last part of this work and to design novel synthetic routes toward 4-substituted 2-ketothiazole-based natural products and pharmaceuticals, various other coupling partners were also evaluated in the BSC process of **4a,b** (Table 2, entries 5, 6, 8–15). Remarkably, several haloheteroaromatics could be directly introduced to **4a,b** to produce the 4-heteroaryl-2-ketothiazoles **16–20** in high yields using the BSC

(9) Yasuchika, S. S.; Yonezawa, Y.; Shin, C. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 814–815.

procedure with Cy-JohnPhos and Xphos as ligands. Thus, interestingly, while the Cy-JohnPhos ligand appeared poorly or completely inefficient in the BSC reaction, the XPhos ligand allowed attainment of fair to good yields of coupling products (Table 2, entries 5, 8–9, 15). As an application, the commercially available ethyl 2-bromothiazole-4-carboxylate was used as a coupling partner to prepare the ethyl saramycetate subunit of cyclothiazomycin thiopeptide **21** recently identified by Bagley.^{10,11}

Moreover, two first direct vinylations of **4a,b** with bromoalkene derivatives (Table 1, entries 14 and 15) were also achieved in good yield using the BSC procedure. This methodology could be directly used for novel synthetic approaches to 4-vinylated-2-ketothiazole-based natural products, as exemplified by melithiazole C.¹²

In summary, we have developed here a highly efficient borylation Suzuki coupling process of 4-bromo-2-ketothiazoles with various haloheteroaromatics and bromoalkenes. This methodology is suitable to simplify current syntheses or to design concise routes to 4-substituted 2-ketothiazole-based natural products and pharmaceuticals. As examples, in the current context of active research in the design of concise routes toward complex heterocyclic units of *d* thiopeptide antibiotics, innovative syntheses of sulfomycinamate thioanalogue **1**, micrococccinate **13**, and saramycetate **21** esters are described here.

Acknowledgment. This work has been supported by the CNRS, the interregional CRUNCH network, INSA and University of Rouen (I.U.T.).

Supporting Information Available: Experimental procedures and spectroscopic characterization (IR, analytical analysis, ¹H, ¹³C data) of all compounds. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL901525T

(10) Bagley and co-workers recently reported the first and unique synthesis of ethyl saramycetate in 8 steps and 11% overyield from diethoxyacetonitrile: Glover, C.; Merritt, E. A.; Bagley, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7027–7030.

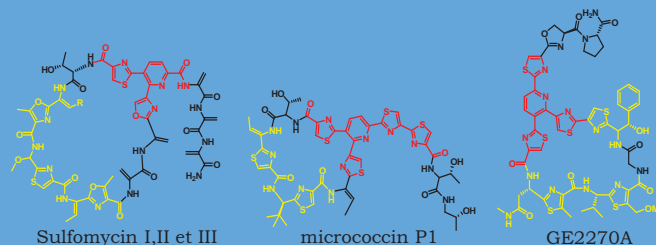
(11) For a general access to 2'-substituted 4-bromo-2,4'-bithiazoles using regioselective Negishi and Stille cross-coupling reactions, see: Bach, T.; Heuser, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5789–5795.

(12) (a) Gebauer, J.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3425–3427. (b) Böhlendorf, B.; Hermann, M.; Hecht, H. J.; Sasse, F.; Forche, E.; Kunze, B.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 10, 2601–2608.

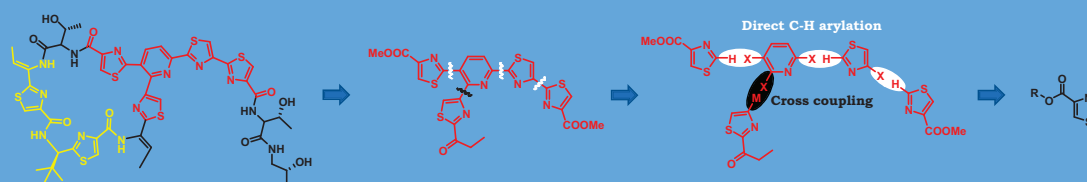
Thibaut Martin, Christophe Hoarau, Francis Marsais

Laboratoire de Chimie Organique Fine et Hétérocyclique, UMR 6014, INSA-IRCOF, Place E. Blondel, BP 08, 76131 Mont-Saint-Aignan, France

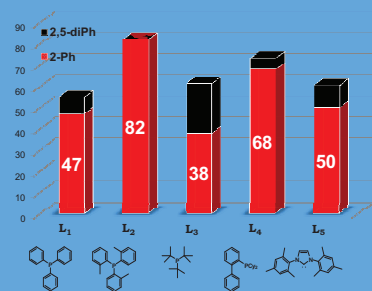
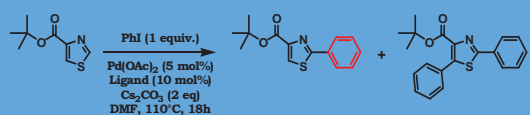
The crisis currently facing antibacterial chemotherapy led scientists to discover new antibacterial agents. Thiopeptide antibiotics^{1,2} exhibit high activity against traditional drug resistant bacteria. The main synthetic challenges are to set up novel rapid and general methods of construction of first, **bis- or tri-azolylopyridine** structures which are common cores of the most important trisubstituted pyridines thiopeptide family and second, natural and non natural **peptide azoles** which constitute with natural dipeptide the main units of the macrocyclic structure. We present here our novel synthetic approach of construction of thiopeptide structures based upon the fonctionnalization³ of a designed 4-carboxythiazole scaffold.



New synthetic strategies towards thiopeptide antibiotics heterocyclic core

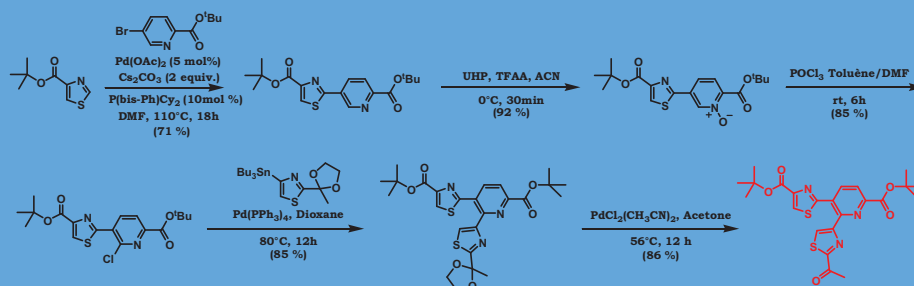


Study of regioselectivity and scope of direct arylation of *tert*-butyl 4-thiazole carboxylate



Ar-X	X	L	Product	Yield (%)	Ar-X	X	L	Product	Yield (%)
O ₂ N-C ₆ H ₄ -X	I	L ₂		67	Cl-C ₆ H ₄ -X	Cl	L ₄		85
NC-C ₆ H ₄ -X	I	L ₂		68	X-C ₆ H ₄ -Br	Br	L ₄		77
MeOC-C ₆ H ₄ -X	I	L ₂		72	X-C ₆ H ₄ -Cl	Cl	L ₄		72
Me-C ₆ H ₄ -X	I	L ₂		65	X-C ₆ H ₄ -I	I	L ₂		84
	I	L ₂		73		Br	L ₄		71
	Br	L ₄		65		Cl	L ₄		66
	Cl	L ₄		95		Cl	L ₄		70
	I	L ₂		53		Br	L ₄		76
	Br	L ₄		47					
	Cl	L ₄		70					
	I	L ₂		58					

Synthesis of *tert*-butyl sulfomycinamate thio-analogue



¹Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Merritt, E. A.; Xiong, X. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 685.

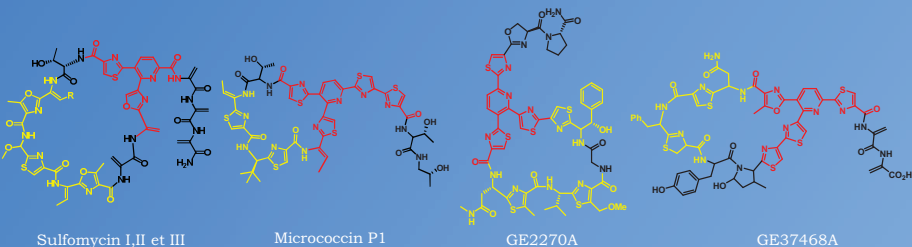
²Hughes, R. A.; Moody, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7930.

³Alberico, D.; Scott, M.E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174.

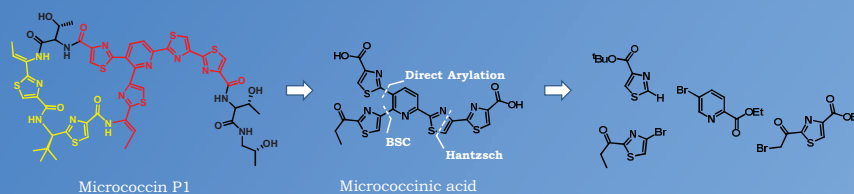
Thibaut Martin, Christophe Hoarau, Francis Marsais

Laboratoire de Chimie Organique Fine et Hétérocyclique, UMR 6014, INSA-IRCOF, Place E. Blondel, BP 08, 76131 Mont-Saint-Aignan, France

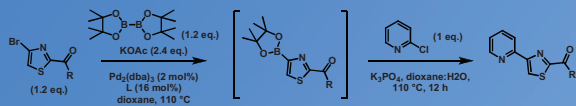
The crisis currently facing antibacterial chemotherapy led scientists to discover new antibacterial agents. Thiopeptide antibiotics^{1,2} exhibit high activity against traditional drug resistant bacteria. The main synthetic challenges are to set up novel rapid and general methods of construction of first, bis- or tri-azolylopyridine structures which are common cores of the most important trisubstituted pyridines thiopeptide family and second, natural and non natural peptide azoles which constitute with natural dipeptide the main units of the macrocyclic structure. We present here our novel synthetic approach of construction of thiopeptide heterocyclic core based upon a three step sequence, the direct connection^{3,4} of 4-carboxythiazole moiety at the 2-position, a Hantzsch condensation for the elaboration of the bis-thiazole subunit and a final borylation Suzuki coupling (BSC) sequence for the introduction of the thiazol-4-yl scaffold.



New synthetic strategies towards thiopeptide antibiotics heterocyclic core

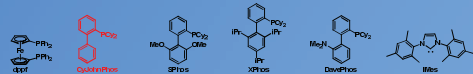


Evaluation of the BSC methodology

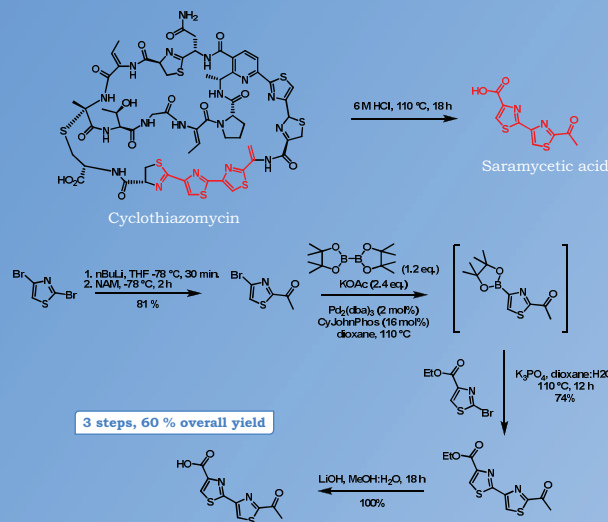


Ligand	Time (min) ^a		Yield (%) ^b	
	R = Me	R = Et	R = Me	R = Et
dppf	< 15 % after 12 h	< 15 % after 12 h	-	-
CyJohnPhos	40	30	90 (84) ^c	100 (97) ^c
Sphos	180	60	68	99 (96) ^c
Xphos	120	30	84	94
DavePhos	90	45	30	52
IMes	150	180	n.r	n.r

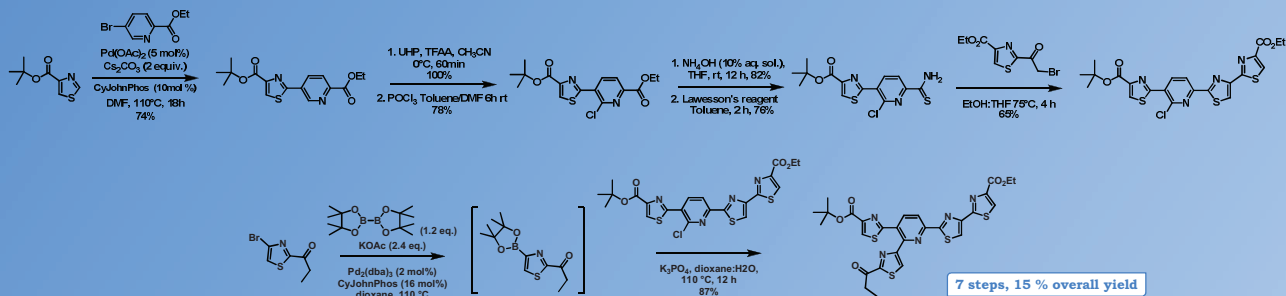
^aTime to 100% conversion of starting material followed by GC-GC yield using n-eicosane as an internal standard ^b Isolated yield



Synthesis of Saramyctic acid



Synthesis of Ethyl-tert-butyl micrococinate



¹Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Merritt, E. A.; Xiong, X. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 685.

²Hughes, R. A.; Moody, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7930.

³Alberico, D.; Scott, M.E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174.

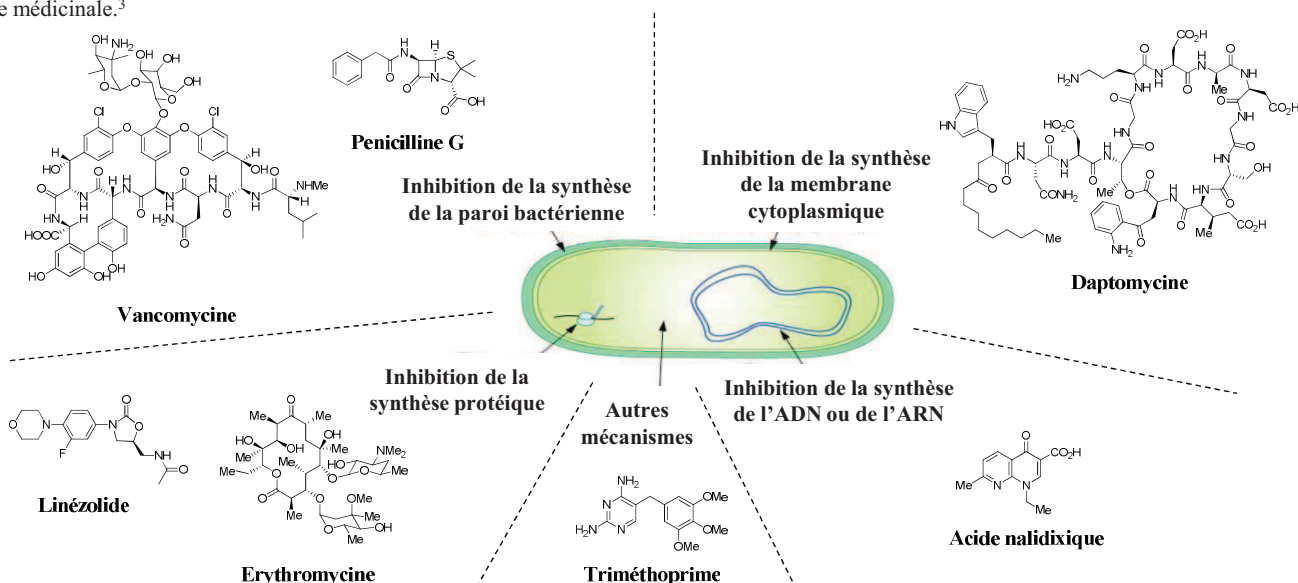
⁴Martin, T.; Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2909.

Thibaut Martin, Pierrick Lassalas, Christophe Hoarau, Francis Marsais

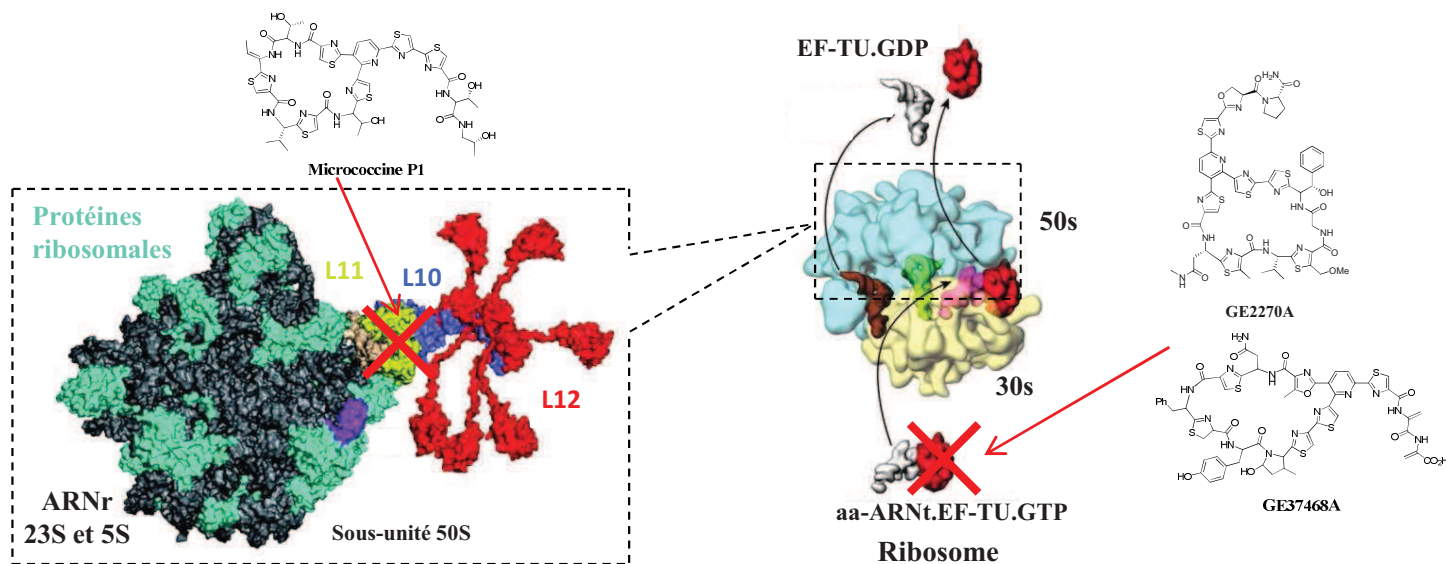
Choarau@insa-rouen.fr

UMR 6014 COBRA - Laboratoire de Chimie Organique Fine et Hétérocyclique - IRCOF
INSA de Rouen – Avenue de l'Université - BP 08 – 76801 Saint Etienne du Rouvray cedex - France

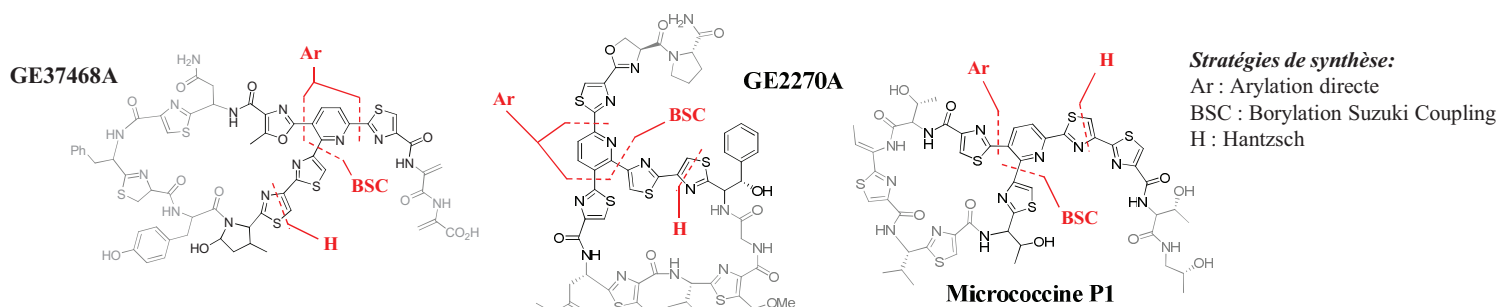
L'émergence croissante de bactéries résistantes voire multirésistantes aux antibiotiques actuels représente à moyen terme un grave problème de santé publique mondiale.¹ Les stratégies de lutte envisagées reposent essentiellement sur l'identification et le développement de nouveaux agents antibiotiques à modes d'action originaux. Dans ce contexte, bien que connue depuis plus de 50 ans, la famille des **thiopeptides antibiotiques**² qui compte actuellement plus de 90 structures, suscite un très fort regain d'intérêt chez les pharmacologistes en raison de l'identification de deux modes d'action originaux d'inhibition de la synthèse protéique bactérienne encore jamais exploités en thérapie antibiotique humaine. Ainsi, certaines molécules telle que la **micrococcine P₁** s'**intercalent spécifiquement entre deux unités constitutives, l' ARNr 23S et la protéine ribosomale L11, de la sous-unité 50S de l' ARN ribosomal.** D'autres molécules telles que les **GE 2270A** et **GE 37468A** ont la propriété d'inhiber le facteur d'élongation EF-TU qui est le transporteur spécifique du brin d'ARN-t dans le processus de la synthèse protéique. Notre laboratoire de recherche, axé sur le développement de méthodologies de fonctionnalisation directe des hétérocycles, est engagé depuis 2005 dans un programme spécifique de développement de voies de synthèses performantes de ces structures hétérocycliques complexes, ce qui est un préalable à tout futurs développements de cette chimie médicinale.³



Les thiopeptides antibiotiques : Vers une nouvelle thérapie antibiotique originale



Les thiopeptides antibiotiques : Des structures hétérocycliques sophistiquées désormais à portée de main!



¹ Walsh, F. M.; Amyes, S.G.B. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2004**, *7*, 439.

² Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Merritt, E. A.; Xiong, X. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 685. Hughes, R. A.; Moody, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7930.

³ Martin, T.; Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2909. Verrier, C.; Martin, T.; Hoarau, C.; Marsais, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7383. Martin, T.; Laguerre, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3690.

Résumé

Face à l'apparition alarmante et continue de résistance massive des bactéries à l'arsenal actuel d'antibiotiques, la recherche de nouveaux agents antibactériens est actuellement un enjeu sociétal de tout premier ordre. Bien que connus depuis plus de 50 ans, les thiopeptides antibiotiques suscitent actuellement un très fort regain d'intérêt de la communauté scientifique internationale en raison de leurs propriétés antibactériennes remarquables, notamment contre les *staphylococcus aureus* résistants à la méthiciline et les *enterococci* résistants à la vancomycine, impliquées dans de nombreuses infections qui engagent la vie des patients, et qui s'exercent de façon très intéressante selon deux modes d'action d'inhibition de la synthèse protéique originaux et encore inexploités en thérapie antibiotique humaine.

Le travail développé s'inscrit dans ce programme international de valorisation pharmacologique qui repose pour une grande part sur le développement d'approches synthétiques rapides et modulables. Le projet a été centré en particulier sur la conception et la mise en œuvre de nouveaux plans de synthèse des unités centrales di- ou trithiazolypyridines, appelées cœurs hétérocycliques, communs à de nombreux thiopeptides de la *série d* et qui représentent les principaux défis synthétiques.

Dans le cadre d'un programme de recherche du laboratoire ciblé sur l'étude de nouvelles méthodes de fonctionnalisation directe d'aromatiques et d'hétérocyclique, un premier travail méthodologique d'étude de la fonctionnalisation directe dans deux séries structurellement représentatives, thiazole-4-carboxylate et 2-cétothiazole, a été réalisé. Ainsi, une nouvelle méthodologie originale d'hétéroarylation directe pallado-catalysée régioselective du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle avec une large gamme d'halogéno(hétéro)aromatiques a été développée avec succès. Une seconde méthodologie originale d'hétéroarylation directe de 4-bromo-2-cétothiazoles selon une séquence réactionnelle de boroylation pallado-catalysée suivie d'un couplage de Suzuki-Miyaura (BSC) a également été développée.

Un second travail a porté sur l'exploitation des deux méthodologies de fonctionnalisation directe en série thiazolique développées et associées à la méthodologie de construction thiazolique de Hantzsch pour proposer et mettre en œuvre un nouveau plan de synthèse expéditif et général d'accès aux cœurs hétérocycliques communs à une grande majorité des thiopeptides de la *série d* basé sur la fonctionnalisation séquencée d'un précurseur pyridinique aisément accessible. En particulier, la stratégie envisagée a permis, à partir des esters 5-bromopicolinates, la préparation tout d'abord d'un analogue thiazolique du cœur hétérocyclique des sulfomycines puis celle des cœurs hétérocycliques des micrococines et des amithiamycines.

Abstract

Facing the alarmist and constant emergence of novel resistances of bacteria to the current arsenal of antibiotics, the research of novel antibacterial agents is of main importance in our modern society. Though being well-known since 50 years, the thiopeptide family display a high renewed of interest due to their high antibacterial properties against the Gram-positive bacteria, including the multi-drugs resistant *staphylococcus aureus* strains (MRSA) and vancomycin-resistant *enterococci* (VRE), through interestingly two original modes of action of the inhibition of the protein synthesis, yet unexploited by human therapeutics.

The present work takes part of the current active international research program of pharmacological valorisation of thiopeptides as novel human antibacterial therapeutics and one of the major points is the development of innovative and versatile synthetic approaches. Toward this direction, the project is mainly based upon the design of original synthetic strategy to the most synthetically challenging di- or trithiazolypyridines heterocycle cores of thiopeptide of *serie d*.

In the course of a current research program on the development of metallo-catalyzed direct C-H(X) functionalization in heteroaromatics series, the first part of this work had been focused on the setting of two innovative direct C-H(X) functionalization methodologies in two structurally representative scaffolds, thiazole-4-carboxylate and 2-ketothiazoles. Thus, the direct regioselective C-H heteroarylation of thiazole-4-carboxylate as well as the direct C-Br heteroarylation of 4-bromo-2-ketothiazole through a boroylation Suzuki coupling sequence (BSC) have been examined.

The last part of the work has been focused on the use of both novel direct C-H(Br) functionalization methodologies in thiazole series combined with the Hantzsch thiazole synthesis to propose a novel general and versatile synthetic approach toward the common heterocyclic cores of several thiopeptides of *serie d* through a pyridine modulation strategy from a ready available pyridine precursor. In particular, the novel developed strategy has been successfully applied to the preparation of the sulfomycinamate thio-analog as well as the heterocyclic cores of micrococins and amithiamycins.