



**HAL**  
open science

# Étude de nouvelles méthodologies d'arylation directe en séries azole et pyridine : Application à la synthèse de coeurs de thiopeptides antibiotiques de la série d

Pierrik Lassalas

► **To cite this version:**

Pierrik Lassalas. Étude de nouvelles méthodologies d'arylation directe en séries azole et pyridine : Application à la synthèse de coeurs de thiopeptides antibiotiques de la série d. Autre. INSA de Rouen, 2012. Français. NNT : 2012ISAM0024 . tel-00857574

**HAL Id: tel-00857574**

**<https://theses.hal.science/tel-00857574v1>**

Submitted on 3 Sep 2013

**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.



Numéro National de Thèse

2 | 0 | 1 | 2 | I | S | A | M | 0 | 0 | 2 | 4

# THÈSE DE DOCTORAT

pour obtenir le grade de  
**Docteur en Sciences de l'INSA de Rouen**  
Spécialité : Chimie Organique

*présentée et soutenue publiquement par*

**Pierrick LASSALAS**

le 11 décembre 2012

## **Étude de nouvelles méthodologies d'arylation directe en séries azole et pyridine – Application à la synthèse de cœurs de thiopeptides antibiotiques de la série *d***

Directeur de thèse : **Pr. Francis MARSAIS**  
Co-directeur de thèse : **Pr. Christophe HOARAU**

*devant le jury composé de :*

Pr. Florence POPOWYCZ  
Pr. Sylvain ROUTIER  
Dr. Éric BACQUÉ  
Pr. Laurent BISCHOFF  
Pr. Francis MARSAIS  
Pr. Christophe HOARAU

Professeur, INSA de LYON  
Professeur, Université d'ORLÉANS  
Chef de Service, Sanofi TOULOUSE  
Professeur, Université de ROUEN  
Professeur, INSA de Rouen  
Professeur, INSA de Rouen

Rapporteur  
Rapporteur  
Examinateur  
Examinateur  
Directeur de thèse  
Co-directeur de thèse





*Je remercie vivement Madame Florence POPOWYCZ, Professeur à l'INSA de LYON, Monsieur Sylvain ROUTIER, Professeur à l'université d'ORLÉANS, Monsieur Éric BACQUÉ, Chef de Service chez Sanofi TOULOUSE, ainsi que Monsieur Laurent BISCHOFF, Professeur à l'université de ROUEN, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail et l'honneur qu'ils me font en acceptant de le juger.*

---

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Pr. Xavier PANNECOUCKE, directeur de l'UMR CNRS 6014 COBRA, et le Dr. Vincent LEVACHER, directeur de l'équipe Hétérocycles, pour m'avoir permis de réaliser ma thèse au sein de leur établissement. Je tiens également à remercier le Pr. Francis MARSAIS, directeur de ma thèse, pour m'avoir permis d'effectuer ces travaux au sein de son équipe de recherche et pour son soutien.

Je souhaite tout particulièrement remercier le Pr. Christophe HOARAU, co-directeur et encadrant de ma thèse, pour sa disponibilité, son soutien, ses conseils avisés et la confiance qu'il m'a accordée. J'ai vraiment beaucoup appris à tes côtés, que ce soit sur le plan professionnel ou personnel.

Je voudrais également remercier tous les permanents, techniciens et administratifs, en particulier au sein de l'équipe Hétérocycles, qui, par leur travail, nous permettent de travailler dans de si bonnes conditions. Je remercie particulièrement Lætitia pour le temps qu'elle m'a accordé, et pour tout ce que j'ai appris à ses côtés.

Je voudrais aussi remercier tous ceux qui ont fait que ces trois années se sont passées dans la joie et la bonne humeur. Je pense bien sûr à Aurélie et Olivier, avec qui on a partagé tant de bons moments, nos pauses thés avec marmotte, nos vacances et sorties à la plage, nos sorties resto... Merci aussi à Christine pour tous les très bons moments passés ensemble, tu es vraiment quelqu'un d'exceptionnel que j'admire plus que tout...

Merci aussi aux anciens, Gillou pour son calme et sa patience (ça me manque de ne plus entendre NTM depuis mon labo!), Thibaut et Cécile pour leur accueil et les premiers mois passés ensemble, Agnès et Marie-Laurence pour leur accueil chaleureux et leur disponibilité. Merci également aux « 1<sup>ère</sup> années » (qui attaquent maintenant la troisième), Sigi, Yvonnick, Bertrand, Svetlana, Yoann et Laure, vous resterez toujours un peu nos « petits »! Je remercie aussi l'ensemble des membres de l'équipe Hétérocycles, permanents, post-doctorants ou doctorants sans qui l'ambiance ne serait pas la même.

Mes remerciements vont également à mes collègues de laboratoire, anciens comme nouveaux, Thibaut, Cécile, Laura, Yoann, Ludo, Laure, Mia, Cédric, Christophe et Jean-Baptiste. Merci de l'ambiance que vous avez pu apporter à cette cellule que j'occupais seul en fin de première année, je ne regrette vraiment pas. Les discussions (toujours très pertinentes) et les potins en tout genre vont me manquer, j'espère que vous me ferez un rapport régulier par mail...

Je souhaite aussi remercier ceux qui m'ont permis d'être là où j'en suis aujourd'hui. Tout d'abord la personne qui m'a déconseillé l'informatique parce que « c'est bouché ! », même si je lui déconseille les paris sportifs. Ensuite, le Pr. Fabrice ANISON, maître de conférence à l'époque, qui m'a montré que la chimie organique c'était avant tout de la chimie. Enfin je tiens à remercier le Dr. Isabelle BONNAMOUR pour m'avoir si chaudement recommandé pour décrocher cette thèse.

Et puis, vu que la thèse c'est un peu comme les Oscars, j'en profite pour remercier mes parents, sans qui je ne serais pas là. Merci de m'avoir toujours laissé le choix de mon avenir, ça a pris du temps (pardon!) mais j'ai fini par trouver. Un gros merci à mes frères aussi, Robin et Nathan. Je ne sais pas si vous pourrez être là le jour de la soutenance, mais sachez que vous êtes toujours dans mon cœur quoi qu'il arrive. Merci à vous tous, et à toute ma famille en général pour votre soutien et vos encouragements...

Et puis, qu'aurait été cette thèse sans toi? Merci pour ton aide, ton écoute, tes conseils... Tu as toujours été là pour moi, je ne te remercierai jamais assez. Des rencontres comme ça, ça n'arrive qu'une fois.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>Table des matières</b>	<b>iii</b>
<b>Liste des Figures</b>	<b>vii</b>
<b>Liste des Tableaux</b>	<b>ix</b>
<b>Liste des Schémas</b>	<b>xi</b>
<b>Liste des Abréviations</b>	<b>xv</b>
<b>Chapitre 1 : Introduction générale</b>	<b>1</b>
<b>1. Les antibiotiques</b>	<b>3</b>
1.1. Histoire d'une révolution	3
1.2. Classification et modes d'actions	3
1.3. Apparition du phénomène de résistance	5
1.4. Lutte contre les résistances	8
<b>2. Les Thiopeptides antibiotiques</b>	<b>10</b>
2.1. Origines et structures	10
2.2. Biosynthèse des thiopeptides antibiotiques	10
2.3. Propriétés biologiques	14
<b>3. Principales méthodes de synthèse des thiopeptides antibiotiques de la série <i>d</i></b>	<b>17</b>
3.1. Synthèse des unités azole-dipeptides	17
3.1.1. Cyclisation de précurseurs linéaires	17
3.1.2. Fonctionnalisation d'azoles par voie organométallique	23
3.2. Synthèse des cœurs pyridiniques	25
3.2.1. Synthèse du cœur hétérocyclique par construction du noyau pyridinique central	25
3.2.2. Fonctionnalisation d'un précurseur pyridinique	30
<b>4. Conclusion</b>	<b>33</b>
<b>5. Précédents du laboratoire</b>	<b>35</b>
5.1. Contexte	35
5.2. Développement d'une nouvelle méthodologie d'arylation directe régiosélective en position C <sub>2</sub> en séries oxazole et thiazole-4-carboxylate	37
5.2.1. Introduction	37
5.2.2. Développement méthodologique	38
5.3. Développement d'une nouvelle méthodologie de fonctionnalisation directe des unités 4-bromo-2-cétothiazoles en position C <sub>4</sub> par une séquence de Borylation-Couplage de SUZUKI-MIYAUURA	41
5.3.1. Introduction	41
5.3.2. Développement méthodologique	41
5.4. Applications synthétiques des méthodologies de fonctionnalisation directe en séries oxazole et thiazole-4-carboxylate et 4-bromo-2-cétothiazole	42
5.4.1. Synthèse de produits naturels oxazoliques	42
5.4.2. Étude de nouvelles voies d'accès aux cœurs hétérocycliques des thiopeptides antibiotiques de la série <i>d</i>	43
<b>6. Projet de thèse</b>	<b>45</b>

<b>Chapitre 2 : Étude d'un plan général d'accès à l'ensemble des cœurs de thiopeptides antibiotiques de la série <i>d</i></b>	<b>49</b>
1. Rappel du projet	51
2. Étude de la synthèse de l'intermédiaire clé 6-chloro-3,5-bisthiazolypyridine 8a	52
2.1. Préparation de l'intermédiaire commun 6-chloro-5-thiazolypicolinate d'éthyle 5	52
2.2. Étude de l'accès à l'intermédiaire 6-chloro-3,5-bisthiazolypyridine 8a par condensation thiazolique de HANTZSCH	54
3. Évaluation de la séquence BSC pour l'arylation des unités 4-bromo-2,4'-bisthiazoles comportant une chaîne alkyle ou aryle simple en position C <sub>2</sub>	55
3.1. Rappel bibliographique sur la séquence Borylation-Couplage de SUZUKI-MIYAUURA	55
3.2. Extension de la séquence BSC développée en série 4-bromo-2-cétothiazoles au couplage des unités 4-bromo-2,4'-bisthiazoliques	60
3.2.1. Synthèse du 4-bromo-2'-isopropyl-2,4'-bisthiazole 13	61
3.2.2. Étude préliminaire de borylation du 4-bromo-2'-isopropyl-2,4'-bisthiazole 13	63
4. Accès au cœur commun aux amythiamicines à l'aide d'une séquence d'introduction d'une unité 2-cétothiazole suivie de la construction de l'unité bisthiazolique	67
4.1. Synthèse des thioamides nécessaires à la préparation des cœurs racémiques et énantiomériques des amythiamicines	67
4.2. Mise à profit de la séquence BSC en série 4-bromo-2-cétothiazole pour la synthèse de l'intermédiaire 2,3,6-trithiazolypyridine 25	68
4.3. Accès final au cœur hétérocyclique des amythiamicines	72
4.3.1. Étude de la bromation sélective de l'intermédiaire 2,3,6-trithiazolypyridine 25	72
4.3.2. Construction de la dernière unité thiazole du cœur des amythiamicines par condensation de HANTZSCH	73
5. Accès au cœur des amythiamicines par application de la séquence BSC au couplage des unités 4-bromo-2,4'-bisthiazoles comportant un groupement aminométhyle en C <sub>2</sub>	74
5.1. Extension de la séquence BSC à l'arylation directe des 4-bromo-2,4'-bisthiazoles 32a et 32b	74
5.1.1. Synthèse racémique du 4-bromo-2,4'-bisthiazole amino-méthylé 32a	74
5.1.2. Synthèse énantiosélective du 4-bromo-2,4'-bisthiazole amino-méthylé 32b	75
5.1.3. Étude préliminaire de borylation des 4-bromo-2,4'-bisthiazoles 32a et 32b	77
5.2. Application de la méthodologie d'arylation des 4-bromo-2,4'-bisthiazoles amino-méthylés en position C <sub>2</sub> à la synthèse du cœur des amythiamicines	77
6. Conclusion	79
<b>Chapitre 3 : Étude de nouvelles voies d'accès à l'intermédiaire clé 2-chloro-3,6-bisthiazolypyridine</b>	<b>83</b>
1. Rappel du projet	85
2. Étude bibliographique des réactions de substitution nucléophiles d'hydrogène (S <sub>N</sub> H) en série pyridines <i>N</i> -oxydes	86
2.1. Addition de nucléophiles sur une pyridine <i>N</i> -oxyde non activée	86
2.2. Addition de nucléophiles sur une pyridine <i>N</i> -oxyde en présence d'un activateur externe	88
3. Étude bibliographique des méthodes de cupratation catalytique des 1,3-diazoles	90
4. Étude de l'addition d'organo-cuivres sur la pyridine <i>N</i> -oxyde activée par le PyBroP	91
4.1. Étude bibliographique d'activation du processus de déprotonation de 1,3-diazoles	92
5. Étude d'une méthodologie générale de benzoylation directe des 1,3-diazoles	93
5.1. Analyse bibliographique des méthodologies d'arylation directe des 1,3-diazoles	93
5.2. Étude méthodologique	95

5.3. Étude de généralisation des conditions de benzylation directe en série benzothiazole et thiazole . . . . .	96
5.4. Étude de généralisation des conditions de benzylation directe en série (benz)oxazole et oxadiazole . . . . .	96
6. Étude préliminaire de génération d'un carbanion en position C <sub>2</sub> de 1,3-diazoles et d'interception avec la pyridine N-oxyde activée par le PyBroP . . . . .	98
7. Conclusion . . . . .	99
<b>Chapitre 4 : Conclusion générale et perspectives</b>	<b>103</b>
1. Conclusion . . . . .	104
2. Perspectives . . . . .	108
<b>Experimental Part</b>	<b>111</b>
<b>General Informations</b> . . . . .	<b>113</b>
Solvents and reagents . . . . .	113
Purification . . . . .	113
Spectoscopy . . . . .	113
<b>General Procedures</b> . . . . .	<b>113</b>
General procedure A: Modified Hantzsch thiazole synthesis . . . . .	113
General procedure B: BSC using Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> as palladium source . . . . .	113
General procedure C: BSC using Pd(OAc) <sub>2</sub> as palladium source . . . . .	114
General procedure D: Direct acylation of azoles-derivatives . . . . .	114
<b>Experimental section</b> . . . . .	<b>115</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>147</b>



# LISTE DES FIGURES

<b>Chapitre 1 :</b>	<b>1</b>
1.1 Principaux modes d'action des antibiotiques . . . . .	5
1.2 Exemples de structure de certains antibiotiques . . . . .	6
1.3 Représentation schématique des parois bactériennes des bactéries à Gram positif et à Gram négatif . . . . .	7
1.4 Exemples de structures de thiopeptides antibiotiques . . . . .	11
1.5 Structures des cœurs des thiopeptides de la série <i>d</i> . . . . .	12
1.6 Représentation de la synthèse protéique bactérienne et principaux modes d'action connus des thiopeptides antibiotiques . . . . .	15
1.7 Représentation schématique des différents modes d'activation directe des hétérocycles . . . . .	35
1.8 Modes de palladation catalytique les plus couramment évoqués (R = Aryle ou hétéroaryle; R' = OH ou <sup>t</sup> Bu) . . . . .	36
1.9 Exemples de produits naturels comportant des unités oxazole et/ou thiazole différemment substitués . . . . .	37
1.10 Exemples de produits naturels comportant des unités 2-cétothiazoles . . . . .	41
1.11 Application des méthodologies d'arylation directe à la synthèse de produits naturels oxazoliques . . . . .	43
<b>Chapitre 2 :</b>	<b>49</b>
2.1 Structure du 4-bromo-2'-isopropyl-2,4'-bisthiazole <b>13</b> et exemples de produits naturels présentant un cœur de ce type . . . . .	61
2.2 Structure du thioamide <b>23b</b> dérivant de la L-valine . . . . .	67
<b>Chapitre 3 :</b>	<b>83</b>
3.1 Influence des différentes formes mésomères des pyridines <i>N</i> -oxydes sur leur réactivité vis-à-vis des électrophiles et des nucléophiles . . . . .	86



# LISTE DES TABLEAUX

<b>Chapitre 1 :</b>	<b>1</b>
1.1 Classement des familles d'antibiotiques selon leur mécanisme d'action . . . . .	4
1.2 Classement des thiopeptides antibiotiques selon le degré d'oxydation du cœur hétérocyclique	12
<b>Chapitre 2 :</b>	<b>49</b>
2.1 Optimisation de l'hétéroarylation directe du thiazole-4-carboxylate de <i>tert</i> -butyle <b>1</b> pour permettre sa synthèse à l'échelle du gramme . . . . .	53
2.2 Optimisation des étapes de thionation et condensation de HANTZSCH pour l'accès au composé <b>8a</b> . . . . .	55
2.3 Synthèse alternative du 4-bromo-2-bromoacétylthiazole <b>11</b> . . . . .	62
2.4 Optimisation de la borylation du 4-bromobisthiazole <b>13</b> . . . . .	63
2.5 Évaluation du couplage du 4-bromobisthiazole <b>13</b> avec la 2-chloropyridine . . . . .	64
2.6 Extension de la séquence BSC à différents dérivés halogénés . . . . .	65
2.7 Optimisation de la thionation de l'amide <b>22</b> . . . . .	69
2.8 Premiers essais de séquence BSC appliquée au 4-bromo-2,4'-bisthiazoles <b>32a</b> . . . . .	70
2.9 Synthèse du 4-bromo-2,4'-bisthiazole <b>32a</b> racémique . . . . .	74
2.10 Synthèse du 4-bromo-2,4'-bisthiazole <b>32b</b> dans sa version énantiopure . . . . .	75
2.11 Tentatives de déprotection du trifluoroacétate <b>32c</b> . . . . .	76
2.12 Premiers essais de séquence BSC appliquée au 4-bromo-2,4'-bisthiazole <b>32a</b> . . . . .	77
2.13 Optimisation de séquence BSC appliquée au 4-bromo-2,4'-bisthiazoles <b>32a</b> . . . . .	78
<b>Chapitre 3 :</b>	<b>83</b>
3.1 Étude préliminaire d'addition du phénylacétylène <b>41</b> sur la pyridine <i>N</i> -oxyde <b>40</b> activée par le PyBroP . . . . .	91
3.2 Étude de la benzylation directe du benzothiazole . . . . .	95
3.3 Généralisation de la méthodologie de benzylation directe en séries benzothiazole et thiazole	97
3.4 Généralisation de la méthodologie de benzylation directe en séries benzoxazole et oxazole .	98
3.5 Généralisation de la méthodologie de benzylation directe en séries oxazole et oxadiazole . .	99
3.6 Tentatives d'interception d'un carbanion généré en position C <sub>2</sub> de 1,3-diazoles avec la pyridine <i>N</i> -oxyde activée par le PyBroP . . . . .	100



# LISTE DES SCHÉMAS

<b>Chapitre 1 :</b>	<b>1</b>
1.1 Biosynthèse des unités oxazoles et thiazoles	13
1.2 Biosynthèse des résidus déhydro-alanines	13
1.3 Biosynthèse des cœurs hétérocycliques des thiopeptides des séries <i>a</i> , <i>b</i> , <i>d</i> et <i>e</i>	14
1.4 Hémissynthèse d'analogues du GE2270A possédant une activité accrue du fait de leur meilleure solubilité en milieux physiologique ( <i>s</i> = solubilité aqueuse en mg/mL à pH = 7,4)	16
1.5 Synthèse d'un fragment oxazolique par voie biomimétique pour la synthèse des berninamycines	18
1.6 Synthèse de thiazole proposé par SHIORI	18
1.7 Synthèse des précurseurs $\beta$ -cétamide et $\beta$ -cétothioamide	18
1.8 Synthèse directe d'oxazoles et thiazoles à partir de précurseurs $\beta$ -cétamide et $\beta$ -cétothioamide	19
1.9 Synthèse directe d'oxazoles et thiazoles à partir de précurseurs $\beta$ -ceto(thio)amide appliquée à la synthèse de thiopeptides antibiotiques	20
1.10 Épimérisation du centre asymétrique en $\alpha$ de la position C <sub>2</sub> du thiazole provoquée par les conditions classiques de la synthèse de HANTZSCH	20
1.11 Méthode générale employée pour limiter la racémisation du centre asymétrique en $\alpha$ de la position C <sub>2</sub> du thiazole lors de la synthèse de HANTZSCH	20
1.12 Préparation des $\alpha$ -hydroxyméthyle-thiazoles proposée par SCHMIDT	21
1.13 Préparation des $\alpha$ -aminométhyle-thiazoles proposée par SCHMIDT	21
1.14 Modification de la méthode de HOLZAPFEL proposée par NICOLAOU au cours de la synthèse du thiostrepton	22
1.15 Modification de la méthode de BAGLEY proposée par ÁLVAREZ lors de la synthèse du l'Aeruginazole A	23
1.16 Seconde modification de la méthode de BAGLEY proposée par ÁLVAREZ lors de la synthèse d'une unité 4-bromo-2,4'-bisthiazole	23
1.17 Addition de 2-lithio-4-styrylthiazole sur une aldoxime chirale	23
1.18 Addition de 4-bromo-2-lithiothiazole sur une $\alpha$ -cyanohydrine chirale	24
1.19 Addition d'un organomagnésien sur une sulfinylimine chirale	24
1.20 Addition d'un organomagnésien sur une sulfinylimine chirale proposée par BACH lors de la synthèse des amythiamicines C et D	24
1.21 Accès à différents alcools secondaires thiazoliques énantiométrisés par résolution enzymatique	25
1.22 Première synthèse du cœur de la micrococcine P1 par condensation, proposée par CIUFOLINI et son équipe	26
1.23 Utilisation de la réaction de BOHLMANN et RATZ pour la préparation des cœurs pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la série <i>d</i>	26
1.24 Utilisation de la réaction de BOHLMANN et RATZ pour la préparation du cœur de la promothiocine A	27
1.25 Modifications des conditions originelles de BOHLMANN et RATZ pour la préparation du sulfomycinamate de diméthyle	27
1.26 Utilisation de la réaction de BOHLMANN et RATZ modifiée pour la préparation du cœur des amythiamicines	28
1.27 Synthèse du cœur des micrococlines proposée par CIUFOLINI	28
1.28 Synthèse du cœur des GE2270 (première et deuxième génération) proposée par NICOLAOU	29
1.29 Synthèse du cœur des amythiamicines proposée par MOODY	29
1.30 Synthèse du cœur des cyclothiazomycines proposée par DEITERS	30
1.31 Aménagement pas-à-pas d'un précurseur pyridinique pour la synthèse du cœur des GE2270 proposé par SHIN	31

1.32	Aménagement pas-à-pas d'un précurseur pyridinique pour la synthèse de l'acide micrococci- nique . . . . .	32
1.33	Synthèse du cœur hétérocyclique du GE2270A proposée par l'équipe de BACH . . . . .	32
1.34	Synthèse totale des amythiamicines C et D proposée par l'équipe de BACH . . . . .	34
1.35	Arylation directe régiosélective en position C <sub>2</sub> de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle. Condi- tions générales : Pd(OAc) <sub>2</sub> (5 mol%), Ligand (10 mol%), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 equiv), Solvant, 110 °C, 18 h; (a) Ligand : Cy-JohnPhos, Solvant : Dioxane; (b) Ligand : Tri- <i>o</i> -tolylphosphine, Solvant : Toluène; (c) Ligand : Tri- <i>o</i> -tolylphosphine, Solvant : Diéthyle carbonate . . . . .	39
1.36	Arylation directe régiosélective en position C <sub>2</sub> du thiazole-4-carboxylate de <i>tert</i> -butyle . . . . .	39
1.37	Explication de la sélectivité de l'arylation directe en position C <sub>2</sub> par chélation du complexe palladié à l'atome d'azote . . . . .	39
1.38	Calculs théoriques des énergies des états de transition impliquant un mécanisme de type CMD, des coefficients de HOMO et des charges partielles sur les modèles oxazole et thiazole- 4-carboxylate de méthyle . . . . .	40
1.39	(Hétéro)arylation régiosélective en position C <sub>5</sub> de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle dans des conditions CMD . . . . .	40
1.40	Utilisation du couplage de STILLE pour le couplage des unités 4-bromo-2-cétothiazoles, lors de la synthèse du mélithiazole et de l'acide micrococcinique . . . . .	42
1.41	Séquence « borylation-couplage de SUZUKI-MIYAUURA » appliquée en série 4-bromo-2-céto- thiazole . . . . .	42
1.42	Synthèse d'un thio-analogue de sulfomycinamate de <i>tert</i> -butyle mettant à profit une réaction d'arylation directe régiosélective du thiazole-4-carboxylate de <i>tert</i> -butyle . . . . .	44
1.43	Application de la méthodologie BSC à la préparation du micrococcinamate de <i>tert</i> -butyl éthyle . . . . .	44
1.44	Structures des cœurs de type <i>d</i> <sub>1</sub> et <i>d</i> <sub>3</sub> . . . . .	45
1.45	Voies rétrosynthétiques envisagées pour l'accès aux cœurs des amythiamicines . . . . .	46
1.46	Étude de la connexion directe d'unités 2,4'-bisthiazole-4-yl à l'aide d'une séquence BSC . . . . .	46
1.47	Concept envisagé pour le couplage déshydrogénant d'unités 1,3-diazoles sur une pyridine <i>N</i> - oxyde par catalyse au cuivre. Act. = Activateur de la pyridine <i>N</i> -oxyde . . . . .	47
1.48	Amélioration synthétique proposée pour l'accès à l'intermédiaire clé <b>D</b> . . . . .	47
<b>Chapitre 2 :</b>		<b>49</b>
2.1	Schéma rétrosynthétique d'accès aux cœurs des amythiamicines . . . . .	51
2.2	Retrosynthèse du 6-chloro-5-thiazolylpicolinate d'éthyle <b>5a</b> . . . . .	52
2.3	Synthèse du 6-chloro-5-thiazolylpicolinate d'éthyle <b>5</b> . . . . .	53
2.4	Synthèse de l'amide <b>6</b> . . . . .	54
2.5	Premier exemple de borylation pallado-catalysée à l'aide de bis(pinacolato)diborane . . . . .	55
2.6	Cycle catalytique proposé pour la borylation d'(hétéro)aromatiques halogénés . . . . .	56
2.7	Borylation des triflates d'aryle à l'aide de B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub> et premier exemple de séquence BSC . . . . .	56
2.8	Borylation pallado-catalysée employant le pinacolborane comme agent d'activation . . . . .	56
2.9	Mécanisme proposé pour la borylation pallado-catalysée à l'aide de pinacolborane . . . . .	57
2.10	Premier exemple de borylation d'(hétéro)aryles chlorés à l'aide de B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub> . . . . .	57
2.11	Borylation des dérivés chlorés à l'aide d'un ligand carbénique . . . . .	58
2.12	Méthodes générales de borylation pallado-catalysée d'(hétéro)aromatiques chlorés proposée par l'équipe de BUCHWALD . . . . .	58
2.13	Séquence BSC permettant la construction de motifs (hétéro)biaryliques à partir de deux dé- rivés chlorés . . . . .	58
2.14	Borylation pallado-catalysée à l'aide de (tétrahydroxy)diborane . . . . .	59
2.15	Généralisation de l'utilisation de (tétrahydroxy)diborane et première application aux hétéroa- romatiques . . . . .	60
2.16	Séquence BSC appliquée au couplage de nombreux halogénures d'(hétéro)aryle . . . . .	60

2.17	Stratégie envisagée pour l'accès au cœur commun aux amythiamicines . . . . .	61
2.18	Synthèse envisagée pour l'accès au 4-bromobisthiazole 13 . . . . .	61
2.19	Synthèse du thioisobutyramide 12 . . . . .	61
2.20	Synthèse du 4-bromo-2-cétothiazole 10 . . . . .	62
2.21	Préparation de la bromocétone 11 nécessaire à la synthèse du bisthiazole 13 . . . . .	62
2.22	Synthèse du 4-bromo-2,4'-bisthiazole 13 . . . . .	63
2.23	Nouvelle perspective de synthèse totale des cystothiazoles . . . . .	64
2.24	Synthèse des 4-bromo-2,4'-bisthiazoles 17 et 18 . . . . .	65
2.25	Synthèse des 4-bromo-2,4'-bisthiazoles 19 et 20 . . . . .	66
2.26	Rétrosynthèse envisagée pour l'accès à la trithiazolypyridine 25 . . . . .	67
2.27	Synthèse de l'amide 22a à partir de la DL-valine . . . . .	68
2.28	Optimisation de la synthèse de l'amide protégé 22b . . . . .	68
2.29	Synthèse de l'intermédiaire 2,3,6-trithiazolypyridine 25 . . . . .	69
2.30	Synthèse de l'intermédiaire 2,3,6-trithiazolypyridine 25 . . . . .	70
2.31	Synthèse de la 2,3,6-trithiazolypyridine 25 . . . . .	71
2.32	Comparaison des deux approches envisagées pour la synthèse de la 2,3,6-triazolypyridine 25 . . . . .	71
2.33	Synthèse d'un thio analogue du cœur commun aux sulfomycines (série d <sub>2</sub> ) . . . . .	72
2.34	Accès à la bromocétone 29 par bromation sélective de la 2,3,6-trithiazolypyridine 25 . . . . .	72
2.35	Synthèse du cœur des amythiamicines . . . . .	73
2.36	Rétrosynthèse envisagée pour l'accès à la trithiazolypyridine 25 . . . . .	74
2.37	Application des conditions de HANTZSCH modifiées pour la synthèse du bisthiazole 32b . . . . .	75
2.38	Tentative de déprotection du composé 32c . . . . .	76
2.39	Application de la séquence BSC à la synthèse du cœur des amythiamicines racémique 31a . . . . .	78
2.40	Optimisation de la synthèse de l'intermédiaire 5-thiazolypicolinate 3a à l'échelle du gramme . . . . .	79
2.41	Étude de l'accès à l'intermédiaire clé 2-chloro-3,6-bisthiazolypyridine 8a . . . . .	79
2.42	Synthèse du cœur commun aux amythiamicines selon la première stratégie envisagée . . . . .	80
2.43	Développement d'une nouvelle séquence BSC en série 4-bromo-2,4'-bisthiazole . . . . .	80
2.44	Synthèse du cœur commun aux amythiamicines selon la seconde stratégie envisagée . . . . .	81
2.45	Synthèse du sulfomycinamide de tert-butyle, thio analogue du cœur des sulfomycines . . . . .	81
<b>Chapitre 3 :</b>		<b>83</b>
3.1	Cycle catalytique envisagé pour l'introduction directe d'azolylcuivres en position C <sub>2</sub> de la pyridine N-oxyde activée par catalyse au cuivre. Act. = Activateur de la pyridine N-oxyde . . . . .	85
3.2	Application envisagée de la méthodologie de couplage déshydrogénant à la simplification de l'accès à l'intermédiaire clé 2-chloro-3,6-dithiazolypyridine 8a . . . . .	85
3.3	Synthèse de pyridines 2-substituées par addition d'organomagnésiens en position C <sub>2</sub> de pyridines N-oxydes . . . . .	87
3.4	Arylation et alkylation directe régiosélective de nitropyridines N-oxydes . . . . .	87
3.5	Utilisation d'un agent d'activation (Act-X) de la pyridine N-oxyde permettant l'introduction de réactifs peu nucléophiles . . . . .	88
3.6	Premières cyanation de la pyridine N-oxyde . . . . .	88
3.7	Cyanation de la pyridine N-oxyde . . . . .	89
3.8	Addition de nucléophiles variés en position C <sub>2</sub> de pyridines N-oxydes . . . . .	89
3.9	Arylation directe de la liaison C-H en position C <sub>2</sub> d'azoles par catalyse au cuivre proposée par l'équipe de DAUGULIS . . . . .	90
3.10	Activation de 1,3-diazoles à l'aide de CuI proposée par l'équipe de BELLINA et ROSSI . . . . .	90
3.11	Essais d'introduction de différents azoles sur la pyridine N-oxyde activée par le PyBroP . . . . .	92
3.12	Synthèse de 2-acyl-imidazoles proposée par REGEL et BÜCHEL . . . . .	92
3.13	Extension de la méthodologie en séries oxazole et thiazole . . . . .	92
3.14	Activation stœchiométrique du N-benzylimidazole à l'aide de DIPC . . . . .	93

3.15	Stratégies envisagées de réactions compétitives de piégeage du carbanion généré en position C <sub>2</sub> de 1,3-diazoles . . . . .	94
3.16	Méthodes actuelles permettant la synthèse d'espèces 2-aroyle-1,3-diazoles . . . . .	94
3.17	Addition du phénylacétylène en position C <sub>2</sub> de la pyridine <i>N</i> -oxyde activée par le PyBroP, et premiers essais d'introduction directe de 1,3-diazoles sur la pyridine <i>N</i> -oxyde activée par le PyBroP . . . . .	100
3.18	Développement d'une méthodologie générale d'aroylation en séries (benz)oxazole, (benzo)thiazole et 1,3,4-oxadiazole . . . . .	101
<b>Chapitre 4 :</b>		<b>103</b>
4.1	Déconnexions clés employées lors de la synthèse du micrococcinate de <i>tert</i> -butyl éthyle (série <i>d</i> <sub>1</sub> ), étendues à la préparation des cœurs de type <i>d</i> <sub>3</sub> . . . . .	104
4.2	Optimisation de la synthèse de l'intermédiaire clé 2-chloro-3,6-dithiazolypyridine <b>8a</b> . . . . .	105
4.3	Premier plan de synthèse du cœur commun aux amythiamicines . . . . .	106
4.4	Développement d'une nouvelle séquence BSC en série 4-bromo-2,4'-bisthiazoles . . . . .	106
4.5	Seconde stratégie envisagée pour l'accès au cœur commun aux amythiamicines . . . . .	107
4.6	Étude de l'addition d'alcynylcuivres et azolylcuivres en position C <sub>2</sub> de la pyridine <i>N</i> -oxyde activée par le PyBroP . . . . .	107
4.7	Développement d'une méthodologie générale d'aroylation en séries (benz)oxazole, (benzo)thiazole et 1,3,4-oxadiazole . . . . .	107
4.8	Perspectives d'accès aux cœurs des amythiamicines et GE2270 énatioenrichis par introduction directe de l'unité 2,4'-bisthiazol-4-yl selon une séquence BSC . . . . .	108
4.9	Extension de la méthodologie de couplage du phénylacétylène aux pyridines <i>N</i> -oxydes activées par le PyBroP . . . . .	109
4.10	Étude de l'interception à l'aide de sels de cuivre(I) du carbanion généré en position C <sub>2</sub> de 1,3-diazoles activés par le chlorure de benzoyle associé à la DMAP . . . . .	109

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

### A

Ac	Acétyle
AcO	Acétate
AcOH	Acide acétique
Act	Activateur
Ar—X	Dérivé halogéné aromatique

### B

B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub>	Bis(pinacolato)diborane
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
BSC	Borylation–Couplage de SUZUKI-MIYAURA
Bu	Butyle
BURGESS (réactif de)	<i>N</i> -(triéthylammoniumsulfonyl)carbamate

### C

Cbz	Benzyloxycarbonyle
CH <sub>3</sub> CN	Acétonitrile
CMD	Métallation-déprotonation concertée
<i>n</i> -CMD	Métallation-déprotonation non-concertée
CMI	Concentration maximale inhibitrice
COD	1,5-cyclooctadiène
Cp <sup>*</sup>	1,2,3,4,5-Pentaméthylcyclopentadiène
Cy	Cyclohexyle
Cy-JohnPhos	2-(Dicyclohexylphosphino)-1,1'-biphényle

### D

DAST	Trifluorure de diéthylaminosulfure, Et <sub>2</sub> NSF <sub>3</sub>
DavePhos	2-(Dicyclohexylphosphino)-(2'-diméthylamino)-1,1'-biphényle
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DIBALH	Hydruure de diisobutylaluminium
Dioxane	1,4-dioxane
DIPC	Chlorure de diisopropyle carbamoylé
DMA	<i>N,N</i> -diméthylacétamide
DMAP	<i>N,N</i> -diméthyl-4-aminopyridine
DMDO	Diméthylidioxirane
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DPO	2,5-diphényloxazole
DPPA	Diphényle phosphorazidate
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppp	1,3-bis(diphénylphosphino)propane

### E

EBP	3-bromopyruvate d'éthyle
EF	Facteur d'élongation
ERV	<i>Enterococcus faecium</i> et <i>Enterococcus faecalis</i> résistants à la vancomycine
Et	Éthyle
EtOAc	Acétate d'éthyle

### H

(Het)Ar—X	Dérivé halogéné aromatique ou hétéro-aromatique
HetAr—X	Dérivé halogéné hétéro-aromatique
HPLC	Chromatographie Liquide Haute Performance

### I

IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
IMes · HCl	chlorure de 1,3-bis(mésityl)imidazolium

### J

John-Phos	2-( <i>tert</i> -butylphosphino)-1,1'-biphényle
-----------	---

### L

L.R.	Réactif de LAWESSON
------	---------------------

### M

Me	Méthyle
Mes	1,3,5-triméthylbenzyle
MsCl	Chlorure de méthansulfonyle
MW	Micro-ondes

### N

NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NRPS	<i>Non-ribosomal peptide synthetases</i>

### O

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
-----	-----------------------------------

### P

P( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub>	Tri- <i>o</i> -tolylphosphine
Pac	Phénoxyacétyl
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0)
PE	Éther de pétrole
pin	Pinacol
Piv	Pivaloyl
POPOP	1,4-bis(5-phényloxazol-2-yl)benzène

Pr	Propyle
Py · HBr <sub>3</sub>	Perbromure de bromure de pyridinium

### S

SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistants à la méthicilline
SARV	<i>Staphylococcus aureus</i> résistants à la vancomycine
S <sub>E</sub> Ar	Substitution Électrophile Aromatique
SEM	2-triméthylsilyléthoxyméthyle
S <sub>N</sub> Ar	Substitution Nucléophile Aromatique
S <sub>N</sub> H	Substitution Nucléophile d'Hydrogène
SPhos	2-(Dicyclohexylphosphino)-(2',6'-diméthoxy)-1,1'-biphényle

### T

TBDMSOTf	Triflate de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
Tf	Trifluorométhane sulfonyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
tfp	Tris(2-furyl)phosphine
THF	Tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyle
TMSCN	Cyanure de triméthylsilyle

### U

UHP	Complexe Urée/peroxyde d'hydrogène 1:1
-----	--

### X

XPhos	2-(Dicyclohexylphosphino)-(2',4',6'-triisopropyl)-1,1'-biphényle
-------	--

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

---

<b>1. Les antibiotiques</b>	<b>3</b>
1.1. Histoire d'une révolution	3
1.2. Classification et modes d'actions	3
1.3. Apparition du phénomène de résistance	5
1.4. Lutte contre les résistances	8
<b>2. Les Thiopeptides antibiotiques</b>	<b>10</b>
2.1. Origines et structures	10
2.2. Biosynthèse des thiopeptides antibiotiques	10
2.3. Propriétés biologiques	14
<b>3. Principales méthodes de synthèse des thiopeptides antibiotiques de la série <i>d</i></b>	<b>17</b>
3.1. Synthèse des unités azole-dipeptides	17
3.1.1 Cyclisation de précurseurs linéaires	17
3.1.2 Fonctionnalisation d'azoles par voie organométallique	23
3.2. Synthèse des cœurs pyridiniques	25
3.2.1 Synthèse du cœur hétérocyclique par construction du noyau pyridinique central	25
3.2.2 Fonctionnalisation d'un précurseur pyridinique	30
<b>4. Conclusion</b>	<b>33</b>
<b>5. Précédents du laboratoire</b>	<b>35</b>
5.1. Contexte	35
5.2. Développement d'une nouvelle méthodologie d'arylation directe régiosélective en position C <sub>2</sub> en séries oxazole et thiazole-4-carboxylate	37
5.2.1 Introduction	37
5.2.2 Développement méthodologique	38
5.3. Développement d'une nouvelle méthodologie de fonctionnalisation directe des unités 4-bromo-2-cétothiazoles en position C <sub>4</sub> par une séquence de Borylation-Couplage de SUZUKI-MIYAJIMA	41
5.3.1 Introduction	41
5.3.2 Développement méthodologique	41
5.4. Applications synthétiques des méthodologies de fonctionnalisation directe en séries oxazole et thiazole-4-carboxylate et 4-bromo-2-cétothiazole	42
5.4.1 Synthèse de produits naturels oxazoliques	42

---

5.4.2	Étude de nouvelles voies d'accès aux cœurs hétérocycliques des thio-peptides antibiotiques de la série <i>d</i> . . . . .	43
6.	Projet de thèse . . . . .	45

---

## 1. Les antibiotiques

Le terme « antibiotique » a été introduit en 1941 par Selman Abraham WAKSMAN, qui le définit comme étant une molécule produite par un micro-organisme capable de détruire ou d'inhiber la croissance d'autres bactéries.<sup>1-3</sup> On distingue ainsi deux types d'antibiotiques : les bactériostatiques qui empêchent la prolifération des bactéries ciblées, et les bactéricides qui les éliminent.

### 1.1. Histoire d'une révolution

On attribue souvent le crédit de la découverte du premier antibiotique à Sir Alexander FLEMING, mais il a bénéficié de précédents. Les médecines traditionnelles en sont sans doute le plus bel exemple : de nombreux cataplasmes et onguents utilisés pour panser les blessures contenaient des plantes aux vertus antibiotiques, évitant ainsi les infections. En 1877, Louis PASTEUR et Jules Francois JOUBERT constatèrent que la croissance des cultures de *Anthrax Bacillus* pouvait être inhibée par certaines souches bactériennes véhiculées dans l'air, et que ce fait « pourrait être important dans le domaine thérapeutique ».<sup>4</sup> En 1897, Ernest DUSCHENE présenta sa thèse de médecine intitulée « *Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les microorganismes, antagonisme entre les moisissures et les microbes* », dans laquelle il prouvait que l'injection à des cobayes de cultures de *Penicillium glaucum* en même temps que des bactéries pathogènes, permettait « d'atténuer dans de très notables proportions la virulence de ces cultures bactériennes ».<sup>5</sup> Enfin en 1928, alors qu'il étudiait les propriétés d'une famille de bactéries connue sous le nom de *Staphylococci*, Alexander FLEMING constata qu'une moisissure se développant dans une de ses boîtes de culture semblait totalement inhiber la croissance des colonies bactériennes avoisinantes. Il essaya par la suite d'isoler de la moisissure la substance responsable de cette inhibition, qu'il nommât « Pénicilline ».

Ce n'est qu'une dizaine d'année plus tard que Ernst CHAIN et Howard FLOREY réussirent à isoler et purifier une forme stable de pénicilline, permettant ainsi de démontrer son intérêt thérapeutique. Les premiers essais chez la souris puis chez l'homme se montrèrent très concluants, et révélèrent l'absence de toxicité. Cependant, son élimination rapide par voie urinaire nécessitait un dosage plus important, et des moyens de production en conséquence. Pour remédier à cela, FLOREY découvrit et utilisa aux États-Unis une nouvelle levure (*Penicillium Chrysogenum*) capable de produire deux cent fois plus de pénicilline que la souche de FLEMING. Dès 1941, les laboratoires Pfizer mirent à profit leur grande expérience de la fermentation en cuve, et inaugurèrent en 1944 la première usine de production de pénicilline.

FLEMING, FLOREY et CHAIN reçurent le prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 1945, pour « la découverte de la pénicilline et ses effets curatifs sur de nombreuses maladies infectieuses ». Bien que les sulfonamides, antibiotiques de synthèse dérivés de colorants, découverts dès 1932 par Gerhard DOMAGK, 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. Un exemple remarquable a été la découverte en 1943 par WAKSMAN de la streptomycine, premier antibiotique efficace contre la tuberculose, qui lui a valu le prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 1952.

### 1.2. Classification et modes d'actions

La classification actuelle des antibiotiques est basée sur leur mode d'action, associé à un site d'action (Tableau 1.1).<sup>6-8</sup> Les quatre principaux modes d'action sont l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne, de la membrane cytoplasmique, des protéines au sein du ribosome et des acides nucléiques (ADN ou

1. Waksman, S. A. ; Woodruff, H. B. *J. Bacteriol.* 1941, 42, 231–249.

2. Waksman, S. A. ; Tishler, M. *J. Biol. Chem.* 1942, 142, 519–528.

3. Waksman, S. A. *Mycologia* 1947, 39, 565–569.

4. Landsberg, H. *Isis* 1949, 40, 225–227.

5. Pierre, J. *Revue d'histoire de la pharmacie* 2002, 90, 523–524.

6. Projan, S. J. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2002, 2, 513–522.

7. Drews, J. *Science* 2000, 287, 1960–1964.

8. von Nussbaum, F. ; Brands, M. ; Hinzen, B. ; Weigand, S. ; Häbich, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 5072–5129.

ARN) (Figure 1.1). D'autres mécanismes d'action moins répandus ont également été identifiés, comme par exemple l'inhibition de la synthèse de l'acide folique. On peut noter que le mode d'action le plus souvent mis en œuvre est l'inhibition de la synthèse protéique par interaction avec le ribosome.

TABLEAU 1.1 – Classement des familles d'antibiotiques selon leur mécanisme d'action

Site d'action de l'antibiotique	Classe d'antibiotique	Origine	Première utilisation	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	Triméthoprim

La quasi-totalité des familles d'antibiotiques actuels a été découverte entre 1940 et 1960, période communément appelée « l'âge d'or des antibiotiques » (Figure 1.2). Depuis, seules quelques familles (diaminopyrimidines, phosphonates, quinolones, acides pseudomoniques, oxazolidinones et phospholipides) ont été mises à jour.

La découverte de ces nombreux antibiotiques a ainsi permis le traitement de maladies supposées « incurables » comme la tuberculose, la pneumonie, le choléra, la peste, le tétanos, la syphilis... Le milieu médical pensait même, au début des années 1970, que le « péril infectieux » était définitivement écarté. Face à ce succès en médecine humaine, certains ont préconisé l'usage des antibiotiques dans l'industrie agro-alimentaire, et ont alors découvert une propriété inattendue de *promoteur de croissance* chez différentes espèces animales.<sup>9-11</sup> L'utilisation d'antibiotiques pour traiter ou prévenir les maladies des cultures s'est aussi démocratisée, à travers l'épandage massif d'antibiotiques dans les champs. La surconsommation des antibiotiques, humaine ou animale, a ainsi répandu et continue de répandre dans l'environnement plusieurs milliers de tonnes d'antibiotiques chaque année.

9. Dibner, J. J. ; Richards, J. D. *Poult. Sci.* 2005, 84, 634–643.

10. Moore, P. R. ; Evenson, A. ; Luckey, T. D. *et al. J. Biol. Chem.* 1946, 165, 437–441.

11. Jukes, T. H. ; Stokstad, E. L. R. ; Tayloe, R. R. *et al. Arch. Biochem.* 1950, 26, 324–325.

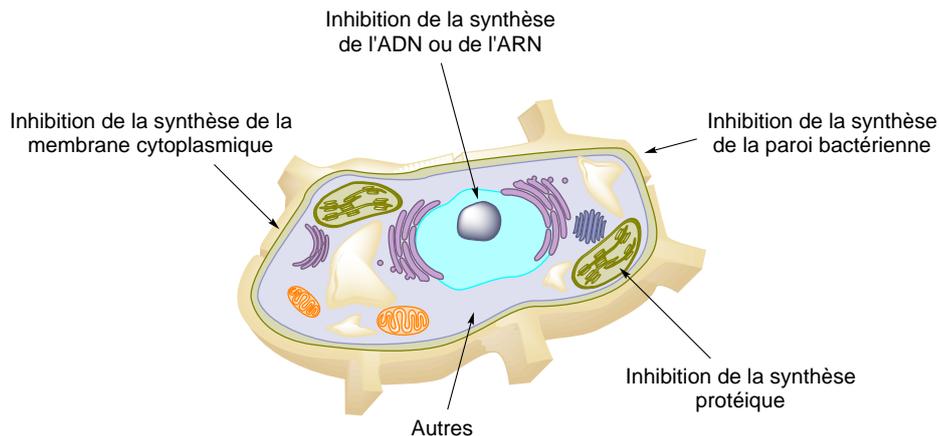


FIGURE I.1 – Principaux modes d'action des antibiotiques

### 1.3. Apparition du phénomène de résistance

Ces utilisations abusives ont largement contribué à un phénomène dénoncé dès les années 1980 par le monde médical, la *résistance des bactéries aux antibiotiques*.<sup>12,13</sup> En effet, le phénomène de « sélection naturelle », introduit par DARWIN, assure la survie des bactéries ou des champignons, et leur permet de défendre ou conquérir de nouveaux milieux. La présence accrue d'antibiotiques dans l'environnement exerce ainsi une *pression de sélection* sur les souches bactériennes, et provoque l'apparition croissante de souches résistantes et multi-résistantes à l'arsenal d'antibiotiques actuels. Un exemple frappant est celui de *Staphylococcus aureus* : moins d'un an après la découverte de la pénicilline G, il a manifesté des signes de résistance. Dix ans plus tard, la résistance aux  $\beta$ -lactames a entraîné le développement de la méthicilline. Les *S. aureus* résistants à la méthicilline (SARM) sont ensuite apparus, et en 1986 la vancomycine a été utilisée pour traiter ces infections. Depuis, certains SARM ont évolué vers des *S. aureus* résistants à la vancomycine (SARV), et la combinaison quinupristine/dalfopristine (Synercid<sup>®</sup>) puis le linezolid (Zyvox<sup>®</sup>) ont été approuvés comme nouvelles options thérapeutiques à la fin des années 1990.<sup>14</sup>

De nombreux mécanismes de défense ont désormais été identifiés. Ces résistances sont de deux types : la résistance naturelle (ou intrinsèque), et la résistance acquise.

La *résistance intrinsèque* est un caractère naturellement présent chez toutes les souches appartenant à une même espèce, et est détectée lors des premières études réalisées afin de déterminer l'activité d'un antibactérien. On en déduit alors le spectre d'action du composé testé. Il existe par exemple chez les bactéries à Gram négatif — par opposition aux bactéries à Gram positif (Figure 1.3) — une membrane externe, qui induit une résistance à plusieurs classes de molécules par un phénomène d'imperméabilisation.

La *résistance acquise* n'apparaît que chez quelques souches d'une espèce normalement sensible. Elle est due à une mutation, aléatoire ou par transfert depuis un autre micro-organisme. Ces mutations peuvent avoir deux origines distinctes. La première est une mutation chromosomique, qui peut être aléatoire ou naturellement présente dans le patrimoine génétique de la bactérie. Cette mutation peut être transmise à la descendance : il s'agit alors d'un transfert vertical. La seconde, beaucoup plus répandue, est issue d'un transfert horizontal de gènes, c'est-à-dire par acquisition d'une information génétique étrangère. Ce processus est rendu possible par la présence 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 ou d'un genre différents du leur, le plus souvent par simple contact. Ces transferts horizontaux assurent aux bactéries une grande diversité génétique, et expliquent la facilité avec laquelle les résistances sont acquises. Ces

12. Barker, K. F. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999, 48, 109–124.

13. Walsh, C. ; Wright, G. *Chem. Rev.* 2005, 105, 391–394.

14. Walsh, C. *Nat. Rev. Microbiol.* 2003, 1, 65–70.

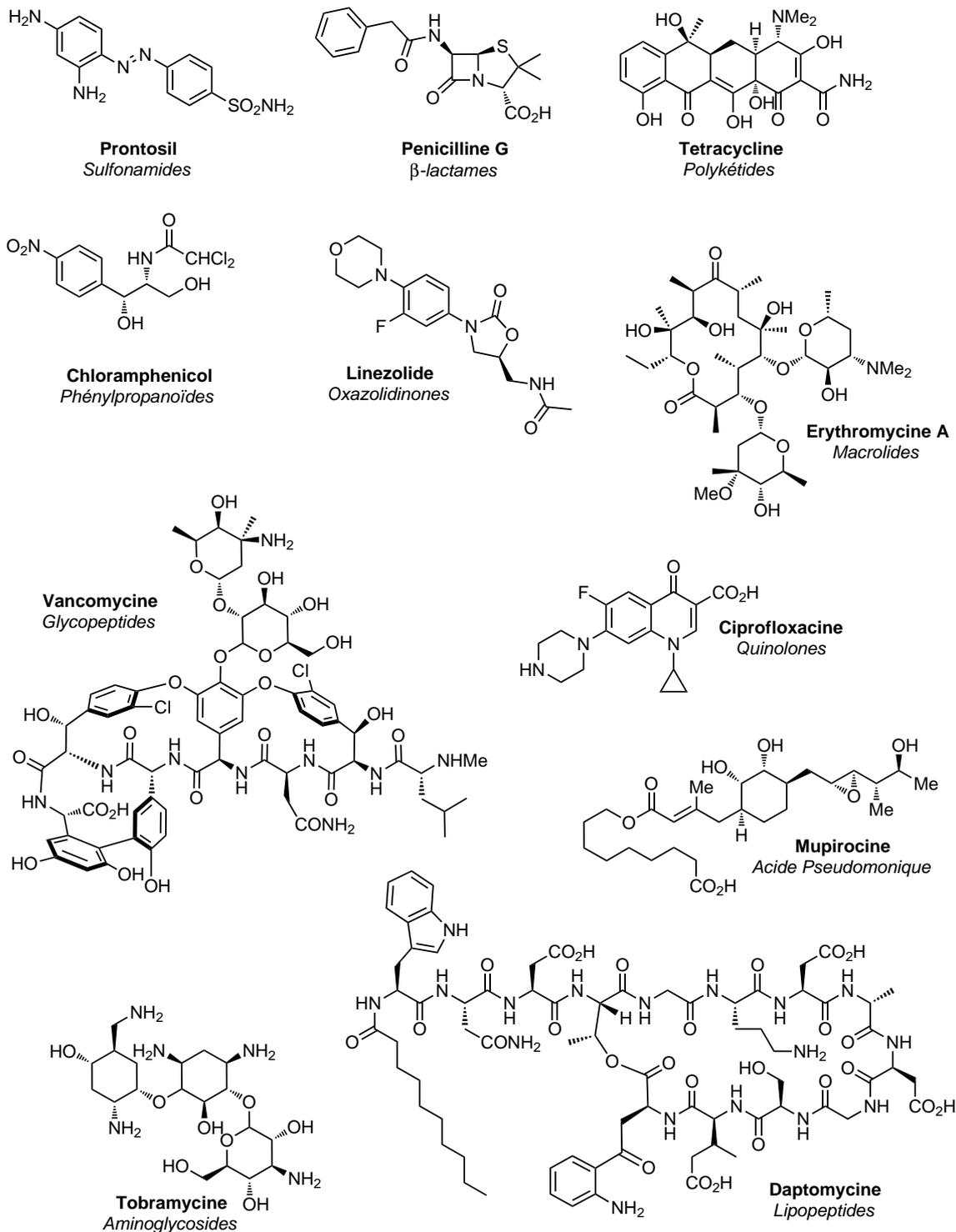


FIGURE 1.2 – Exemples de structure de certains antibiotiques

résistances peuvent ne concerner qu'un seul type d'antibiotiques, mais on recense depuis quelques années des souches bactériennes multi-résistantes capables de s'opposer à l'action d'antibiotiques de structures et de modes d'action très différents.<sup>15</sup>

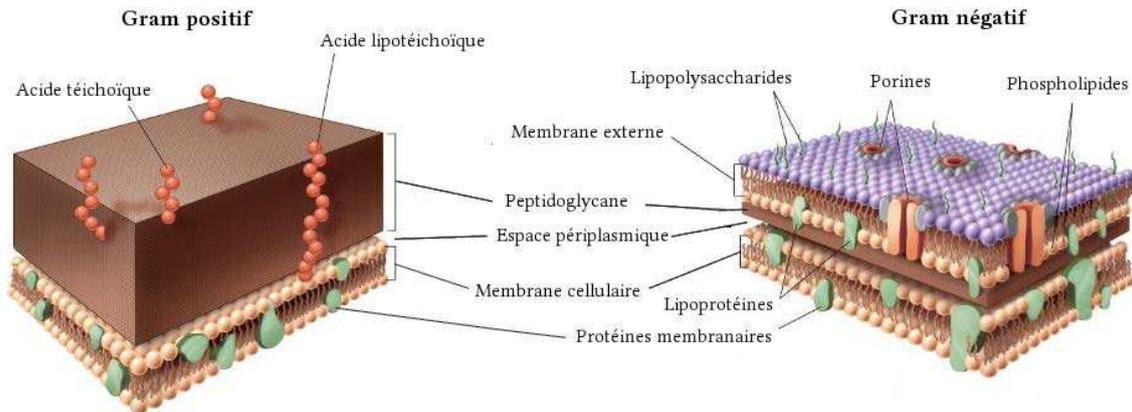


FIGURE 1.3 – Représentation schématique des parois bactériennes des bactéries à Gram positif et à Gram négatif

Chacun de ces mécanismes de résistance affecte une des trois conditions nécessaires à l'efficacité de l'antibiotique : (i) pénétrer dans la bactérie; (ii) garder son intégrité structurale (ne pas subir de modifications ou être détruit); (iii) interagir avec sa cible pour induire une activité antibiotique.

Afin d'éviter la pénétration de l'antibiotique, ou de limiter sa présence dans le cytoplasme, les bactéries disposent de deux outils distincts, pouvant être complémentaires. Tout d'abord l'imperméabilisation de la paroi bactérienne, qui est un phénomène naturellement présent chez les bactéries à Gram négatif, dû à la présence d'une membrane externe principalement constituée de lipopolysaccharides et de lipoprotéines (Figure 1.3). Ce type de membrane, relativement étanche aux substances externes, comporte néanmoins des systèmes de transport, appelés *porines*. Ces porines sont en fait des protéines trans-membranaires qui permettent des échanges moléculaires entre la bactérie et le milieu extérieur, principalement pour acheminer les nutriments, sels minéraux ou les petites molécules organiques, ou pour détoxifier le cytoplasme. L'altération du nombre ou de la taille de ces porines peut entraîner une résistance à certaines classes d'antibiotiques. Chez les bactéries à Gram positif, il n'existe pas de membrane externe, la paroi bactérienne étant principalement constituée du peptidoglycane relativement perméable aux antibiotiques. Le second outil mis à leur disposition est l'utilisation des pompes d'efflux, qui est cette fois-ci possible pour tous les types de bactéries. Les pompes d'efflux<sup>16</sup> sont des protéines trans-membranaires qui permettent le transport de certaines molécules (toxines, pesticides, métaux lourds...) vers l'extérieur de la bactérie, diminuant ainsi la concentration intracellulaire de l'antibiotique. Ces deux phénomènes, utilisés séparément ou de façon combinée, ont pour effet une augmentation de la concentration maximale inhibitrice (CMI) de l'antibiotique utilisé, et entraînent la résistance à celui-ci.

Le deuxième mécanisme de résistance, le plus connu et étudié à ce jour, est la production d'enzymes capables de modifier ou de métaboliser l'antibiotique. L'exemple le plus commun est certainement celui des  $\beta$ -lactamases, dont plus de 200 types ont été décrits.<sup>12</sup> Ces enzymes ont la capacité d'hydrolyser le cycle  $\beta$ -lactame commun aux pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes et monobactames, inhibant ainsi son activité. Il est intéressant de noter que les  $\beta$ -lactamases agissent différemment chez les bactéries à Gram positif et à Gram négatif. En effet, les enzymes sécrétées par les bactéries à Gram positif sont diffusées hors de la cellule, et donc diluées dans le milieu extracellulaire, tandis que celles produites par les bactéries à Gram négatif agissent dans l'espace périplasmique. Cette différence explique le rôle clé de ces enzymes pour les bactéries à Gram négatif; les  $\beta$ -lactamases ne sont pas diffusées à l'extérieur de la cellule,

15. Walsh, F. M. ; Amyes, S. G. B. *Curr. Opin. Microbiol.* 2004, 7, 439–444.

16. Cattoir, V. *Pathol. Biol.* 2004, 52, 607–616.

---

ce qui permet d'augmenter le degré de résistance — particulièrement s'il est couplé à un autre phénomène de résistance tel que les pompes d'efflux. D'autres familles d'antibiotiques peuvent être inhibées, comme les aminoglycosides,<sup>17-19</sup> par des phénomènes de phosphorylation, d'acétylation, d'esterification ou bien d'adénylation. La production d'enzymes peut se faire de façon continue pour maintenir une concentration constante, ou bien être induite par la présence de l'antibiotique. Ces derniers ont alors différents degrés de sensibilité et d'induction face à l'enzyme. Un antibiotique qui induit une faible production de l'enzyme, mais qui y est très sensible, n'aura que très peu ou pas d'activité, tandis qu'un antibiotique qui possède un fort pouvoir d'induction mais qui est stable vis-à-vis de l'hydrolyse conservera son activité.

Le dernier mécanisme de défense consiste à altérer l'interaction de l'enzyme avec sa cible. Trois modes de défense peuvent être mis en œuvre par la bactérie pour atteindre cet objectif. Le premier consiste à surexprimer la cible de l'antibiotique, ou les enzymes sensées l'inhiber. Cela peut être le cas des  $\beta$ -lactamases lorsque l'antibiotique utilisé est en combinaison avec un inhibiteur<sup>20</sup> : l'Augmentin<sup>®</sup> par exemple, est constitué d'un mélange d'amoxicilline ( $\beta$ -lactame) et d'acide clavulanique (inhibiteur de  $\beta$ -lactamase). Le deuxième mode d'action permet la production d'un analogue de la cible de l'antibiotique : il joue le même rôle que la cible initiale, mais à une affinité réduite (ou nulle) vis-à-vis de l'antibiotique. Enfin, le dernier mécanisme consiste à altérer la structure de la cible pour modifier son affinité avec l'antibiotique. Cette modification peut être mineure, comme dans le cas des colonies résistantes à l'érythromycine : ces dernières ont développé une mutation qui leur permet de méthyle spécifiquement un résidu adénine dans le ribosome, sans affecter la synthèse protéique mais en limitant l'affinité du ribosome avec l'antibiotique. Cette modification est d'ailleurs naturellement présente comme moyen d'auto-défense chez les micro-organismes produisant l'érythromycine. Il existe aussi des modifications plus importantes, telles que celles observées chez les *Enterococci* résistants à la vancomycine (ERV). Il a en effet été démontré que cette résistance était induite par la mutation de 5 gènes codant la synthèse du peptidoglycane constituant la paroi bactérienne.<sup>21-23</sup> La vancomycine se lie normalement à la chaîne terminale D-Alanine-D-Alanine du peptidoglycane, inhibant ainsi la transglycosylation et la transpeptidation nécessaires à sa polymérisation ; sans elle, l'intégrité structurelle de la paroi cellulaire n'est plus assurée. Les mutations permettent alors de reprogrammer la séquence terminale normale du peptidoglycane en D-Alanine-D-Lactate, ce qui n'a aucune conséquence sur l'efficacité de la transglycosylation et de la transpeptidation, mais entraîne une baisse d'un facteur 1000 de l'affinité de ce segment avec la vancomycine.

#### 1.4. Lutte contre les résistances

Ces mécanismes de résistance et leurs conséquences sont connus depuis de nombreuses années, et la réponse des industries pharmaceutiques a été la production de nombreux analogues structuraux. Ces modifications, conduisant aux antibiotiques de première, deuxième ou troisième génération constituent une réelle avancée technologique. Par exemple, les céphalosporines de deuxième et troisième génération possèdent une activité vis-à-vis des souches résistantes aux céphalosporines de première génération. Actuellement, les structures les plus étudiées sont les  $\beta$ -lactames et les fluoroquinolones.<sup>24</sup> De plus, la compréhension actuelle des mécanismes de résistance et de leurs origines permet de cibler plus précisément les améliorations pouvant être apportées. Il est aussi intéressant de revisiter les structures préalablement éliminées (nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, etc.) pour espérer retrouver une activité intéressante. Ce fut par

---

17. Shaw, K. J. ; Rather, P. N. ; Hare, R. S. ; Miller, G. H. *Microbiol. Rev.* 1993, 138–163.

18. Wright, G. D. *Curr. Opin. Microbiol.* 1999, 2, 499–503.

19. Serpersu, E. H. ; Özen, C. ; Wright, E. *Methods Mol. Med.* 2008, 142, 261–271.

20. Martinez, J. L. ; Vicente, M. F. ; Delgado-Iribarren, A. ; Perez-Diaz, J. C. ; Baquero, F. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989, 33, 595.

21. Bugg, T. D. H. ; Wright, G. D. ; Dutka-Malen, S. *et al. Biochemistry* 1991, 30, 10408–10415.

22. Arthur, M. ; Courvalin, P. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993, 37, 1563–1571.

23. Walsh, C. T. ; Fisher, S. L. ; Park, I.-S. ; Prahald, M. ; Wu, Z. *Chem. Biol.* 1996, 3, 21–28.

24. Wright, G. D. *Chem. Biol.* 2012, 19, 3–10.

exemple le cas pour la daptomycine, abandonnée pour des raisons de toxicité mais remise au goût du jour en changeant son dosage, pour traiter les infections dues à des bactéries à Gram positif.<sup>25</sup>

L'apparition de souches résistantes et multirésistantes aux antibiotiques actuels, principalement en milieu hospitalier, est aujourd'hui un problème de santé publique majeur. En effet, 400 000 infections dues à des souches multirésistantes ont été recensées en Europe en 2007, dont 25 000 auraient entraîné la mort.<sup>25,26</sup> Malgré ce constat, les plupart des grandes compagnies ont réduit, sous-traité voire totalement stoppé leur programme de recherche concernant le traitement des maladies infectieuses d'origine bactérienne.<sup>27</sup> À titre d'exemple, sur les 550 médicaments en cours de développement en 2005, seuls six étaient des antibiotiques.<sup>28</sup>

Ce désintérêt marqué est en partie dû à l'augmentation du temps nécessaire à la mise sur le marché d'un nouvel antibiotique. On estime qu'un candidat médicament ayant prouvé son efficacité en tests cliniques phase II nécessite encore 6 à 8 ans de développement avant de recevoir son autorisation de mise sur le marché.<sup>29</sup> En conséquence, le coût des phases cliniques a lui aussi augmenté, et le retour sur investissement a beaucoup chuté ces dernières années. Les grandes compagnies pharmaceutiques ont donc recentré leurs efforts sur la recherche de traitements régulant le rythme cardiaque par exemple, plutôt que sur les maladies infectieuses, qui représentent tout de même la troisième cause de décès dans le monde en 2008 d'après l'OMS.<sup>30</sup> En effet, les antibiotiques sont en général prescrits pour des durées très courtes, et les médecins sont incités à ne fournir les antibiotiques les plus récents qu'en dernier recours, afin de préserver leur efficacité à long terme. Une grande partie de l'effort industriel de recherche ces dernières années est donc assumé par des sociétés de biotechnologies,<sup>31</sup> mais celles-ci restent centrées sur des cibles très spécifiques et nécessitent souvent un appui financier de la part des plus grandes compagnies afin de réaliser les tests cliniques.

Une approche plus récente consiste à raisonner et diminuer la consommation d'antibiotiques. En effet, la notion de « médicament miracle » subsiste encore dans de nombreux pays, émergents comme industrialisés, et la prescription d'antibiotiques est aux yeux de beaucoup nécessaire pour toute pathologie infectieuse. Le mauvais suivi médical (doses inférieures à la dose prescrite, arrêt précoce du traitement, etc.) accentue aussi l'apparition de souches résistantes, tout comme l'utilisation excessive des antibiotiques dans l'industrie agroalimentaire, comme promoteurs de croissance ou en traitement préventif par exemple.

Le phénomène de résistance accrue aux antibiotiques est aujourd'hui omniprésent. Bien que ce soit une conséquence inévitable de l'antibiothérapie, l'utilisation abusive d'antibiotiques a encouragé et accéléré l'apparition de souches multi-résistantes. Cependant, nous avons pu constater qu'à l'heure actuelle plusieurs solutions étaient envisagées pour limiter l'apparition de ces souches multi-résistantes et pour favoriser la réimplantation de souches plus sensibles à l'arsenal d'antibiotiques actuels.<sup>25</sup> Bien qu'il y ait actuellement peu de nouveaux antibiotiques montrant une activité intéressante sur les souches multirésistantes, les efforts de ces vingt dernières années concernant la recherche d'antibiotiques efficaces contre les SARM (Gram positif) commencent à porter leurs fruits, et nous laissent espérer la découverte d'antibiotiques efficaces contre les bactéries à Gram négatif. Dans ce contexte, d'autres familles de composés sont actuellement étudiées, dont les *thiopeptides antibiotiques* qui suscitent actuellement un fort regain d'intérêt.

25. Bush, K. ; Courvalin, P. ; Dantas, G. *et al. Nat. Rev. Microbiol.* 2011, 9, 894–896.

26. Spellberg, B. ; Powers, J. H. ; Brass, E. P. ; Miller, L. G. ; Edwards, J. E. *Clin. Infect. Dis.* 2004, 38, 1279–1286.

27. Projan, S. J. *Curr. Opin. Microbiol.* 2003, 6, 427–430.

28. Overbye, K. M. ; Barrett, J. F. *Drug Discovery Today* 2005, 10, 45–52.

29. Projan, S. J. ; Bradford, P. A. *Curr. Opin. Microbiol.* 2007, 10, 441–446.

30. « Principales causes de décès dans le monde, Aide-mémoire N°310 », (visité le 27/06/2012).

31. Barrett, J. F. *Curr. Opin. Microbiol.* 2005, 8, 498–503.

## 2. Les Thiopeptides antibiotiques

### 2.1. Origines et structures

Les thiopeptides antibiotiques<sup>32,33</sup> sont des métabolites secondaires produits par des bactéries à l'ordre des Actinomycètes, le plus souvent au genre *Streptomyces*. Le premier représentant de cette famille, la micrococcine, a été isolé à Oxford en 1948 à partir d'une souche de champignon *Micrococcus*.<sup>34</sup> On recense à l'heure actuelle près de 90 molécules réparties en 32 familles, les plus anciennes étant les micrococcines ou le thiostrepton, isolé en 1954 d'une souche de *Streptomyces aureus*, et parmi les plus récentes les philipimycines ou les thiomuracines, isolées respectivement par les laboratoires Merck<sup>35</sup> et Novartis<sup>36</sup>. D'un point de vue structural, ces molécules appartiennent à la famille des cyclopeptides azoliques : des transformations enzymatiques ont ainsi conduit à la condensation de certaines unités sérine, thréonine ou cystéine avec la fonction amide suivante, formant alors des cycles oxazol(in)e ou thiazol(in)e. La particularité des thiopeptides antibiotiques est due à la présence d'une structure hétérocyclique centrale complexe, appelée *cœur hétérocyclique*, résultant de l'interruption de la chaîne peptidique modifiée. À ce jour, ces cœurs hétérocycliques sont pour la plupart composés d'un noyau central pyridinique à divers degrés d'oxydation, tri ou tétra-substitué par des noyaux oxazoles ou thiazoles et/ou des fonctions hydroxyles ou amides plus ou moins complexes (Figure 1.4). Cette caractéristique particulière a permis aux équipes de HENSENS<sup>37</sup> puis de BAGLEY<sup>32</sup> de proposer un classement de ces différentes familles, parfois isolées du même organisme, selon le degré d'oxydation du cœur hétérocyclique. Les 32 familles existantes ont ainsi été réparties en 5 séries, de la série *a* ayant pour cœur une pipéridine à la série *e* comportant une pyridine tétra-substituée (Tableau 1.2).

La série *d*, qui fait l'objet de notre étude, est celle comportant le plus grand nombre de représentants. Au sein de cette série, les chaînes peptidiques modifiées sont connectées à un cœur pyridinique tri-substitué en position C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> et C<sub>6</sub>. Au vu du nombre important de représentants de la série *d*, un classement en 4 sous-séries distinctes, basé sur les analogies structurelles des diverses familles, est proposé dans la Figure 1.5

### 2.2. Biosynthèse des thiopeptides antibiotiques

Comme nous l'avons vu précédemment, les bactéries peuvent développer de nombreux mécanismes de résistance aux antibiotiques grâce à leur grande capacité d'adaptation. Les micro-organismes producteurs d'antibiotiques ont bien entendu développé des mécanismes de résistance, nécessaire à leur propre survie. La compréhension détaillée de la biosynthèse des antibiotiques et la découverte de son origine génétique pourraient ainsi permettre la prédiction de nouveaux modes de résistance, avant même leur apparition.

De nombreux travaux ont porté sur l'étude de la biosynthèse des thiopeptides antibiotiques, prouvant ainsi que l'intégralité de leurs composants avait pour origine des acides aminés, que ce soit les chaînes latérales peptidiques ou les cœurs hétérocycliques. Plusieurs techniques ont été employées pour étayer cette hypothèse, notamment des expériences d'incorporation d'acides-aminés marqués (<sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H) à des cultures de bactéries productrices de thiopeptides antibiotiques.<sup>38-44</sup> Outre le fait de mettre à jour les différents chemins bio-synthétiques mis en œuvre pour la synthèse de ces molécules complexes, ces études

32. Bagley, M. C. ; Dale, J. W. ; Merritt, E. A. ; Xiong, X. *Chem. Rev.* 2005, 105, 685–714.

33. Hughes, R. A. ; Moody, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 7930–7954.

34. Su, T. L. *Br. J. Exp. Pathol.* 1948, 29, 473–481.

35. Zhang, C. ; Occi, J. ; Masurekar, P. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 12102–12110.

36. Morris, R. P. ; Leeds, J. A. ; Naegeli, H. U. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 5946–5955.

37. Hensens, O. D. ; Albers-Schönberg, G. *Tetrahedron Lett.* 1978, 19, 3649–3652.

38. Favret, M. E. ; Paschal, J. W. ; Elzey, T. K. ; Boeck, L. D. *J. Antibiot.* 1992, 45, 1499–1511.

39. Mocek, U. ; Knaggs, A. R. ; Tsuchiya, R. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 7557–7568.

40. Mocek, U. ; Zeng, Z. ; O'Hagan, D. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 7992–8001.

41. Lau, R. C. M. ; Rinehart, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 7606–7610.

42. Fate, G. D. ; Benner, C. P. ; Grode, S. H. ; Gilbertson, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 11363–11368.

43. De Pietro, M. T. ; Marazzi, A. ; Sosio, M. ; Donadio, S. ; Lancini, G. *J. Antibiot.* 2008, 54, 1066–1071.

44. Singh, S. B. ; Herath, K. ; Yu, N. X. ; Walker, A. A. ; Connors, N. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 6265–6268.

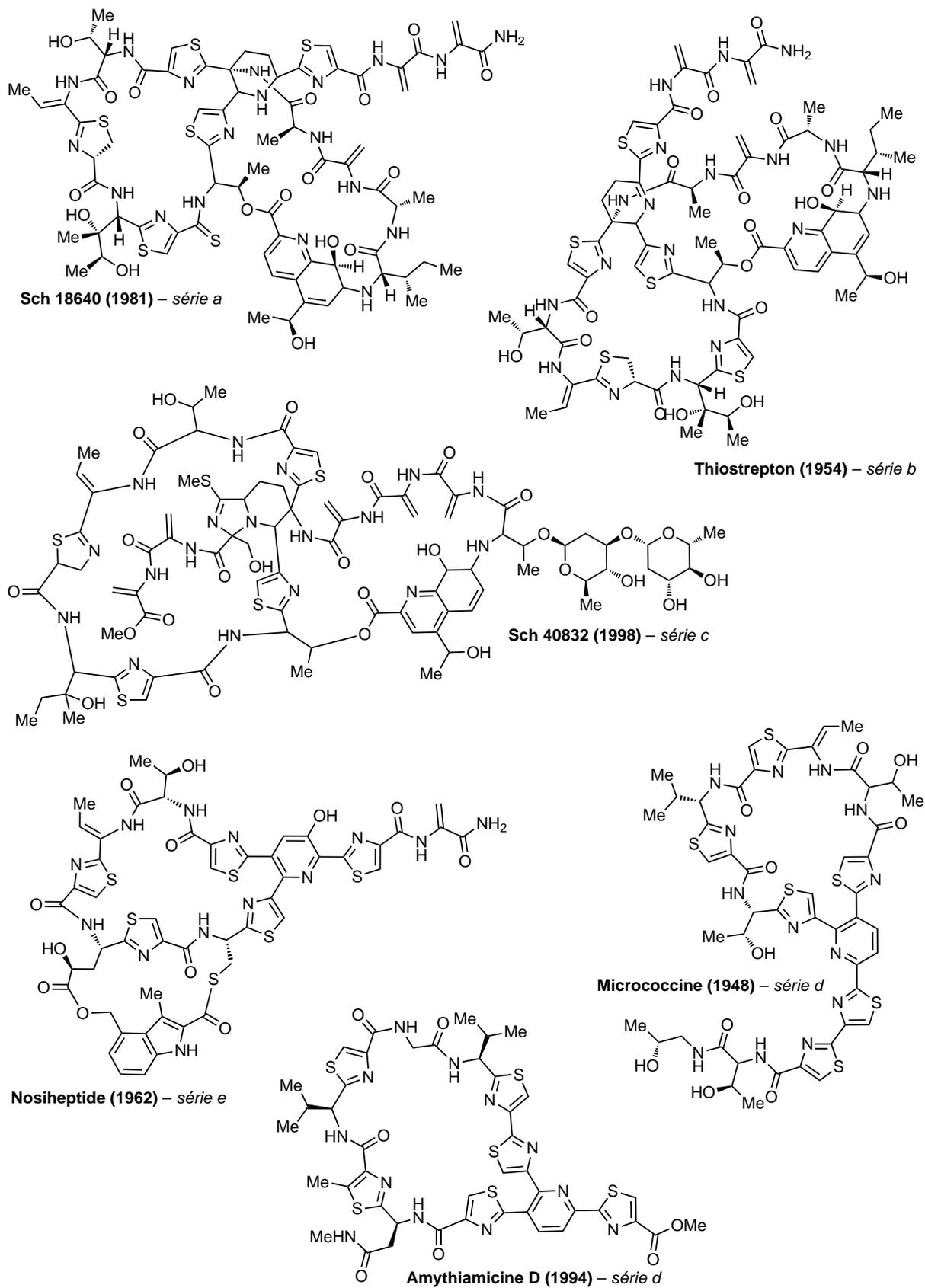
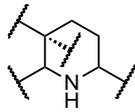
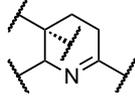
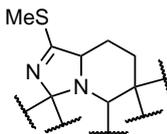
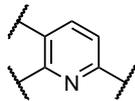
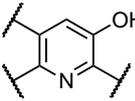
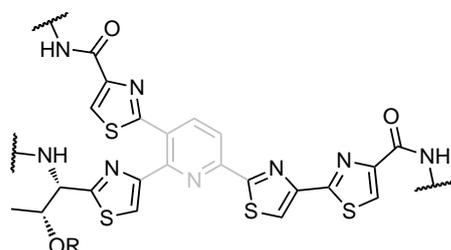


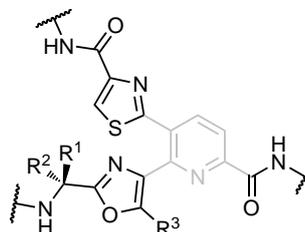
FIGURE 1.4 – Exemples de structures de thiopeptides antibiotiques

TABLEAU 1.2 – Classement des thiopeptides antibiotiques selon le degré d'oxydation du cœur hétérocyclique

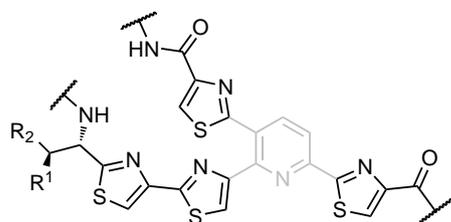
Série a		Sch18640, Thiopeptides a
Série b		Thiostrepton, Siomycines, Thiopeptides b
Série c		Sch40832
Série d		A10255, Amythiamicines, Berninamycines, Cyclothiazomycines, GE2270, GE37468, Geninthiocines, Methylsulfomycines, Micrococcines, Promoinducines, Promothiocines, QN3323, Radamycines, Sulfomycines, Thioactines, Thiocillines, Thiomuracines, Thiotipines, Thioxamycines, YM-266183, YM-266184, TP-1161
Série e		Glycothiohexide α, MJ347-81F4, Nocathiacines, Nosiheptide, Philipimycines, S-54832



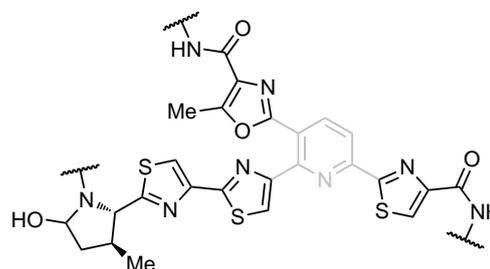
(a) Série  $d_1$  :  $R = H$  : micrococcines, thiocillines I, YM-266183, QN3323 (A, B);  $R = CH_3$  : thiocillines (II, III), YM-266184, QN3323 Y<sup>1</sup>



(b) Série  $d_2$  :  $R^1, R^2 = CH_2 (\pi)$ ,  $R^3 = H$  : berninamycines (A, B, C, D), sulfomycines (I, II, III), A10255 (B, E, G, J), genithiocine, promoinducine, thiotipine, thioactine, thioxamycine, TP-1161;  $R^1, R^2 = CH_2 (\pi)$ ,  $R^3 = CH_3$  : méthylesulfomycine, radamycine;  $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = CH_3$  : promothiocines (A, B)



(c) Série  $d_3$  :  $R^1 = R^2 = CH_3$  : Amythiamicines (A, B, C, D);  $R^1 = OH$ ,  $R^2 = Ph$  : GE2270 (A, B1, B2, C1, C2a, C2b, D1, D2, E, T);  $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = chaîne latérale oxygénée complexe$  : Thiomuracines (A, B, C, D, E, F, G, H, I)



(d) Série  $d_4$  (GE37468A)

FIGURE 1.5 – Structures des cœurs des thiopeptides de la série d

ont aussi permis la validation d'hypothèses stéréochimiques et la confirmation de l'identité structurale de certains thiopeptides, suggérant parfois des stratégies de synthèse biomimétiques. Il a été montré que la sérine était l'acide aminé central pour la synthèse des thiopeptides antibiotiques : en effet, chez les bactéries, la cystéine est obtenue à partir de la sérine par acétylation du groupement hydroxyle à l'aide du co-facteur acétyl-coenzyme A, suivie de la substitution du groupement acétate par un ion sulfure.

Ces deux acides-aminés fondamentaux — sérine et cystéine — sont par la suite impliqués dans la biosynthèse des unités oxazole et thiazole (Schéma 1.1). La condensation du thiol de la cystéine ou de l'alcool de

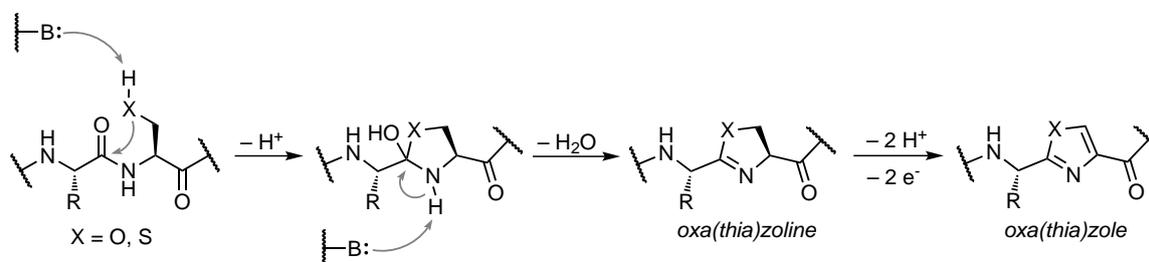


SCHÉMA 1.1 – Biosynthèse des unités oxazoles et thiazoles

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 oxazoline ou thiazoline. Une étape supplémentaire d'oxydation peut alors conduire aux unités thiazoles ou oxazoles.

Les résidus déhydro-alanines souvent observés dans les thiopeptides antibiotiques, et nécessaires à la formation de l'hétérocycle central, résultent de l'élimination d'une molécule d'eau de la sérine (Schéma 1.2). Une étape de réduction de la double liaison est parfois observée, permettant la formation d'un résidu alanine.

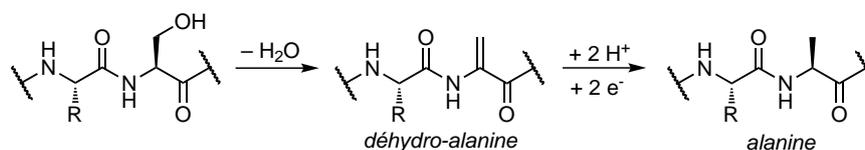


SCHÉMA 1.2 – Biosynthèse des résidus déhydro-alanines

Enfin, le cœur hétérocyclique provient de la condensation de deux résidus déhydro-alanines selon un processus complexe, souvent représenté comme une cycloaddition (Schéma 1.3). Ce mécanisme a été proposé dès 1978 par BYCROFT et GOWLAND lors de la détermination des structures des micrococines P1 et P2.<sup>45</sup> Suite à cette première étape, l'élimination d'une molécule d'eau conduit à une 3-amino-3,4-dihydropyridine qui constitue un précurseur commun à l'ensemble des cœurs des séries *a*, *b*, *d* et *e*. L'accès aux cœurs de la série *b* est rendu possible par une première réduction de ce précurseur, tandis qu'une deuxième réduction permet d'obtenir les cœurs de la série *a*. À l'inverse, l'élimination du groupement amino permet la formation de la pyridine caractéristique des cœurs de la série *d*, et une étape supplémentaire d'hydroxylation de la pyridine en C<sub>5</sub> conduit aux cœurs de la série *e* (Schéma 1.3).

On sait aujourd'hui que les acides-aminés sont les seuls éléments structuraux des thiopeptides antibiotiques, mais l'élucidation de la biosynthèse de ces molécules n'est que très récente.<sup>46,47</sup> Généralement, la biosynthèse de produits naturels complexes s'effectue chez les bactéries selon deux voies principales : la première voie repose sur la synthèse d'un précurseur peptidique linéaire par traduction d'un brin d'ARN-*m* au sein du ribosome, suivie de modifications enzymatiques post-traductionnelles. La seconde voie repose quant à elle sur l'action de synthétases ou de *non-ribosomal peptide synthetases* (NRPS), qui sont des

45. Bycroft, B. W.; Gowland, M. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1978, 256–258.

46. Arndt, H.-D.; Schoof, S.; Lu, J.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 6770–6773.

47. Walsh, C. T.; Malcolmson, S. J.; Young, T. S. *ACS Chem. Biol.* 2012, 7, 429–442.

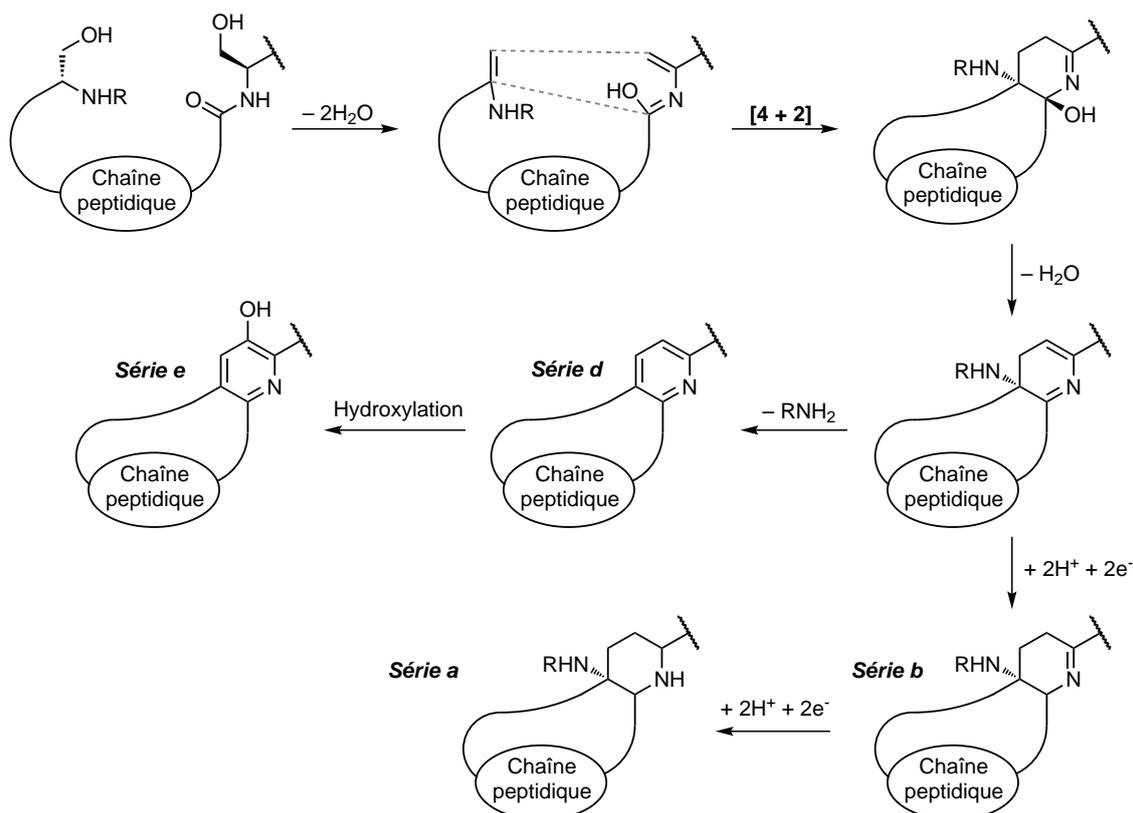


SCHÉMA 1.3 – Biosynthèse des cœurs hétérocycliques des thiopeptides des séries *a*, *b*, *d* et *e*

complexes enzymatiques capables de synthétiser de façon autonome des produits naturels peptidiques. Les composés issus de cette seconde voie sont souvent d'une plus grande complexité structurale que ceux issus de la voie classique, mais les résultats récents concernant les thiopeptides antibiotiques sont un contre-exemple éloquent. En effet, contrairement à ce qui était précédemment envisagé,<sup>39</sup> quatre équipes de recherche ont montré de façon quasi simultanée que les thiopeptides antibiotiques provenaient uniquement de peptides linéaires encodés génétiquement, subissant après leur transcription ribosomale un grand nombre de modifications post-traductionnelles.<sup>36,48–50</sup>

### 2.3. Propriétés biologiques

La majorité des thiopeptides antibiotiques possède une forte activité contre les bactéries à Gram positif, et même parfois une activité anticancéreuse<sup>51</sup> ou antiparasitaire, comme par exemple contre *Plasmodium falciparum*, parasite responsable de la malaria.<sup>52</sup> L'activité antibiotique de ces macromolécules est basée sur l'inhibition de la synthèse protéique, et bien que leurs structures soient similaires, les thiopeptides antibiotiques opèrent selon deux mécanismes d'action distincts (Figure 1.6). Le site d'action de certains antibiotiques, tels que la micrococcine ou le thiostrepton, est localisé au sein de la sous-unité 50S du ribosome, constituée des ARN ribosomiaux 5S et 23S, et de 34 protéines ribosomales, dont les protéines L10, L11 et L12. Ces thiopeptides ont la propriété de dénaturer la sous-unité 50S en s'intercalant spécifiquement entre l'ARN-*r* 23S et la protéine de jonction L11, la rendant ainsi inopérante pour effectuer la translocation

48. Wieland Brown, L. C.; Acker, M. G.; Clardy, J.; Walsh, C. T.; Fischbach, M. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2009**, *106*, 2549–2553.

49. Kelly, W. L.; Pan, L.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4327–4334.

50. Liao, R.; Duan, L.; Lei, C. *et al. Chem. Biol.* **2009**, *16*, 141–147.

51. Kim, J. PCT Int. Appl. WO 2002066046, 2002.

52. Rogers, M. J.; Cundliffe, E.; McCutchan, T. F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 715–716.

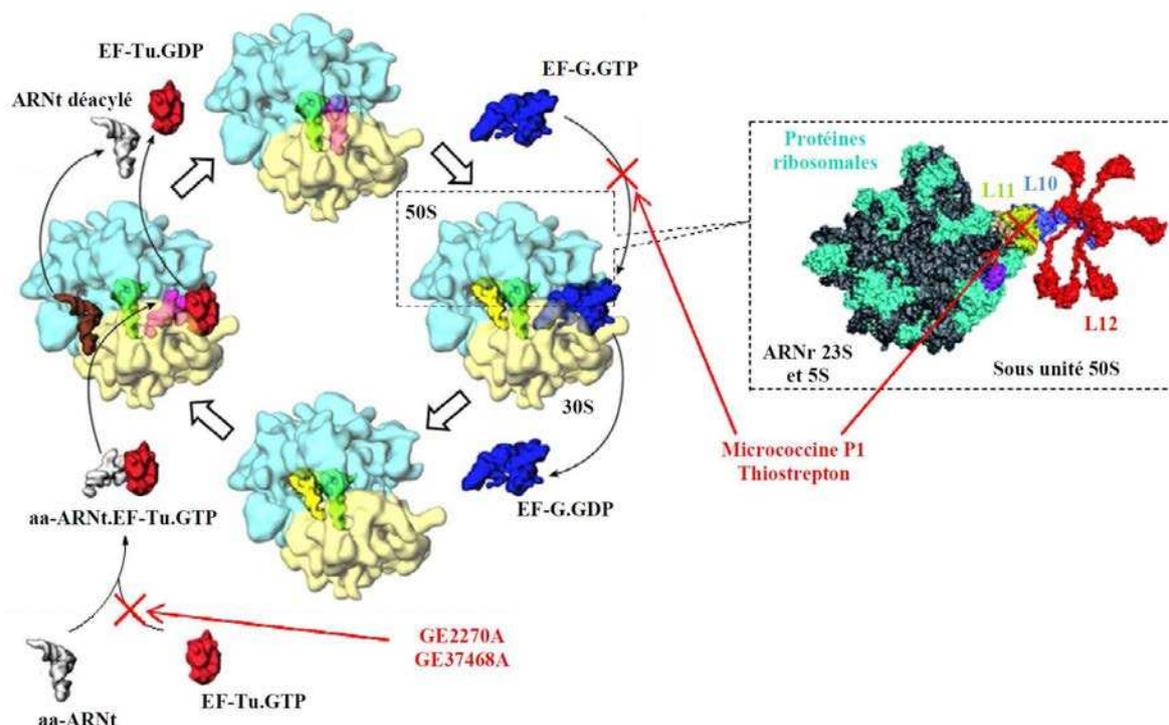


FIGURE 1.6 – Représentation de la synthèse protéique bactérienne et principaux modes d'action connus des thiopeptides antibiotiques

opérée par le facteur d'élongation G (EF-G).<sup>53-56</sup> Le second site d'action des thiopeptides antibiotiques, comme le GE37468A et le GE2270A, est tout à fait différent. En effet, ces thiopeptides ont la capacité de provoquer l'interruption — ou le ralentissement — du processus complexe d'élongation lors de la synthèse protéique bactérienne. En se liant au facteur d'élongation Tu (EF-TU), ils empêchent l'interaction de celui-ci avec le complexe acide-aminé-ARN-*t* qui permet la fixation de l'acide aminé au sein du ribosome, nécessaire à l'élongation de la chaîne peptidique.<sup>57,58</sup> Ces mécanismes d'action, qui n'ont encore jamais été exploités en thérapie antibiotique humaine, confèrent aux thiopeptides une forte activité antibiotique contre certaines souches (multi)résistantes tels que les SARM et les ERV.

Ainsi, bien qu'étant connus depuis plus de 60 ans, les thiopeptides antibiotiques 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. En effet, la mise en œuvre de deux mécanismes d'actions originaux encore inexploités en thérapie antibiotique humaine, et leur faible capacité à sélectionner les bactéries résistantes les rend particulièrement intéressants, et ils sont en bonne place sur la liste des futurs antibiotiques.<sup>59</sup>

Cependant, leur très faible solubilité en milieu physiologique est un problème récurrent dans cette classe de molécule, ce qui freine leur développement pharmacologique. Par exemple, malgré des premiers résultats très encourageants, le thiostrepton n'a pas atteint le stade des phases cliniques car des bactéries résistantes sont apparues avant même d'atteindre une dose thérapeutique. C'est pourquoi de nombreux efforts sont actuellement axés sur l'amélioration des propriétés physicochimiques et pharmacologiques de ces molécules, selon trois approches complémentaires.

La première repose sur la découverte et l'isolation de nouveaux thiopeptides antibiotiques à partir

53. Porse, B. T.; Leviev, I.; Mankin, A. S.; Garrett, R. A. *J. Mol. Biol.* 1998, 276, 391–404.

54. Porse, B. T.; Cundliffe, E.; Garrett, R. A. *J. Mol. Biol.* 1999, 287, 33–45.

55. Lentzen, G.; Klinck, R.; Matassova, N.; Aboul-ela, F.; Murchie, A. I. *Chem. Biol.* 2003, 10, 769–778.

56. Harms, J. M.; Wilson, D. N.; Schluenzen, F. *et al. Mol. Cell* 2008, 30, 26–38.

57. Anborgh, P. H.; Parmeggiani, A. *EMBO J.* 1991, 10, 779–784.

58. Heffron, S. E.; Jurnak, F. *Biochemistry* 2000, 39, 37–45.

59. Butler, M. S.; Buss, A. D. *Biochem. Pharmacol.* 2006, 71, 919–929.

d'organismes producteurs. Cette approche a récemment conduit à l'isolation des nocathiacines,<sup>60–63</sup> des philipimycines,<sup>35</sup> des thiomuracines<sup>36</sup> ou encore du TP-1161.<sup>64</sup> Certains de ces composés possèdent d'ailleurs des propriétés physicochimiques accrues grâce à la présence d'une partie glycosidique ou aminoglycosidique.

Parallèlement à ces recherches, des travaux d'hémisynthèse ont été entrepris pour introduire des groupements polaires, ioniques ou partiellement ionisable. Par exemple, une étude de relation structure–activité a été récemment menée sur des analogues du GE2270A par les équipes de LAMARCHE et LEEDS : la chaîne latérale de ce dernier a été clivée de façon totalement sélective, puis des chaînes hydrosolubles de longueurs variées ont été introduites (Schéma 1.4).<sup>65,66</sup> Deux candidats potentiels possédant une activité *in vitro* prometteuse ont ainsi été retenus, puis évalués *in vivo*. La présence d'une fonction acide carboxylique a permis d'une part de faciliter la formulation de ces composés, et d'autre part d'augmenter de façon significative leur solubilité en milieu physiologique. Ils ont ainsi montré une activité *in vivo* et *in vitro* excellente sur de nombreux pathogènes à Gram positif ( $\gamma$  compris les SARM et les ERV), et sur les plus de 200 souches bactériennes testées, aucun développement de résistance n'a été observé.<sup>67</sup> Il est aussi important de noter qu'aucune résistance croisée avec d'autres classes d'antibiotiques n'a été relevée au cours de cette étude, ce qui en fait des candidats très sérieux pour de futurs tests cliniques. La poursuite de ces travaux a finalement permis de synthétiser un analogue comportant deux fonctions acide carboxylique, lui conférant une solubilité aqueuse de 12 mg/mL à pH physiologique, bien plus importante que le GE2270A (<0,001 mg/mL). Ce composé est actuellement en test clinique pour le traitement des infections dues au *Clostridium Difficile*.<sup>68</sup> Une stratégie similaire a également été évaluée sur les thiomuracines.<sup>69</sup>

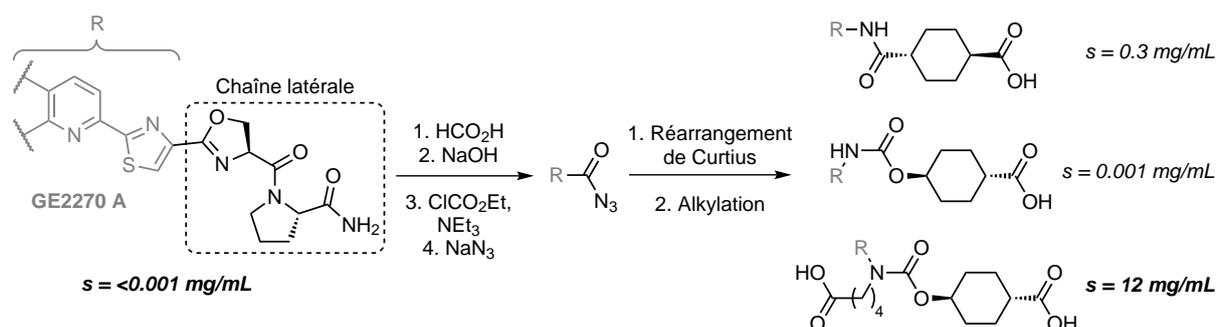


SCHÉMA 1.4 – Hémisynthèse d'analogues du GE2270A possédant une activité accrue du fait de leur meilleure solubilité en milieux physiologique ( $s$  = solubilité aqueuse en mg/mL à pH = 7,4)

La seconde approche découle directement des avancées récentes sur la connaissance de la biosynthèse des thiopeptides antibiotiques, qui ouvrent de nouvelles perspectives très prometteuses de préparation rapide d'analogues par le biais du génie génétique. Le groupe de WALSH a ainsi utilisé cette technique en 2009 puis en 2010 pour produire une bibliothèque d'analogues des thiocillines à partir de souches de *Bacillus cereus* dans lesquelles des mutations avaient été introduites de manière ciblée.<sup>70,71</sup> Cette étude a permis d'établir les bases des relations structure–activité au sein de cette série, en localisant les parties

60. Leet, J. E. ; Ax, H. A. ; Gustavson, D. R. *et al.* U.S. Patent, 6218398, 2001.
61. Constantine, K. L. ; Mueller, L. ; Huang, S. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7284–7285.
62. Li, W. ; Leet, J. E. ; Ax, H. A. *et al.* *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 226–231.
63. Leet, J. E. ; Li, W. ; Ax, H. A. *et al.* *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 232–242.
64. Engelhardt, K. ; Degnes, K. F. ; Kemmler, M. *et al.* *Appl. Environ. Microbiol.* **2010**, *76*, 4969–4976.
65. LaMarche, M. J. ; Leeds, J. A. ; Dzink-Fox, J. *et al.* *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2517–2521.
66. LaMarche, M. J. ; Leeds, J. A. ; Amaral, K. *et al.* *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8099–8109.
67. Leeds, J. A. ; LaMarche, M. J. ; Brewer, J. T. *et al.* *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 5277–5283.
68. LaMarche, M. J. ; Leeds, J. A. ; Amaral, A. *et al.* *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2376–2387.
69. LaMarche, M. J. ; Leeds, J. A. ; Dzink-Fox, J. *et al.* *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 6934–6941.
70. Acker, M. G. ; Bowers, A. A. ; Walsh, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17563–17565.
71. Bowers, A. A. ; Acker, M. G. ; Koglin, A. ; Walsh, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7519–7527.

qui pouvaient être modulées sans perdre l'activité antibiotique. Plus récemment, une étude réalisée par la même équipe concernant la taille du macrocycle a été entreprise, et a permis de prouver que de nombreux précurseurs linéaires pouvaient être cyclisés au sein de la souche productrice pour conduire à des macrocycles de taille variable.<sup>72</sup> Toutefois ces analogues semblent dénués de toute activité antibiotique, ce qui confirme l'importance de la tension de cycle.

Enfin, après avoir déterminé l'origine de l'unité  $\beta$ -méthyle- $\delta$ -hydroxyproline peu commune présente dans le GE37468A grâce à des études de marquage isotopique, WALSH et YOUNG ont pu confirmer grâce à cette approche l'importance de la présence de ce cycle sur l'activité antibiotique du GE37468A.<sup>73</sup>

Enfin, l'approche synthétique offre, en complément des approches « biologiques », de multiples avantages et se révèle être indispensable. La synthèse totale permet ainsi une caractérisation très précise des molécules, ce qui permet de lever les derniers doutes quant à la structure supposée de certains produits naturels. À titre d'exemple, bien que la micrococcine PI ait été isolée pour la première fois en 1948, les dernières controverses concernant sa structure n'ont été levées qu'en 2009 par l'équipe de CIUFOLINI.<sup>74</sup> Moins de deux ans plus tard, la structure de la thiocilline I était confirmée par le même groupe,<sup>75</sup> confirmant l'efficacité de cette approche chimique.

Par ailleurs, le développement de nouvelles voies de synthèse innovantes et faciles à mettre en œuvre peut permettre d'introduire une large diversité fonctionnelle au sein du squelette de ces molécules. La production de nombreux analogues permet ainsi de moduler facilement les propriétés pharmacologiques et physicochimiques de ces molécules, afin d'établir des relations structure-activité pour chaque famille de thiopeptides antibiotiques.

### 3. Principales méthodes de synthèse des thiopeptides antibiotiques de la série *d*

#### 3.1. Synthèse des unités azole-dipeptides

Deux approches synthétiques distinctes sont recensées dans la littérature pour la synthèse des unités azole-dipeptides : la première, largement représentée, consiste en la formation du cycle azole à partir de précurseurs linéaires ; la seconde, bien moins développée, est basée sur la fonctionnalisation d'un précurseur azolique par voie organométallique.

##### 3.1.1 Cyclisation de précurseurs linéaires

À l'heure actuelle, trois voies de synthèse ont été largement exploitées pour la synthèse des dipeptides azoliques présents dans les thiopeptides antibiotiques : une voie *biomimétique*, basée sur la condensation de précurseurs peptidiques, et deux voies *synthétiques*, une première étant basée sur la cyclodéshydratation de précurseurs  $\beta$ -ceto(thio)amides, ou une seconde reposant sur l'insertion de métalcarbène généré *in situ* dans la liaison N–H d'une fonction amide.

La voie dite *biomimétique*, souvent préférée, repose sur la synthèse d'un précurseur dipeptide comportant 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, de façon analogue à la voie enzymatique (Schéma 1.1, page 13), d'accéder à un cycle oxa(thia)zoline qui peut finalement être oxydé en cycle oxa(thia)zole. Cette voie de synthèse est principalement utilisée pour accéder aux azole-dipeptides dérivés d'acides aminés naturels lors de la synthèse des thiopeptides antibiotiques.

De nombreux systèmes ont été proposés pour provoquer la cyclodéshydratation, les plus utilisés étant le DAST (trifluorure de diéthylaminosulfure) ou le réactif de BURGESS (carbamate de *N*-(triéthylammonium-sulfonyl)). ISHIHARA et son équipe ont plus récemment préconisé l'emploi de différents complexes du

72. Bowers, A. A. ; Acker, M. G. ; Young, T. S. ; Walsh, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10313–10316.

73. Young, T. S. ; Walsh, C. T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 13053–13058.

74. Lefranc, D. ; Ciufolini, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4198–4201.

75. Aulakh, V. S. ; Ciufolini, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5900–5904.

molybdène (VI) en quantité catalytique pour réaliser cette opération.<sup>76,77</sup> La seconde étape d'oxydation peut quant elle être réalisée à l'aide de différents oxydants, tels que le dioxyde de manganèse (MnO<sub>2</sub>), le dioxyde de nickel (NiO<sub>2</sub>), le bromure de cuivre (CuBr<sub>2</sub>) ou le bromotrichlorométhane associé au DBU. À titre d'exemple, l'équipe de SHIN a utilisé cette approche pour préparer un fragment oxazolique lors de la synthèse des berninamycines (Schéma 1.5).<sup>78</sup>

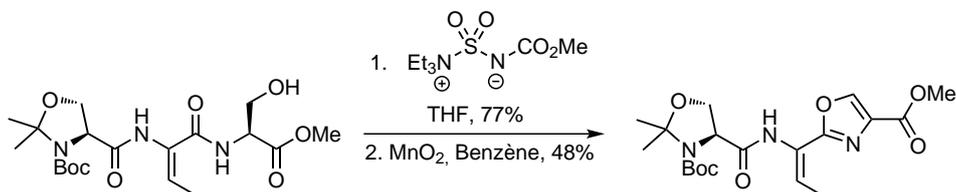


SCHÉMA 1.5 – Synthèse d'un fragment oxazolique par voie biomimétique pour la synthèse des berninamycines

Une méthode analogue, mais spécifique du noyau thiazole, a été développée par l'équipe de SHIORI et est effectuée en deux étapes : la fonction acide carboxylique d'un acide aminé est réduite en aldéhyde, puis condensée avec une cystéine protégée. La thiazolidine obtenue est enfin oxydée à l'aide de dioxyde de manganèse, donnant accès au thiazole comportant un ester méthylique en position C<sub>4</sub> (Schéma 1.6).<sup>79</sup>

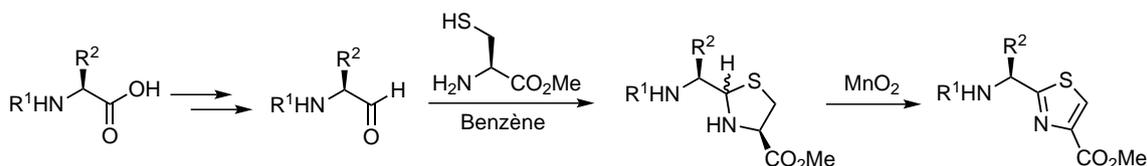


SCHÉMA 1.6 – Synthèse de thiazole proposé par SHIORI

La seconde méthode d'accès aux azole-dipeptides repose sur la cyclodéshydratation d'un intermédiaire β-cétoamide ou β-cétothioamide, qui conduit directement au cycle oxazole ou thiazole, respectivement. On recense trois voies de synthèse pour l'intermédiaire β-cétoamide (Schéma 1.7), à partir duquel le β-cétothioamide est obtenu après une simple réaction de thionation.

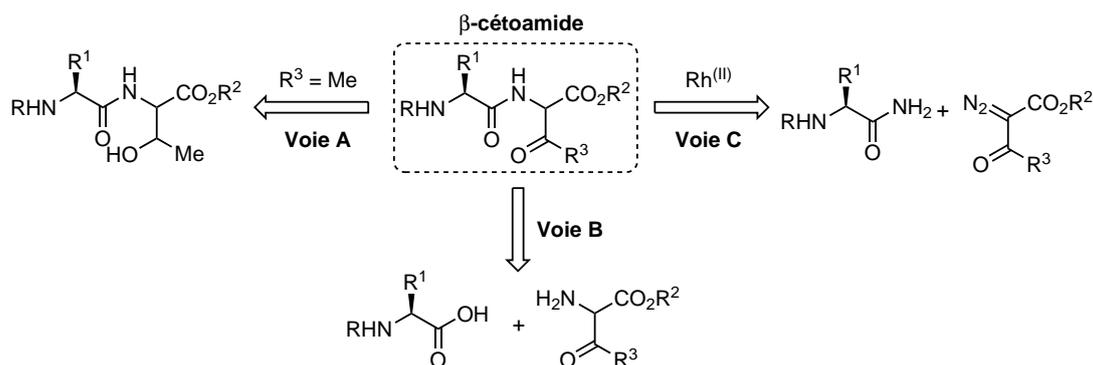


SCHÉMA 1.7 – Synthèse des précurseurs β-cétoamide et β-cétothioamide

Une première méthode, qui est équivalente à une séquence biosynthétique inversée, repose sur l'oxydation de la fonction alcool d'un résidu thréonine au sein d'un dipeptide (Schéma 1.7, Voie A). La seconde

76. Sakakura, A. ; Kondo, R. ; Ishihara, K. *Org. Lett.* 2005, 7, 1971–1974.

77. Sakakura, A. ; Kondo, R. ; Umemura, S. ; Ishihara, K. *Tetrahedron* 2009, 65, 2102–2109.

78. Shin, C.-G. ; Nakamura, Y. ; Okumura, K. *Chem. Lett.* 1993, 22, 1405–1408.

79. Hamada, Y. ; Shibata, M. ; Sugiura, T. ; Kato, S. ; Shioiri, T. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 1252–1255.

méthode emploie la synthèse générale du noyau oxazole de ROBINSON-GABRIEL,<sup>80-82</sup> qui repose sur l'acylation d'un  $\alpha$ -amino- $\beta$ -cétate (Schéma 1.7, Voie B). Enfin la dernière voie d'accès, développée par MOODY et son équipe, repose sur l'insertion d'un métallocarbène dans la liaison N–H de la fonction amide d'un dérivé d'acide aminé (Schéma 1.7, Voie C).<sup>83</sup>

La cyclisation du système  $\beta$ -cétothioamide est spontanée après la thionation à l'aide du réactif de LAWESSON, mais elle nécessite l'emploi d'agent déshydratants (Schéma 1.8). Plusieurs agents d'activation peuvent être employés, comme le chlorure de thionyle, l'acide sulfurique ou encore l'oxychlorure de phosphore, mais ces conditions expérimentales dures peuvent conduire à de nombreuses réactions secondaires et nécessitent l'emploi de substrats pouvant y résister. L'équipe de WIPF a ainsi proposé en 1993 des conditions expérimentales plus douces,<sup>84</sup> basées sur l'emploi de triphénylphosphine et de diiode en milieu basique, qui sont désormais privilégiées dans le cadre de la synthèse des thiopeptides antibiotiques. Cette

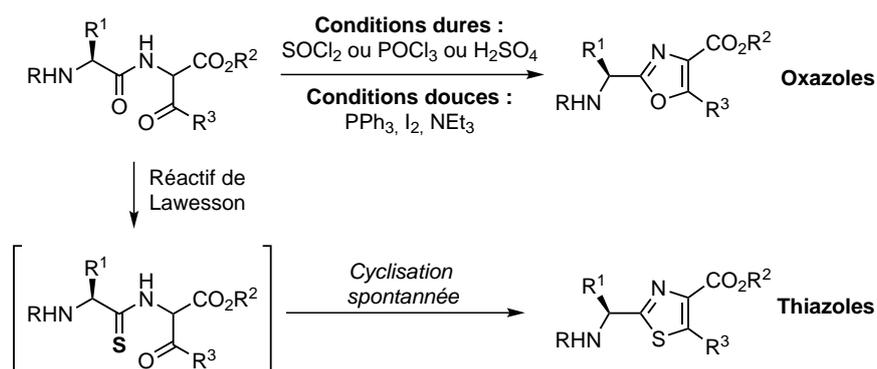


SCHÉMA 1.8 – Synthèse directe d'oxazoles et thiazoles à partir de précurseurs  $\beta$ -cétamide et  $\beta$ -cétothioamide

approche synthétique de condensation d'un système  $\beta$ -cét(thio)amide pour accéder aux unités azole-dipeptides est particulièrement adaptée à la synthèse d'azole-dipeptides substitués en position  $\text{C}_5$ , mais ne permet pas l'accès aux oxa(thia)zoles non substitués. À titre d'exemple, celle-ci a été appliquée à la préparation de deux azole-dipeptides comportant une fonction méthyle en position  $\text{C}_5$  présents dans la promothiocine A et l'amythiamicine D (Schéma 1.9, (a) et (b) respectivement).<sup>85-87</sup> On notera cependant que l'équipe de BACH a remarqué, lors de la synthèse totale des amythiamicines C et D, que l'emploi du réactif de LAWESSON commercial pouvait entraîner une épimérisation du centre asymétrique lors de la condensation de GABRIEL.<sup>88</sup>

La troisième méthode d'accès aux azole-dipeptides est basée sur une réaction de condensation d'un dérivé  $\alpha$ -halocarbonylé avec un thioamide ou un amide, appelées respectivement synthèse de HANTZSCH et cyclisation de BLÜMEIN-LEWY. Alors que cette dernière reste peu employée, la synthèse de HANTZSCH l'est beaucoup plus. En effet, la simple réaction d'un thioamide avec un  $\alpha$ -bromocétone dans l'éthanol permet d'obtenir le cycle thiazole désiré. Cette réaction entraîne toutefois la libération d'un équivalent d'acide bromhydrique, qui provoque l'épimérisation du centre en  $\alpha$  de la position  $\text{C}_2$  du thiazole formé, et rend la méthode inappropriée pour la synthèse d'azole-dipeptides issus de produits naturels (Schéma 1.10).<sup>89-91</sup>

80. Robinson, R. *J. Chem. Soc., Trans.* **1909**, 95, 2167–2174.

81. Gabriel, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 134–138.

82. Gabriel, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 1283–1287.

83. Bagley, M. C.; Buck, R. T.; Hind, S. L.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 591–600.

84. Wipf, P.; Miller, C. P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3604–3606.

85. Bagley, M. C.; Bashford, K. E.; Hesketh, C. L.; Moody, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3301–3313.

86. Hughes, R. A.; Thompson, S. P.; Alcaraz, L.; Moody, C. J. *Chem. Commun.* **2004**, 946–948.

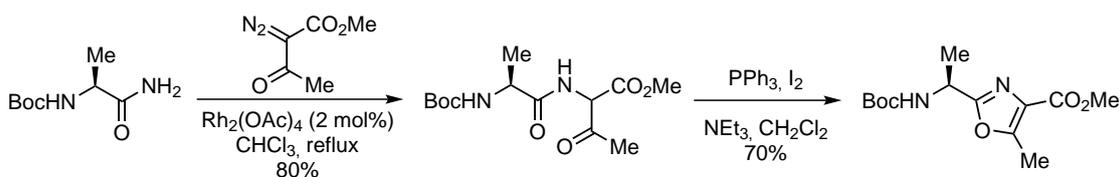
87. Hughes, R. A.; Thompson, S. P.; Alcaraz, L.; Moody, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15644–15651.

88. Ammer, C.; Bach, T. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 14083–14093.

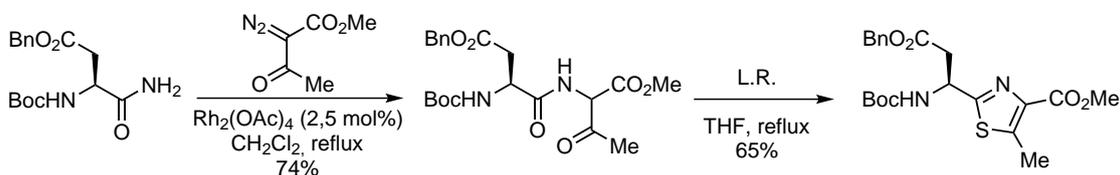
89. Dean, B. M.; Mijovic, M. P. V.; Walker, J. J. *J. Chem. Soc.* **1961**, 3394–3400.

90. Seto, Y.; Torii, K.; Bori, K. *et al. Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, 47, 151–155.

91. Pettit, G. R.; Nelson, P. S.; Holzapfel, C. W. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2654–2659.



(a) Synthèse d'une unité azole-dipeptide présente dans la Promothiocine A



(b) Synthèse d'une unité azole-dipeptide présente dans l'Amythiamicine D

SCHÉMA 1.9 – Synthèse directe d'oxazoles et thiazoles à partir de précurseurs  $\beta$ -céto(thio)amide appliquée à la synthèse de thiopeptides antibiotiques

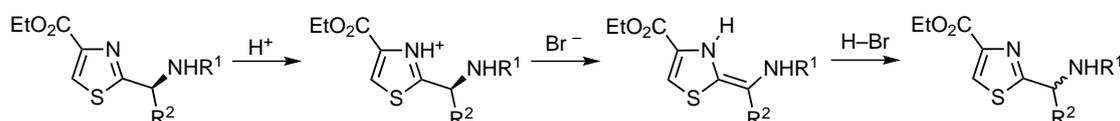


SCHÉMA 1.10 – Épimérisation du centre asymétrique en  $\alpha$  de la position C<sub>2</sub> du thiazole provoquée par les conditions classiques de la synthèse de HANTZSCH

Pour remédier à ce problème, plusieurs équipes ont apporté des modifications à la synthèse originelle de HANTZSCH pour permettre l'accès à des thiazole-dipeptides énantiopurs en réalisant la réaction en deux étapes : une première étape de condensation, au cours de laquelle l'acide bromhydrique est piégé, et une seconde pendant laquelle l'hydroxy-thiazoline formée est déshydratée (Schéma 1.11).

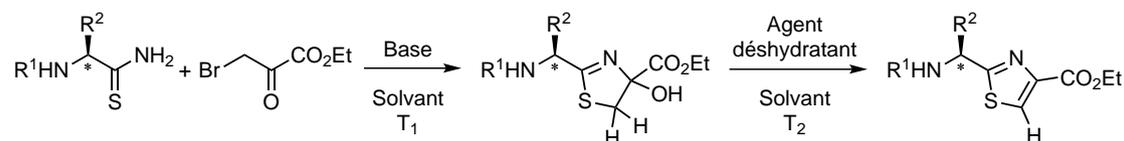
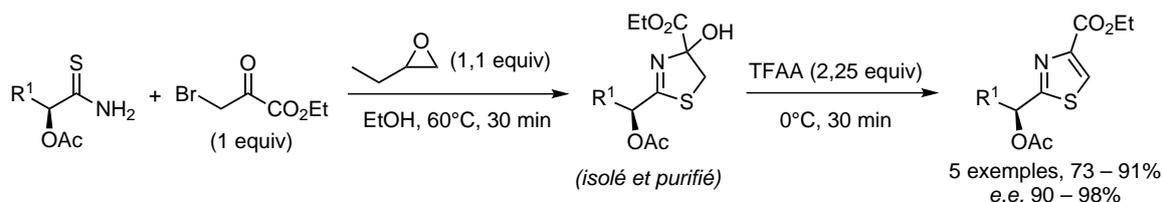


SCHÉMA 1.11 – Méthode générale employée pour limiter la racémisation du centre asymétrique en  $\alpha$  de la position C<sub>2</sub> du thiazole lors de la synthèse de HANTZSCH

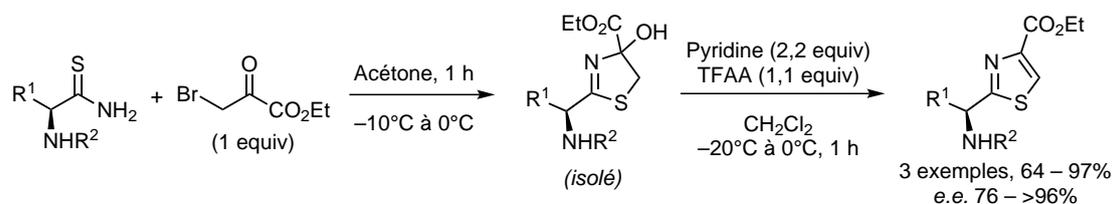
L'équipe de SCHMIDT a été la première à proposer dès 1986 une variation de la synthèse de HANTZSCH.<sup>92</sup> Ce procédé a été appliqué à plusieurs  $\alpha$ -hydroxy-acides et  $\alpha$ -amino-acides qui, une fois condensés avec le 3-bromopyruvate d'éthyle, ont permis d'obtenir les thiazoles correspondants avec des excès énantiomériques généralement supérieurs à 90 %. Deux approches ont été envisagées pour la préparation des deux énantiomères à partir de L-amino-acides naturels. La première approche consiste à réaliser la condensation du thioamide sur le 3-bromopyruvate d'éthyle dans l'éthanol à reflux, en présence d'un léger excès d'éthylloxirane pour piéger l'acide bromhydrique dégagé au cours de la réaction (Schéma 1.12). L'hydroxy-thiazoline intermédiaire est ensuite isolée et purifiée sur colonne de silice, puis directement déshydratée à l'aide de TFAA à basse température. Les auteurs soulignent le fait que la faible épimérisation observée apparaît lors de la préparation des  $\alpha$ -hydroxy-acides à partir des  $\alpha$ -amino-acides correspondants, mais qu'une simple recristallisation leur permet d'obtenir des thiazoles énantiomériquement purs. Par ailleurs,

92. Schmidt, U.; Gleich, P.; Griesser, H.; Utz, R. *Synthesis* 1986, 992–998.

SCHÉMA 1.12 – Préparation des  $\alpha$ -hydroxyméthyle-thiazoles proposée par SCHMIDT

le choix du solvant de réaction s'est avéré crucial, puisque l'utilisation de toluène ou de dioxane a entraîné la racémisation du centre stéréogène.

Pour la seconde approche, aucun réactif n'est utilisé pour piéger l'acide bromhydrique formé lors de la condensation, mais la réaction est réalisée dans l'acétone à basse température (Schéma 1.13). L'hydroxy-thiazoline intermédiaire est ensuite directement engagée dans une réaction de déshydratation à l'aide de TFAA et de pyridine dans le dichlorométhane à basse température, permettant la synthèse de thiazoles énantiomériquement enrichis. Le groupement protecteur de l'atome d'azote a ici joué un rôle important, puisque des groupements phthalates ou *p*-nitrobenzyloxycarbonyl ont généralement conduit à des mélanges racémiques, alors que les groupements Boc et Cbz ont permis d'accéder aux thiazoles énantiomériquement enrichis.

SCHÉMA 1.13 – Préparation des  $\alpha$ -aminométhyle-thiazoles proposée par SCHMIDT

L'équipe de HOLZAPFEL a ensuite proposé de réaliser la première étape dans le DME en présence d'hydrogénocarbonate de potassium à température ambiante, puis de provoquer la déshydratation à l'aide d'un mélange TFAA/Pyridine dans le DME à basse température sans isoler l'hydroxy-thiazoline intermédiaire. Cette méthode a pu être employée pour la préparation de plusieurs thiazole-dipeptides avec une grande pureté énantiomérique.<sup>93,94</sup> Elle a aussi été appliquée avec succès par PATTENDEN et son équipe lors de la synthèse du cycle macrolactame de la leinamycine<sup>95</sup> et de la synthèse totale du myxothiazole.<sup>96</sup>

Cependant, au cours de la synthèse du bistatramide C, l'équipe de MEYERS a constaté que la méthode d'HOLZAPFEL entraînait un certain degré d'épimérisation en fonction de l'acide aminé utilisé. Aussi, bien que la condensation du thioamide dérivé de la L-valine avec le 3-bromopyruvate d'éthyle n'engendre pas d'épimérisation, l'emploi de la L-phénylglycine donne lieu à un mélange totalement racémique. Ils proposent alors un aménagement de la méthode,<sup>97</sup> en réalisant cette fois la première étape à plus basse température dans le DME et en isolant l'hydroxy-thiazoline intermédiaire. La déshydratation est ensuite provoquée à l'aide d'un mélange TFAA/2,6-lutidine dans le DME à la même température. Cette nouvelle méthode a été appliquée avec succès à la synthèse totale du Bistatramide C,<sup>98</sup> et a été reprise par l'équipe de MOODY lors de la synthèse de la promothiocine A.<sup>85</sup>

93. Bredenkamp, M. W.; Holzapfel, C. W.; van Zyl, W. J. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2235–2249.

94. Bredenkamp, M. W.; Holzapfel, C. W.; Snyman, R. M.; van Zyl, W. J. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 3029–3039.

95. Pattenden, G.; Thom, S. M. *Synlett* **1993**, 215–216.

96. Martin, B. J.; Clough, J. M.; Pattenden, G.; Waldron, I. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5151–5154.

97. Aguilar, E.; Meyers, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2473–2476.

98. Aguilar, E.; Meyers, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2477–2480.

Bien que largement utilisée dans le cadre de la synthèse de produits naturels thiazoliques, plusieurs équipes ont mis l'accent sur le manque d'efficacité des méthodes de MEYERS ou HOLZAPFEL pour la préparation de dipeptides thiazoliques à plus large échelle.<sup>99,100</sup> Afin de contourner cet inconvénient, l'équipe de NICOLAOU a proposé au cours de la synthèse du thiostrepton une nouvelle modification (Schéma 1.14).<sup>101,102</sup> Toutefois, ces conditions entraînent la trifluoroacétylation des éventuelles fonctions N–H libres présentes dans le milieu, et une étape supplémentaire de déprotection à l'aide d'éthanolate de sodium dans l'éthanol est alors nécessaire.

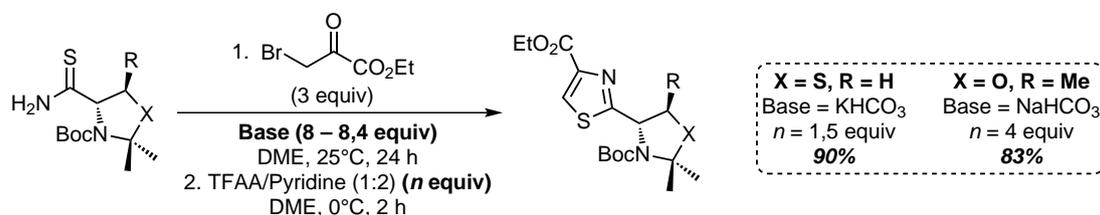


SCHÉMA 1.14 – Modification de la méthode de HOLZAPFEL proposée par NICOLAOU au cours de la synthèse du thiostrepton

BAGLEY et MERRITT ont plus récemment mis à l'épreuve ces différentes méthodes au cours de leurs investigations pour la synthèse du cœur des micrococines.<sup>103,104</sup> La comparaison des conditions de réaction est effectuée sur le thioamide dérivé de la L-valine, engagé avec le 3-bromopyruvate d'éthyle. L'utilisation des conditions de HOLZAPFEL ou de MEYERS permettent d'obtenir le produit attendu avec d'excellents excès énantiomériques, mais des rendements faibles. Les conditions de NICOLAOU conduisent à l'obtention du produit trifluoroacétylé avec un bon rendement, mais avec un excès énantiomérique modeste de 88 %.

L'optimisation proposée par BAGLEY consiste à abaisser la température des deux étapes de condensation et déshydratation, en utilisant un large excès d'hydrogencarbonate de potassium dans la première étape, et un mélange de TFAA et de 2,6-lutidine lors de l'étape de déshydratation. Tout comme avec la méthode de NICOLAOU, seul le produit trifluoroacétylé est obtenu, mais avec un excellent rendement et un excès énantiomérique supérieur à 98 %. Une simple éthanolise permet d'accéder au produit désiré de façon quasi-quantitative. Afin d'éviter cette dernière étape de déprotection, les auteurs ont étudié la déshydratation à l'aide de chlorure de mésyle en présence de triéthylamine. Bien qu'elle ne se soit pas avérée efficace en terme de rendement, il a été montré que la première étape de condensation peut s'effectuer à température ambiante en seulement 2 heures, sans provoquer l'épimérisation du centre stéréogène.

ÁLVAREZ et son équipe ont ensuite exploité ces conditions lors de la synthèse totale de l'Aeruginazole A,<sup>105</sup> en abaissant la température de réaction. Trois dipeptides thiazoliques sont obtenus à l'échelle de plusieurs grammes avec une bonne pureté optique (Schéma 1.15).

Les auteurs ont proposé la même année une nouvelle modification de ces conditions réactionnelles, appliquées à la préparation d'une unité 4-bromo-2,4'-bisthiazole comportant un cycle aminé à 5 chaînons, dérivé de la L-proline (Schéma 1.16). Le thioamide nécessaire est préparé à partir du L-prolinamide commercial, tandis que l' $\alpha$ -bromocétone est obtenue en deux étapes à partir du 2,4-dibromothiazole. ÁLVAREZ et son équipe proposent de réaliser la première étape à 0 °C en utilisant un large excès d'hydrogencarbonate de potassium dans le DME, en s'appuyant sur la constatation de BAGLEY et MERRITT montrant que la première étape de condensation n'engendrait pas d'épimérisation. L'hydroxy-thiazoline intermédiaire est isolée, puis engagée dans l'étape de déshydratation à l'aide d'un excès de TFAA et de 2,6-lutidine à une

99. Boden, C. D. J. ; Pattenden, G. ; Ye, T. *Synlett* 1995, 417–419.

100. Sowinski, J. A. ; Toogood, P. L. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 67–70.

101. Nicolaou, K. C. ; Safina, B. S. ; Zak, M. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 11159–11175.

102. Nicolaou, K. C. ; Zak, M. ; Safina, B. S. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 11176–11183.

103. Merritt, E. A. ; Bagley, M. C. *Synlett* 2007, 954–958.

104. Merritt, E. A. ; Bagley, M. C. *Synthesis* 2007, 3535–3541.

105. Bruno, P. ; Peña, S. ; Just-Baringo, X. ; Albericio, F. ; Álvarez, M. *Org. Lett.* 2011, 13, 4648–4651.

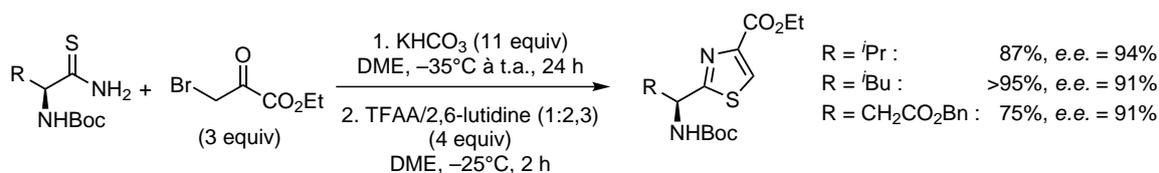


SCHÉMA 1.15 – Modification de la méthode de BAGLEY proposée par ÁLVAREZ lors de la synthèse du l'Aeruginazole A

plus basse température. Le bithiazole désiré est ainsi obtenu avec un rendement correct et une pureté optique conservée (*e.e.* >98 %). Il est intéressant de constater que la réaction a pu être effectuée à l'échelle de plusieurs grammes sans perte significative d'efficacité ou de pureté optique, mais que l'absence de fonction N–H libre ne nous permet pas de conclure sur sa généralité.

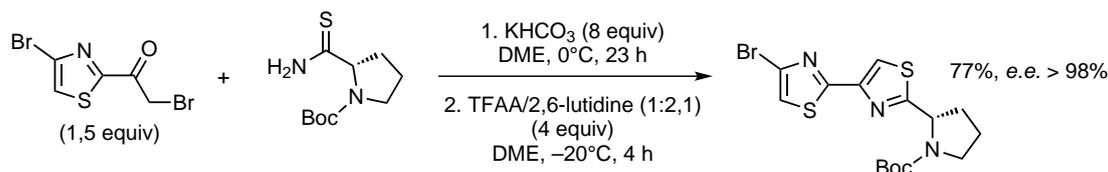


SCHÉMA 1.16 – Seconde modification de la méthode de BAGLEY proposée par ÁLVAREZ lors de la synthèse d'une unité 4-bromo-2,4'-bithiazole

### 3.1.2 Fonctionnalisation d'azoles par voie organométallique

À ce jour, seuls quelques exemples de préparation d'azole-dipeptides sont basés sur l'emploi d'intermédiaires organométalliques, et aucune méthode générale et régiosélective n'a encore été proposée.

Un premier exemple est décrit par l'équipe de MOODY, qui propose d'ajouter le 2-lithiothiazole sur une aldoxime chirale en présence d'un acide de Lewis à basse température, puis de réduire la liaison N–O pour régénérer la fonction amine.<sup>106</sup> Cette méthodologie a par exemple été appliquée avec succès à la synthèse du Virenamide B.<sup>107</sup> L'emploi de 2-lithio-4-styrylthiazole a permis de synthétiser, après déprotection et coupure oxydante de la double liaison, le thiazole dipeptide attendu avec un très bon contrôle de diastéréosélectivité (Schéma 1.17).<sup>33,108,109</sup>

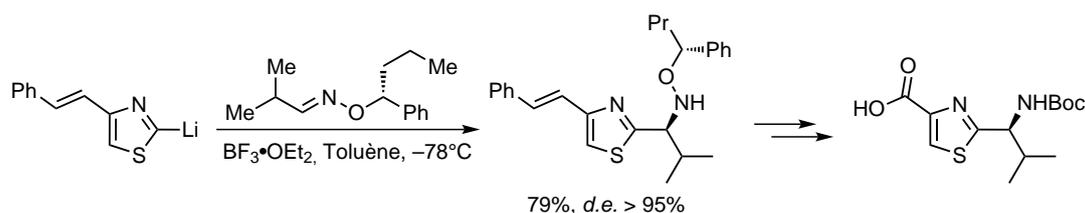


SCHÉMA 1.17 – Addition de 2-lithio-4-styrylthiazole sur une aldoxime chirale

L'équipe de BACH a proposé une réaction analogue d'addition du 4-bromo-2-magnésiothiazole sur une  $\alpha$ -cyanohydrine chirale, suivie de la réduction stéréocontrôlée de l'imine intermédiaire (Schéma 1.18).<sup>110,111</sup>

106. Moody, C. J.; Hunt, J. C. A. *Synlett* 1999, 984–986.

107. Moody, C. J.; Hunt, J. C. A. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 8715–8717.

108. Larigo, A. S., résultats non publiés (voir référence [33]).

109. Cooper, T. S.; Larigo, A. S.; Laurent, P.; Moody, C. J.; Takle, A. K. *Synlett* 2002, 1730–1732.

110. Spieß, A.; Heckmann, G.; Bach, T. *Synlett* 2004, 131–133.

111. Delgado, O.; Heckmann, G.; Müller, H. M.; Bach, T. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 4599–4608.

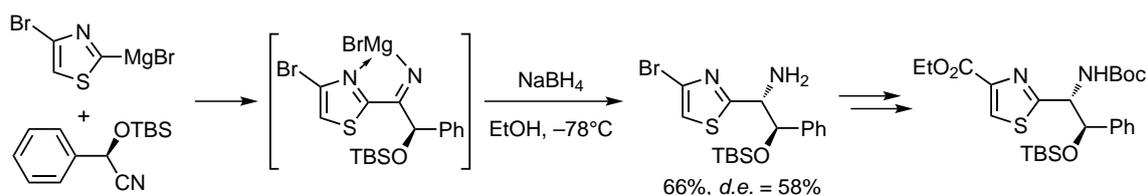


SCHÉMA 1.18 – Addition de 4-bromo-2-lithiothiazole sur une  $\alpha$ -cyanohydrine chirale

Une autre approche, proposée par l'équipe de HASHIMOTO et NAKATA, est basée sur une stratégie inverse d'addition d'un organozincique sur une (4-carboxythiazol-2-yl)sulfinylimine selon la méthodologie développée par ELLMAN.<sup>112</sup> Cette stratégie remarquable, développée au cours de la synthèse totale de la Siomycine A,<sup>113-115</sup> conduit directement à un dipeptide thiazolique non naturel *N*-protégé avec un contrôle total de la diastérosélectivité (Schéma 1.19). Une approche similaire a été utilisée par l'équipe de SUNAZUKA

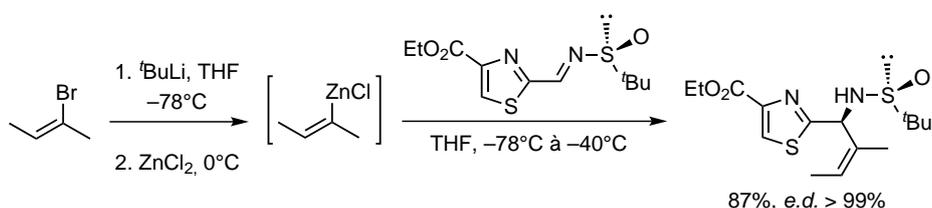


SCHÉMA 1.19 – Addition d'un organomagnésien sur une sulfinylimine chirale

et ÔMURA lors de la synthèse totale de la bottromycine A<sub>2</sub>.<sup>116</sup>

Plus récemment, le groupe de BACH a proposé lors de la synthèse totale des amythiamicines C et D une autre version de cette synthèse, en inversant les deux partenaires de couplage : l'organomagnésien est généré à partir de 2,4-dibromothiazole et de bromure d'isopropyle magnésium, puis additionné sur une sulfinylimine chirale dérivé d'isobutyraldéhyde (Schéma 1.20).<sup>88</sup> Le produit d'addition est obtenu avec un bon rendement et un excellent ratio diastéromérique après une simple recrystallisation. La généralisation

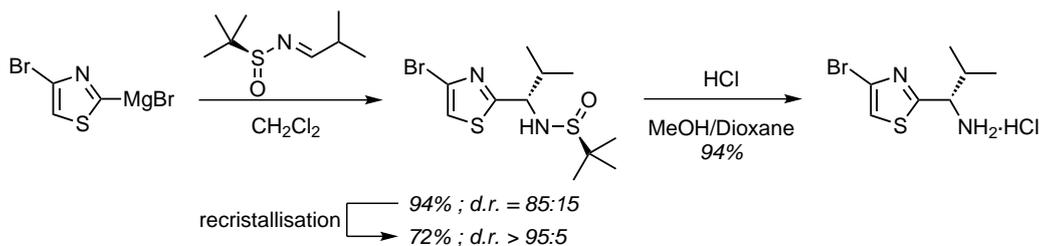


SCHÉMA 1.20 – Addition d'un organomagnésien sur une sulfinylimine chirale proposée par BACH lors de la synthèse des amythiamicines C et D

du procédé reste néanmoins limitée, pour l'instant, à l'utilisation de chaînes latérales isopropyle, isobutyle et éthyle(thiométhyle).<sup>117</sup>

Enfin une dernière méthode d'obtention d'unité thiazole-dipeptides par voie organométallique a été proposé en 2011 par notre équipe, en collaboration avec le professeur IRIMIE de l'Université Babeş-Bolyai

112. Cogan, D. A. ; Liu, G. ; Ellman, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883–8904.

113. Mori, T. ; Higashibayashi, S. ; Goto, T. *et al. Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 984–1012.

114. Mori, T. ; Higashibayashi, S. ; Goto, T. *et al. Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1013–1025.

115. Higashibayashi, S. ; Kohno, M. ; Goto, T. *et al. Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3707–3712.

116. Shimamura, H. ; Gouda, H. ; Nagai, K. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 914–917.

117. Gross, S. ; Heuser, S. ; Ammer, C. ; Heckmann, G. ; Bach, T. *Synthesis* **2011**, 199–206.

de Cluj-Napoca (Roumanie).<sup>118</sup> Les 2-hydroxyméthylthiazole-4-carboxylates de *tert*-butyle et 4-bromo-2-hydroxyméthylthiazoles racémiques ont été préparés à partir des 2-bromothiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle et 2,4-dibromothiazole respectivement, grâce à une réaction d'échange halogène-métal employant le complexe  $^i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ <sup>119</sup> suivie de l'addition de différents aldéhydes utilisés comme électrophiles. Les alcools obtenus peuvent ensuite être protégés sous forme d'esters (acétates, propionates ou butyrates) par condensation avec les chlorures d'acide ou anhydrides correspondant en présence d'une quantité catalytique de DMAP. Ces différents composés sont finalement engagés dans un processus de résolution cinétique enzymatique, de solvolysse pour les esters et d'acylation pour les alcools libres. Cette méthode originale

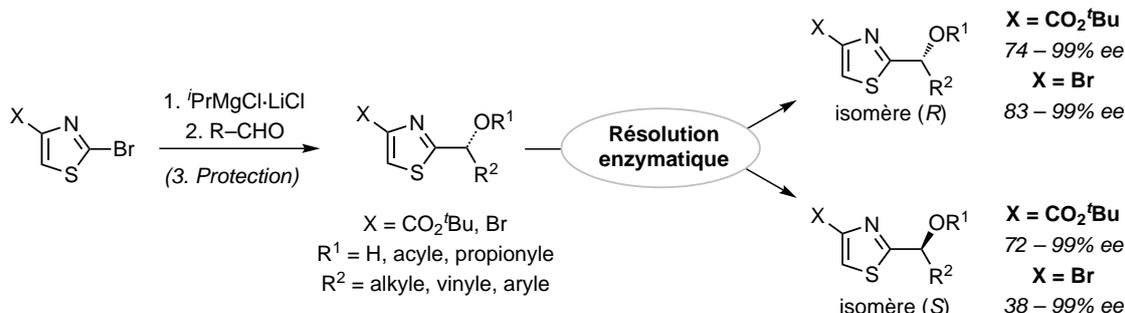


SCHÉMA 1.21 – Accès à différents alcools secondaires thiazoliques énantiométrisés par résolution enzymatique

permet l'obtention d'alcools secondaires thiazoliques pouvant être facilement aménagés en groupements amino-méthyles énantiométrisés.<sup>92</sup>

### 3.2. Synthèse des cœurs pyridiniques

En raison de sa complexité structurale, la synthèse du cœur hétérocyclique des thiopeptides antibiotiques constitue le principal défi à relever lors de la synthèse totale de ces molécules. Plusieurs stratégies ont ainsi été développées ces dernières années selon deux approches opposées. La première approche repose sur la construction de l'hétérocycle central par des réactions de condensation, biomimétiques ou non. La seconde est quant à elle basée sur la fonctionnalisation d'un précurseur pyridinique, sur lequel les noyaux thiazole ou oxazole sont installés par construction ou par connexion. Nous ne présenterons ici que les méthodes existantes de préparation des cœurs de thiopeptides antibiotiques de la série *d*, qui compte le plus grand nombre de représentants et qui fait l'objet de ce travail de thèse.

#### 3.2.1 Synthèse du cœur hétérocyclique par construction du noyau pyridinique central

##### a. Réactions de cyclo-condensation

La première méthode de préparation du noyau pyridinique central a été proposée en 1997 par l'équipe de CIUFOLINI lors de la synthèse du cœur de la micrococcine P1.<sup>120</sup> Cette méthode repose sur l'addition d'un énolate sur une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée, suivie de la cyclisation de la 1,5-dicétone obtenue en présence d'une source d'ammoniaque, la 1,4-dihydropyridine formée étant finalement oxydée en pyridine (Schéma 1.22). Cependant, comme l'indiquent les auteurs, la forte propension de la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée à polymériser en milieu basique et la forte réactivité de la 1,5-dicétone intermédiaire dans la réaction de rétro-MICHAEL ont rendu cette réaction difficile à contrôler. Ainsi, l'utilisation de carbonate de lithium comme catalyseur lors de la première étape, et d'acétate d'ammonium dans l'éthanol dans la seconde a permis un excellent contrôle des conditions réactionnelles. Cette méthodologie a par la suite été appliquée à la synthèse de la micrococcine P1 selon la structure de BYCROFT et GOWLAND,<sup>121</sup> finalement réévaluée 10 ans plus tard.<sup>74</sup>

118. Pop, L.; Lassalas, P.; Bencze, L. C. *et al. Tetrahedron: Asymmetry* 2012, 23, 474–481.

119. Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 3333–3336.

120. Ciufolini, M. A.; Shen, Y. C. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 3804–3805.

121. Ciufolini, M. A.; Shen, Y.-C. *Org. Lett.* 1999, 1, 1843–1846.

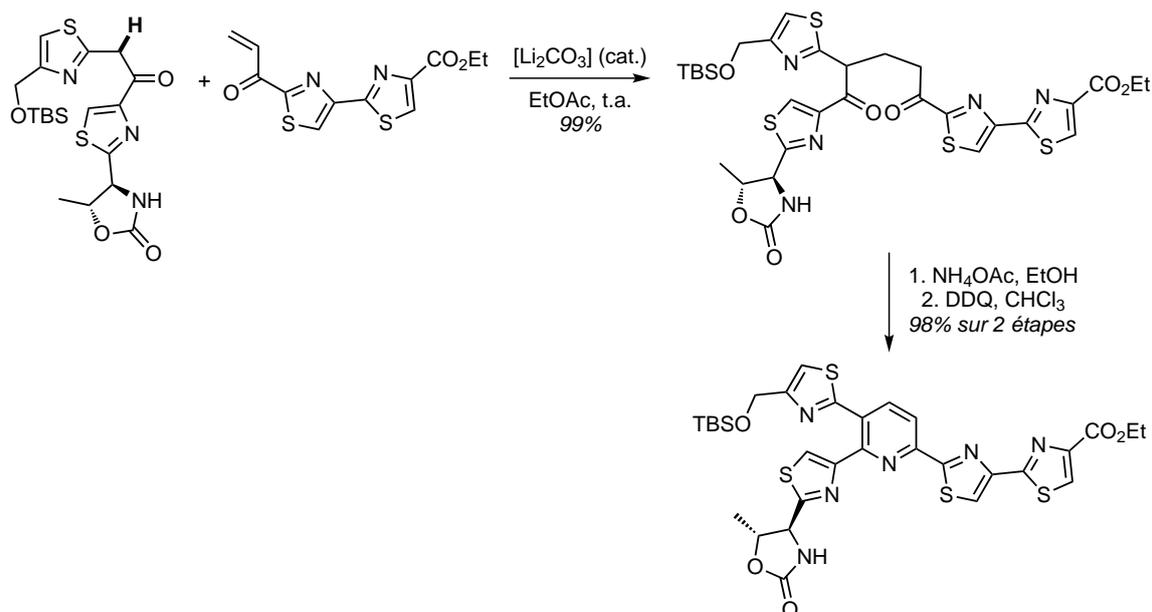


SCHÉMA 1.22 – Première synthèse du cœur de la micrococine P1 par condensation, proposée par CIUFOLINI et son équipe

La réaction classique de BOHLMANN et RATZ de synthèse de pyridines<sup>122</sup> a également été exploitée pour la construction de la pyridine centrale des thiopeptides antibiotiques de la série *d*. Initialement examinée par l'équipe de MOODY,<sup>123</sup> c'est l'équipe de BAGLEY qui a par la suite entrepris une large étude de valorisation de ce procédé. Cette réaction est basée sur l'addition de MICHAEL d'une énamine sur une ynone, qui conduit à une aminodiènone de configuration (Z),(E). Une étape de chauffage sous vide permet ensuite l'isomérisation des doubles liaisons, qui entraîne la condensation spontanée de l'amine sur la cétone, et la formation du noyau pyridine après une simple déshydratation (Schéma 1.23).<sup>124</sup> Bien que ces

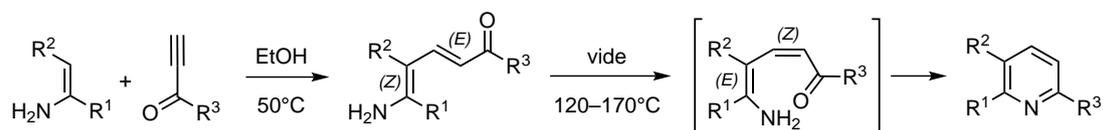


SCHÉMA 1.23 – Utilisation de la réaction de BOHLMANN et RATZ pour la préparation des cœurs pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la série *d*

conditions réactionnelles soient relativement dures, cette méthodologie a pu être appliquée avec succès à la synthèse du cœur de la promothiocine A (Schéma 1.24).<sup>85</sup> BAGLEY et son équipe ont toutefois rapidement souligné la nécessité de modifier la procédure originelle de BOHLMANN et RATZ afin d'envisager la synthèse de cœurs plus complexes. Ils ont ainsi montré, dans un premier temps, qu'une catalyse acide permettait de réduire la température de réaction et de réaliser les deux étapes de façon séquentielle dans les mêmes conditions réactionnelles, évitant l'isolation de l'aminodiènone intermédiaire.<sup>125</sup>

Deux versions de cette réaction « en un seul pot » ont ensuite été développées. La première méthode permet de s'affranchir de la synthèse de l'énamine, qui est générée *in situ* par condensation d'acétate d'ammonium sur un β-cétoester, tandis que les conditions acides permettent d'accéder directement à la pyridine.<sup>126</sup> La seconde réaction repose sur la génération de l'ynone *in situ* par oxydation d'un alcool

122. Bohlmann, F.; Rahtz, D. *Chem. Ber.* 1957, 90, 2265–2272.

123. Moody, C. J.; Bagley, M. C. *Synlett* 1998, 361–362.

124. Bagley, M. C.; Glover, C.; Merritt, E. A. *Synlett* 2007, 2459–2482.

125. Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Bower, J. *Synlett* 2001, 1149–1151.

126. Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Bower, J. *Chem. Commun.* 2002, 1682–1683.

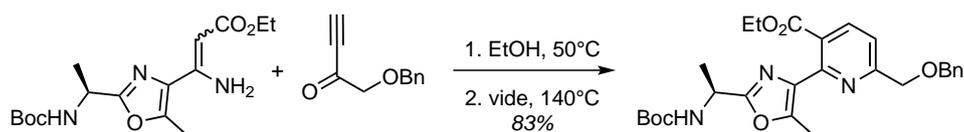


SCHÉMA 1.24 – Utilisation de la réaction de BOHLMANN et RATZ pour la préparation du cœur de la promothiocine A

propargylique, réalisée en présence de dioxyde de manganèse ou d'IBX, suivie de la condensation en milieu acide.<sup>127</sup> Les auteurs ont par ailleurs mis en évidence le fait que les réactions de formation de l'énamine (à partir du  $\beta$ -cétoester et de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ) et d'oxydation de l'alcool propargylique (par  $\text{MnO}_2$ ) pouvaient être réalisées dans le même pot, permettant la synthèse rapide et efficace de plusieurs pyridines et pyrimidines, avec un régio-contrôle total dans le cas des pyridines.

Le milieu acide pouvant s'avérer inadapté avec certains substrats, BAGLEY a plus récemment proposé l'emploi d'un solvant alcoolique (méthanol ou éthanol).<sup>128</sup> Ainsi, l'énamine est générée *in situ* par l'action d'acétate d'ammonium sur un  $\beta$ -cétoester, et condensée directement sur une ynone à reflux de l'éthanol. D'autres améliorations ont ensuite été proposées pour favoriser l'isomérisation des doubles liaisons, comme l'utilisation de NIS<sup>129</sup> ou de diiode en quantité catalytique.<sup>130</sup> Cette méthodologie a par exemple été exploitée lors de la synthèse du cœur hétérocyclique des cyclothiazomycines.<sup>131</sup>

Le choix des méthodologies à employer pour la synthèse des cœurs pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la série *d* dépend étroitement des précurseurs envisagés. Ainsi, au cours de la synthèse du sulfomycinamate de diméthyle — issu de la méthanolyse acide des sulfomycines — la substitution des conditions acides par un solvant alcoolique et la génération *in situ* de l'énamine à l'aide de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  se sont révélées essentielles (Schéma 1.25).<sup>128,132,133</sup> Les conditions initiales de BOHLMANN et RATZ, utilisant

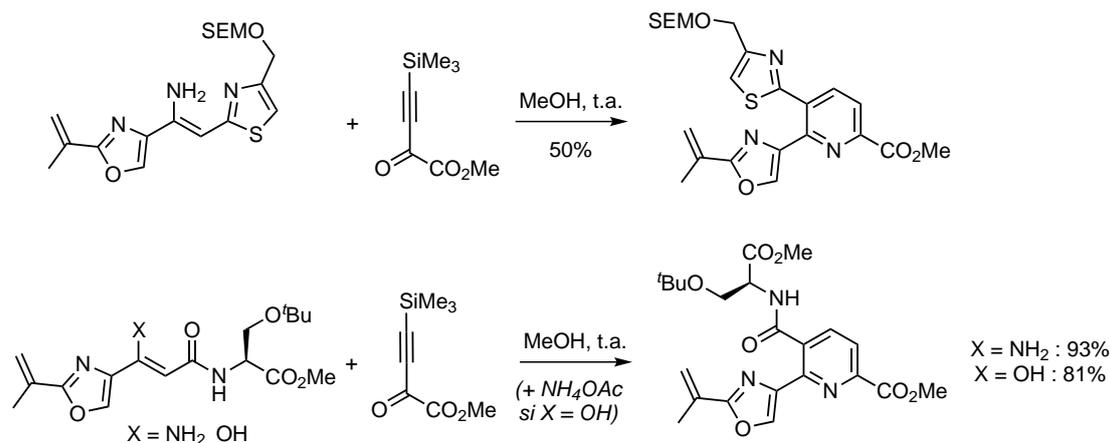


SCHÉMA 1.25 – Modifications des conditions originelles de BOHLMANN et RATZ pour la préparation du sulfomycinamate de diméthyle

une catalyse acide lors de l'étape de condensation finale, se sont révélées en revanche plus efficaces pour la préparation du cœur des amythiamines (Schéma 1.26).<sup>134</sup>

Enfin, l'équipe de CIUFOLINI a proposé en 2009 une modification des conditions de BAGLEY, en proposant de générer l'énamine *in situ* à l'aide de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  dans l'acide acétique à reflux, permettant par la

127. Bagley, M. C.; Hughes, D. D.; Sabo, H. M.; Taylor, P. H.; Xiong, X. *Synlett* 2003, 1443–1446.

128. Xiong, X.; Bagley, M. C.; Chapaneri, K. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6121–6124.

129. Bagley, M. C.; Glover, C.; Merritt, E. A.; Xiong, X. *Synlett* 2004, 0811–0814.

130. Bagley, M. C.; Glover, C.; Chevis, D. *Synlett* 2005, 649–651.

131. Bagley, M. C.; Xiong, X. *Org. Lett.* 2004, 6, 3401–3404.

132. Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Xiong, X.; Bower, J. *Org. Lett.* 2003, 5, 4421–4424.

133. Bagley, M. C.; Chapaneri, K.; Dale, J. W.; Xiong, X.; Bower, J. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 1389–1399.

134. Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Jenkins, R. L.; Bower, J. *Chem. Commun.* 2004, 102–103.

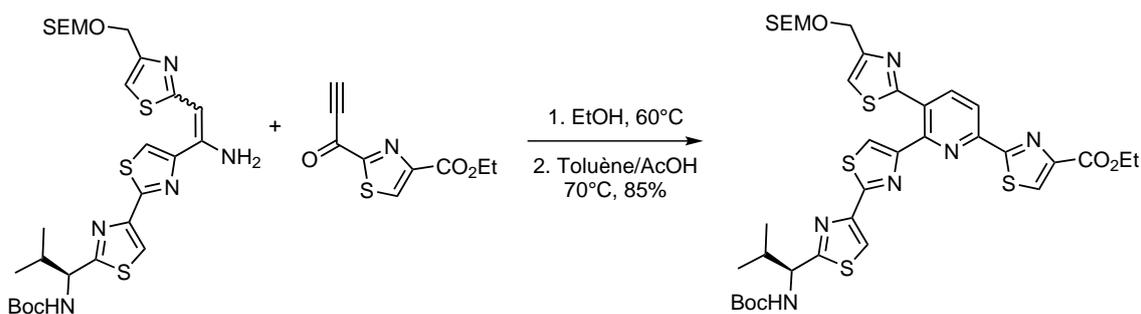


SCHÉMA 1.26 – Utilisation de la réaction de BOHLMANN et RATZ modifiée pour la préparation du cœur des amythiamicines

même occasion de provoquer la fermeture du cycle pyridinique. Cette méthodologie a été appliquée avec succès à la synthèse du cœur des micrococcines (Schéma 1.27).<sup>135</sup>

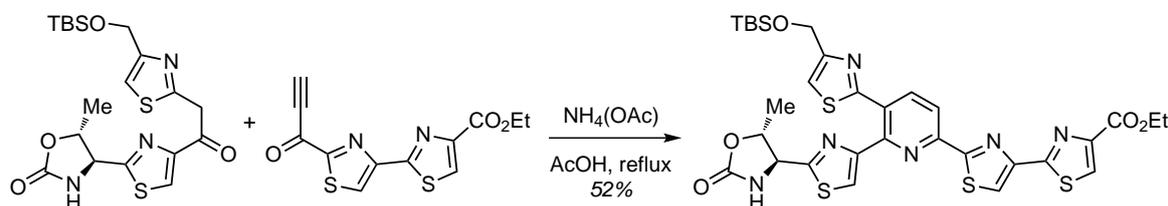


SCHÉMA 1.27 – Synthèse du cœur des micrococcines proposée par CIUFOLINI

## b. Réactions de cyclo-addition

En parallèle de ces stratégies de cyclo-condensation, une approche *biomimétique* — inspirée de l'élucidation de la biosynthèse des thiopeptides antibiotiques — a été développée dès 2002 par les groupes de NICOLAOU et MOODY.<sup>136,137</sup> Cette stratégie est basée sur une réaction de cycloaddition [4+2] de type hétéro-DIELS-ALDER entre un hétérodiène et un diénophile, chaque partenaire étant substitué par les cycles thiazoles présents dans le cœur hétérocyclique visé. Toutefois, malgré un concept identique, deux méthodes différentes ont été développées par les groupes de NICOLAOU et MOODY.

La méthode proposée par NICOLAOU, développée initialement pour la synthèse totale du thiostrepton, met en jeu un seul et même précurseur qui évolue *in situ* vers un intermédiaire thiazolyl-2-azadiène, mime des résidus déhydro-alanines de la voie biosynthétique (Schéma 1.3, page 14).<sup>101,102,138,139</sup> Ce dernier dimérise selon une réaction de cycloaddition [4+2], le motif imine  $\alpha,\beta$ -insaturée jouant le rôle d'*aza*-diène et l'oléfine celui de diénophile. Le cœur hétérocyclique caractéristique des thiopeptides antibiotiques de la série *b* est ainsi obtenu après élimination d'un fragment thiazole, qui peut être facilement recyclé pour la synthèse du précurseur (voir Schéma 1.28). Outre son application remarquable à la synthèse du thiostrepton, cette stratégie a été employée avec succès pour la préparation des cœurs pyridiniques des GE2270 A, T, et C,<sup>140,141</sup> et des amythiamicines<sup>142</sup> en employant un traitement basique oxydant nécessaire à l'aménagement de la pyridine caractéristique des cœurs des thiopeptides antibiotiques de la série *d* (Schéma 1.28).

135. Aulakh, V. S.; Ciufolini, M. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5750–5753.

136. Nicolaou, K. C.; Nevalainen, M.; Safina, B. S.; Zak, M.; Bulat, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1941–1945.

137. Moody, C. J.; Hughes, R. A.; Thompson, S. P.; Alcaraz, L. *Chem. Commun.* **2002**, 1760–1761.

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

139. Nicolaou, K. C.; Zak, M.; Safina, B. S.; Lee, S. H.; Estrada, A. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5092–5097.

140. Nicolaou, K. C.; Zou, B.; Dethe, D. H.; Li, D. B.; Chen, D. Y.-K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7786–7792.

141. Nicolaou, K. C.; Dethe, D. H.; Leung, G. Y. C.; Zou, B.; Chen, D. Y.-K. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 413–429.

142. Nicolaou, K. C.; Dethe, D. H.; Chen, D. Y.-K. *Chem. Commun.* **2008**, 2632–2634.

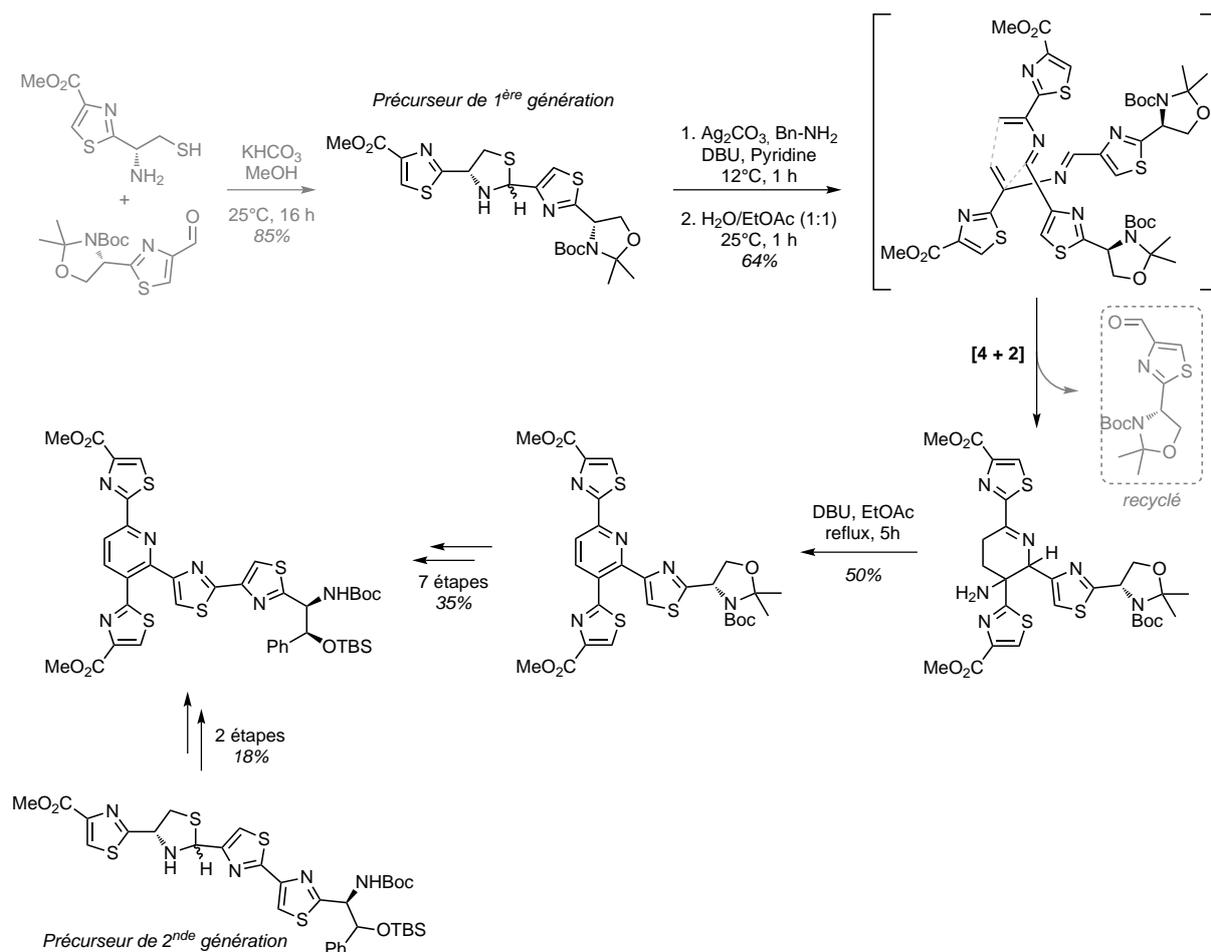


SCHÉMA 1.28 – Synthèse du cœur des GE2270 (première et deuxième génération) proposée par NICOLAOU

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 sous activation micro-ondes. Cette stratégie a été appliquée avec succès à la synthèse du cœur des amythiamicines avec un rendement modeste de 33 % (Schéma 1.29).<sup>86,87</sup>

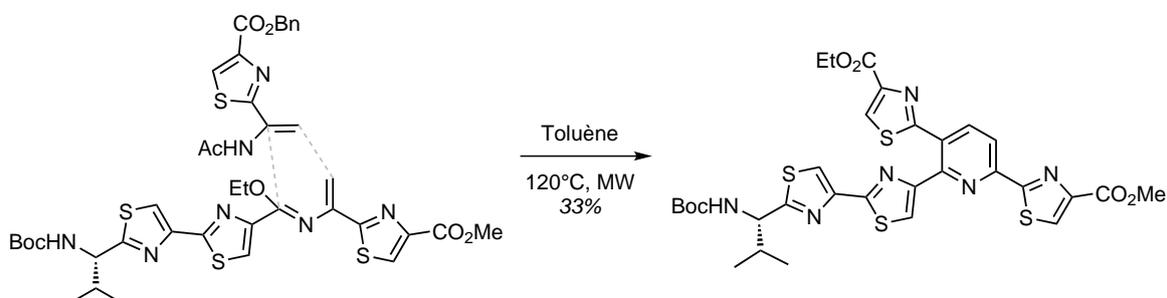


SCHÉMA 1.29 – Synthèse du cœur des amythiamicines proposée par MOODY

### c. Réactions de cyclotrimérisation

Plus récemment, la construction du noyau pyridine a été envisagée par le groupe de DEITERS selon une réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] catalysée au ruthénium (Schéma 1.30).<sup>143</sup> Le 2-cyanothiazole-

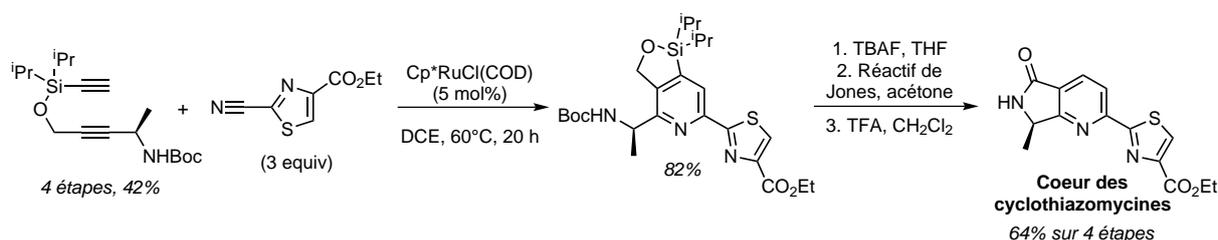


SCHÉMA 1.30 – Synthèse du cœur des cyclothiazomycines proposée par DEITERS

4-carboxylate d'éthyle a ainsi été engagé avec un diyne issu de la D-alanine, afin d'accéder à une pyridine tétrasubstituée, avec un contrôle total de la chimio- et régiosélectivité. Le lien silyl-éther a ensuite été clivé à l'aide de TBAF, et l'alcool obtenu oxydé grâce au réactif de Jones; la déprotection du groupement NHBoc à l'aide de TFA a finalement permis d'obtenir le cœur des cyclothiazomycines avec un rendement global de 64 % sur 4 étapes de synthèse.

#### 3.2.2 Fonctionnalisation d'un précurseur pyridinique

L'autre approche permettant la construction de pyridines di ou tri-azolyl-substituées consiste à aménager un précurseur pyridinique. Les différentes unités thiazole sont introduites à l'aide de réactions de couplage, ou bien construites directement à l'aide de réaction de condensation de type HANTZSCH. On recense ainsi deux approches distinctes de construction des cœurs hétérocycliques des thiopeptides antibiotiques de la série *d*.

La première approche, principalement développée par l'équipe de SHIN, repose sur la modulation pas-à-pas d'un précurseur pyridinique afin d'introduire les unités thiazoles par des réactions biomimétiques ou de condensation de HANTZSCH. SHIN et son équipe ont ainsi réalisé la synthèse de nombreux cœurs pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la série *d*, en particulier ceux des berninamycines,<sup>144</sup> du A10255,<sup>145</sup> des cyclothiazomycines,<sup>146-148</sup> des micrococines,<sup>149</sup> des thiocillines<sup>150</sup> et des GE2270.<sup>151-153</sup> La synthèse du cœur des GE2270, représentative de la méthodologie employée, est présentée dans le Schéma 1.31.

La seconde approche, bien plus convergente, est basée sur la connexion directe des unités thiazole sur un précurseur pyridinique à l'aide de réactions de couplages croisés pallado-catalysées. Cette stratégie a été initialement développée par KELLY en 1991 lors de la synthèse de l'acide micrococcinique<sup>154</sup> (Schéma 1.32). Une réaction de couplage de STILLE permet d'introduire la première unité thiazole en position C<sub>3</sub> d'un dérivé pyridinique trisubstitué. La pyridine est ensuite aménagée pas-à-pas afin d'introduire un atome de brome en position C<sub>6</sub> et un groupement triflate en position C<sub>2</sub> qui sont engagés successivement dans deux couplages de STILLE avec deux partenaires thiazolylstannanes pour l'introduction des deux autres unités thiazoles.

143. Zou, Y.; Liu, Q.; Deiters, A. *Org. Lett.* 2011, 13, 4352–4355.

144. Shin, C.-G.; Saito, H.; Yonezawa, Y. *Heterocycles* 2003, 61, 45–50.

145. Umemura, K.; Ikeda, S.; Yoshimura, J. *et al. Chem. Lett.* 1997, 26, 1203–1204.

146. Okabe, A.; Ito, A.; Okumura, K.; Shin, C.-G. *Chem. Lett.* 2001, 30, 380–381.

147. Shin, C.-G.; Okabe, A.; Ito, A.; Ito, A.; Yonezawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2002, 75, 1583–1596.

148. Endoh, N.; Yonezawa, Y.; Shin, C.-G. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2003, 76, 643–644.

149. Okumura, K.; Shigekuni, M.; Nakamura, Y.; Shin, C.-G. *Chem. Lett.* 1996, 25, 1025–1026.

150. Suzuki, S.; Yonezawa, Y.; Shin, C.-G. *Chem. Lett.* 2004, 33, 814–815.

151. Okumura, K.; Saito, H.; Shin, C.-G.; Umemura, K.; Yoshimura, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1998, 71, 1863–1870.

152. Okumura, K.; Suzuki, T.; Shin, C.-G. *Heterocycles* 2000, 53, 765–770.

153. Suzuki, T.; Nagasaki, A.; Okumura, K.; Shin, C.-G. *Heterocycles* 2001, 55, 835–840.

154. Kelly, T. R.; Jagoe, C. T.; Gu, Z. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 4263–4266.

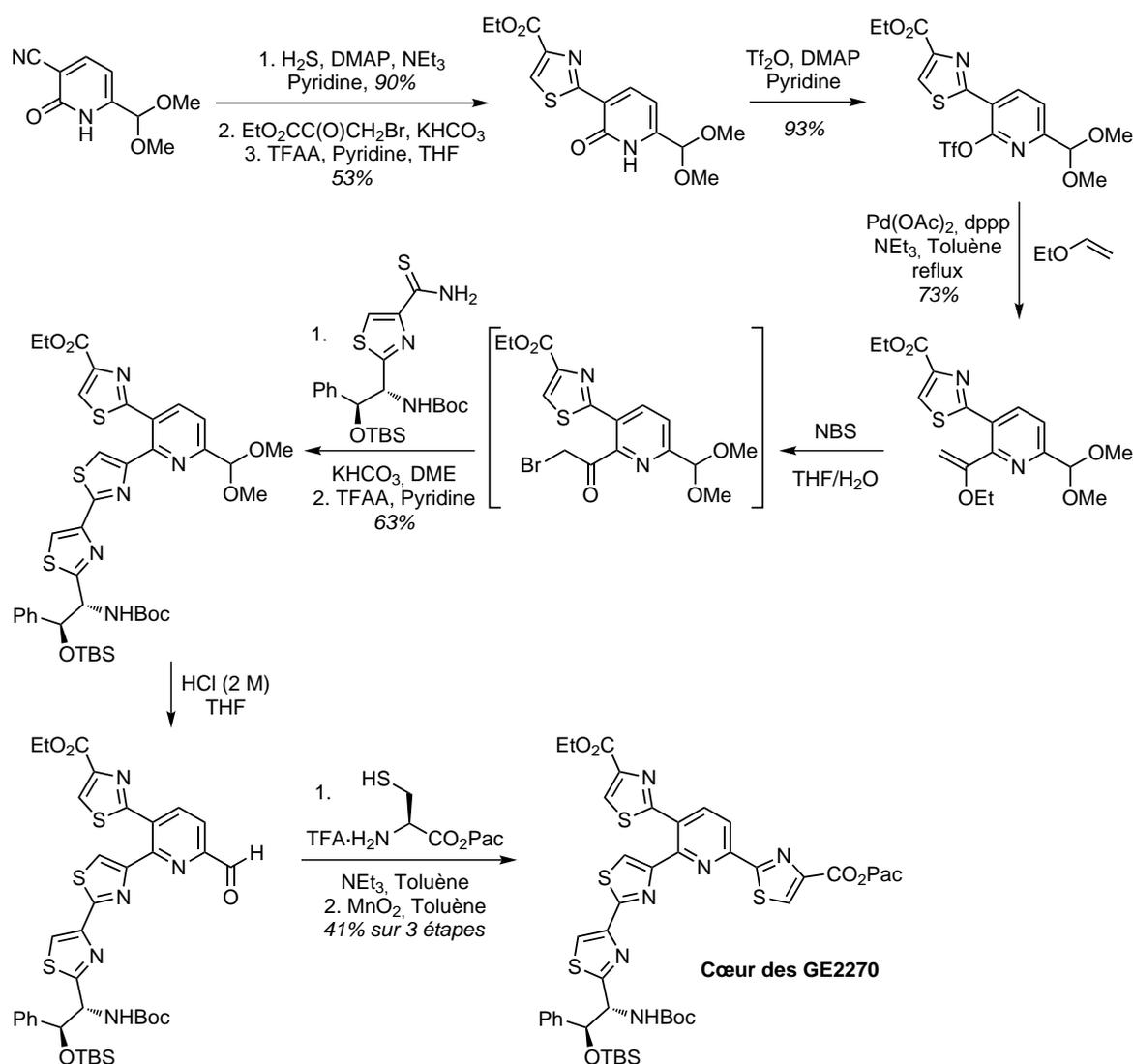


SCHÉMA 1.31 – Aménagement pas-à-pas d'un précurseur pyridinique pour la synthèse du cœur des GE2270 proposé par SHIN

Cette stratégie, abandonnée pendant plus de quinze ans, a été réactualisée par le groupe de BACH en 2005 qui a proposé une synthèse remarquable du cœur du GE2270A (Schéma 1.33).<sup>155</sup> La nouvelle stratégie repose sur l'utilisation d'un seul précurseur — la 2,3,6-tribromopyridine — qui est engagé dans trois réactions de couplages croisés successives, permettant l'installation régiosélective des trois unités thiazoles en seulement quatre étapes. Cette approche expéditive évite ainsi les étapes d'aménagement pas-à-pas de la pyridine et a aussi permis, grâce à la préparation de plusieurs diastéréoisomères, de mettre en évidence la configuration absolue (S),(S) du cœur hétérocyclique naturel. Lors de l'application à la synthèse totale du GE2270A, BACH et son équipe ont judicieusement mis à profit la méthodologie précédemment développée pour effectuer la macrocyclisation finale, en connectant l'unité bis-thiazolique par un couplage de STILLE.<sup>156,157</sup> Une stratégie similaire a été adoptée lors de la synthèse totale des amythiamicines C et D, en employant deux approches pour la macrocyclisation (Schéma 1.34). La 2,6-dibromo-3-iodopyridine a cette fois-ci été choisie comme précurseur pyridinique, car elle apparaît plus efficace lors de la première étape de métallation régiosélective, et elle est facilement préparée en 2 étapes à partir de la 3-aminopyridine. La

155. Heckmann, G.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 1199–1201.

156. Müller, H. M.; Delgado, O.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 4771–4774.

157. Delgado, O.; Müller, H. M.; Bach, T. *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 2322–2339.

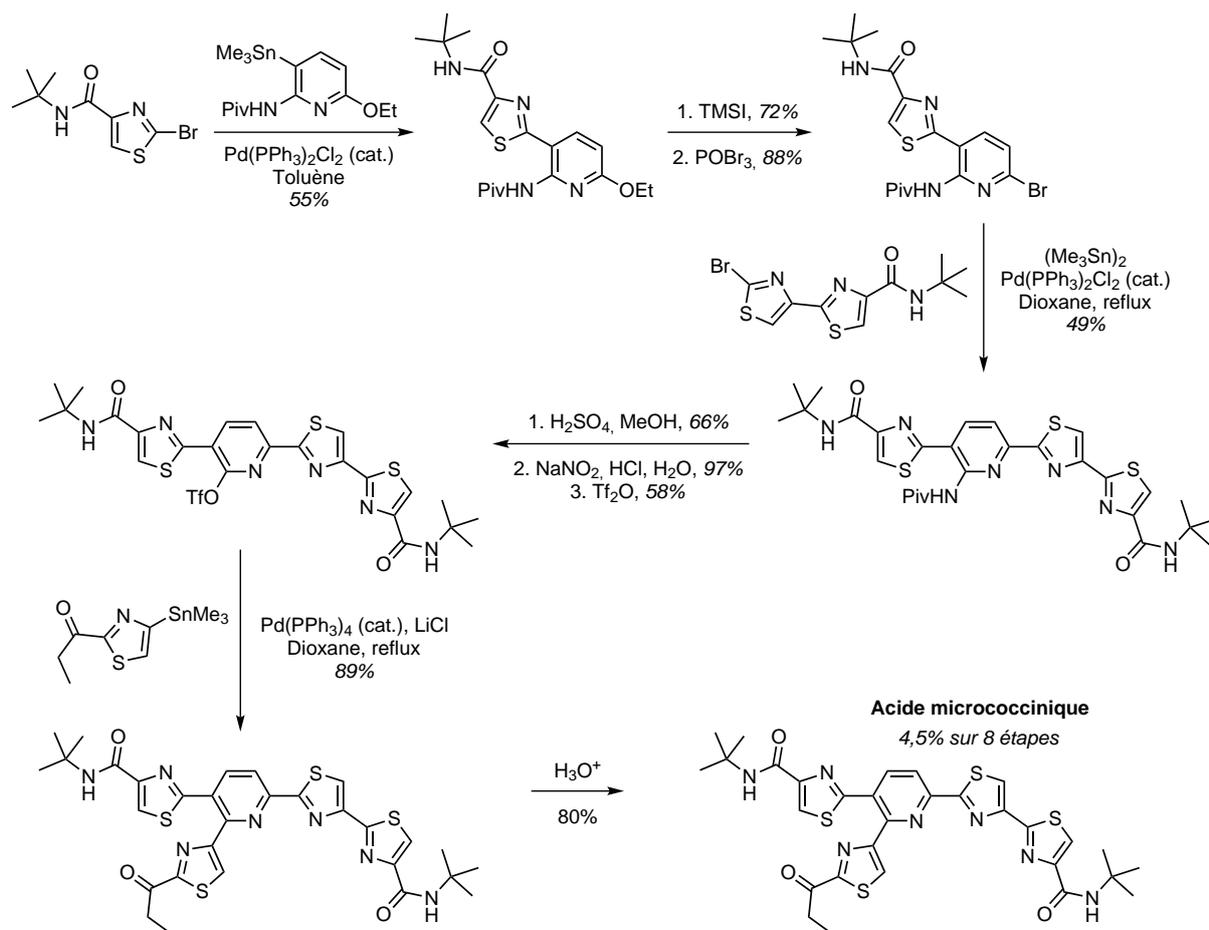


SCHÉMA 1.32 – Aménagement pas-à-pas d'un précurseur pyridinique pour la synthèse de l'acide micrococinique

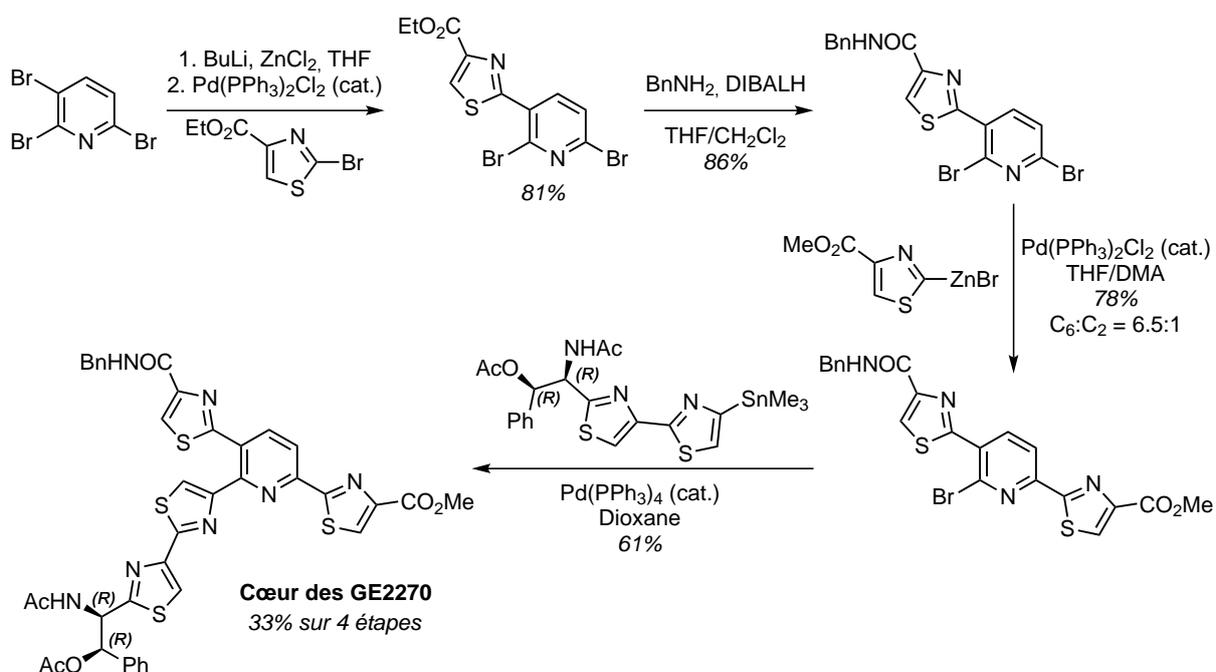


SCHÉMA 1.33 – Synthèse du cœur hétérocyclique du GE2270A proposée par l'équipe de BACH

première réaction de couplage de NEGISHI permet d'introduire de façon régiosélective la majeure partie de la chaîne peptidique latérale sur le cœur pyridinique, avec un bon rendement.

À ce stade, deux approches ont été envisagées concernant la macrocyclisation. Pour la synthèse de l'amythiamicine D, l'unité bithiazolique a été introduite après déprotection puis couplage peptidique, suivi d'une réaction de couplage de STILLE permettant la macrocyclisation (Schéma 1.34, voie a). Contrairement au cas du GE2270A, le couplage de STILLE n'a montré ici aucune régiosélectivité et les deux régio-isomères ont dû être séparés sur colonne de silice, ce qui explique le rendement faible en produit désiré. La fin de la synthèse est réalisée grâce à une étape de couplage de NEGISHI, qui permet l'introduction de la dernière unité thiazole avec un rendement modeste.

L'approche envisagée dans le cadre de la synthèse de l'amythiamicine C, est basée sur l'introduction dans un premier temps de l'unité thiazole-4-carboxylate à l'aide d'un couplage de NEGISHI régiosélectif (Schéma 1.34, voie b). Un couplage peptidique permet ensuite d'introduire l'unité bithiazolique, et le couplage de STILLE final permet d'effectuer la macrocyclisation avec un très bon rendement.

## 4. Conclusion

Cette étude bibliographique a permis de mettre en évidence les principaux défis synthétiques à relever pour le développement pharmacologique des thiopeptides antibiotiques. En particulier, la mise au point de synthèses rapides et modulables de ces structures naturelles complexes apparaît essentielle, notamment pour la préparation des cœurs hétérocycliques di- ou tri-azolyropyridine à divers degrés d'oxydation.

Les approches les plus répandues actuellement pour la synthèse des cœurs de thiopeptides antibiotiques de la série *d* sont basées sur la cyclisation — biomimétique ou non — de précurseurs 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 la préparation de précurseurs thiazoliques hautement fonctionnalisés. Ainsi, la diversification nécessaire à la production d'analogues doit intervenir très tôt dans la synthèse, et peut nécessiter une réévaluation de la séquence synthétique.

Une approche alternative, initiée par KELLY dans les années 1990 et reprise plus récemment par les équipes de SHIN et BACH, propose l'aménagement d'un précurseur pyridinique selon deux stratégies distinctes. La première stratégie, largement exploitée par SHIN, repose sur la construction pas à pas des unités azoliques, principalement par condensation de HANTZSCH, sur un précurseur pyridinique préfonctionnalisé. Bien que la synthèse de HANTZSCH permette un contrôle total du site d'introduction des thiazoles, elle impose une synthèse linéaire et nécessite plusieurs étapes d'aménagement fonctionnel. La deuxième stratégie initiée par BACH en 2005 lors de la synthèse du GE2270A propose une alternative plus séduisante. La connexion directe des unités thiazoles par des réactions de couplages croisés successifs sur une pyridine tri-halogénée ne nécessite en effet aucun aménagement fonctionnel de la pyridine au cours de la synthèse. Cette stratégie repose toutefois sur un parfait contrôle de la sélectivité des réactions de couplage, et n'a à ce jour été éprouvée que pour la préparation de deux cœurs hétérocycliques, avec néanmoins une absence totale de régiosélectivité de la réaction de couplage lors de la synthèse de l'amythiamicine D. Par ailleurs, comme le souligne BACH, la synthèse des pyridines tri-halogénées est souvent délicate.

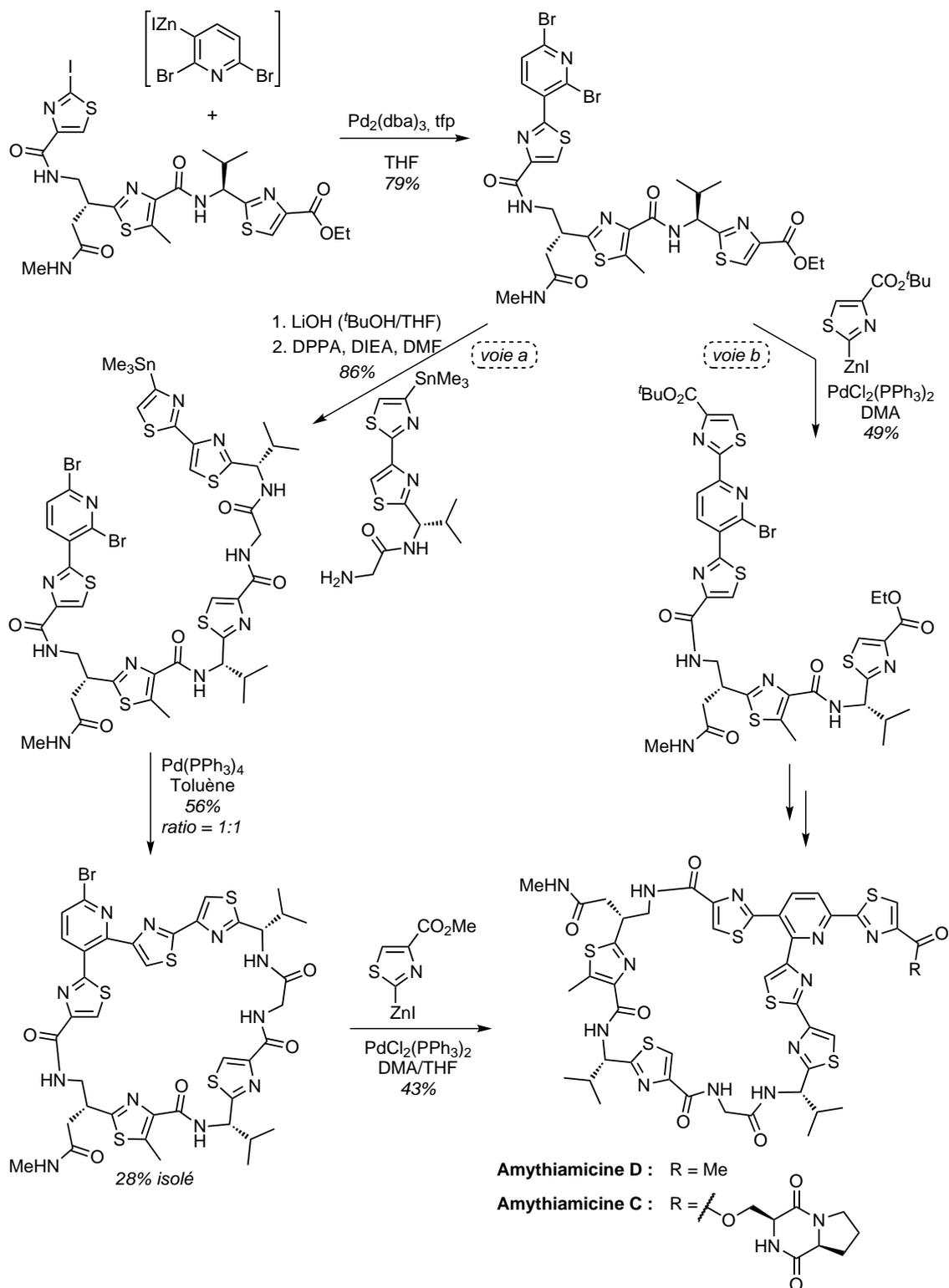


SCHÉMA 1.34 – Synthèse totale des amythiamicines C et D proposée par l'équipe de BACH

## 5. Précédents du laboratoire

### 5.1. Contexte

Les méthodes de fonctionnalisation des hétérocycles suscitent un fort intérêt de la part de l'industrie pharmaceutique, et sont d'une grande importance pour la synthèse de produits naturels et le développement des matériaux organiques. La chimie organométallique représente actuellement un des outils les plus utilisés pour le développement de nouvelles méthodes de fonctionnalisation des liaisons C–X, C–CO<sub>2</sub>H et C–H d'hétérocycles. Cette fonctionnalisation d'hétérocycles *via* la génération sélective d'hétéroaryle-métaux se divise en deux classes principales de réaction, représentées de façon schématique dans la Figure 1.7.

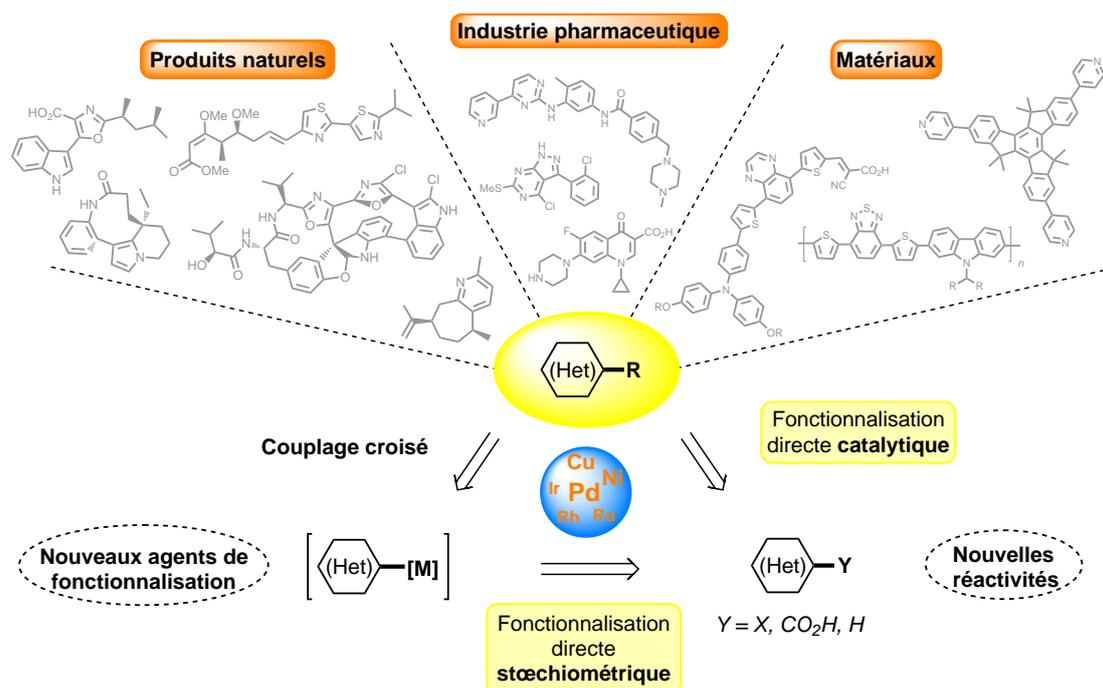


FIGURE 1.7 – Représentation schématique des différents modes d'activation directe des hétérocycles

La première classe de réactions repose sur la génération d'hétéroaryle-métaux de façon *stœchiométrique*, par des processus d'échange hydrogène-métal ou halogène-métal, de transmétallation ou de couplages croisés,<sup>158–168</sup> comme par exemple les couplages de NEGISHI ou les séquences de borylation-couplage de SUZUKI-MIYAJI.

Les enjeux majeurs de cette approche sont doubles : il est nécessaire d'une part de développer de nouveaux outils de contrôle de la sélectivité de la métallation, et d'autre part de concevoir et d'étudier de nouvelles espèces organométalliques. En effet, le développement de nouveaux agents de métallation capables d'opérer à des températures proches de l'ambiante, de conserver un large spectre de réactivité vis-à-vis

158. Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933.

159. Negishi, E.-I.; Liu, F. in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2007, p. 1–47.

160. Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059–4090.

161. Turck, A.; Plé, N.; Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489–4505.

162. Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 3975–3984.

163. Clayden, J., *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*; Pergamon : 2002.

164. Schlosser, M., *Organometallics in Synthesis: A Manual*; John Wiley & Sons : 2004.

165. Nájera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9255–9303.

166. Diederich, F.; Stang, P., *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; John Wiley & Sons : 2004.

167. Epsztajn, J.; Jozwiak, A.; Szczesniak, A. K. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1817–1848.

168. Schlosser, M.; Mongin, F. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1161–1172.

des électrophiles ou lors de couplage croisés, et de posséder un caractère peu nucléophile vis-à-vis des fonctions sensibles est primordial. Dans ce contexte, le développement de nouvelles bases telles que les amidures de magnésium et de zinc et les complexes « ates » (zincates, magnésiates, aluminates), associé à une étude approfondie de leur réactivité suscite un grand intérêt.<sup>169</sup>

La seconde classe de réaction est basée sur la génération d'hétéroaryle-métaux de façon *catalytique*, à l'aide d'un métal de transition (Pd, Rh, Ru, Ir, Cu, Ni...) et d'un agent de fonctionnalisation (alcène, alcyne, halogénure d'aryle, agent d'oxydation...). Les avantages de cette approche sont multiples : l'élimination des étapes de pré-fonctionnalisation (halogénéation, métallation...), l'utilisation de conditions généralement moins drastiques<sup>170</sup> ou la possibilité de répondre aux problèmes de chimiosélectivité observés lors de la génération d'hétéroaryle-métaux de façon stœchiométrique. De plus, la large gamme de métallations catalytiques actuellement possibles (addition oxydante,<sup>171,172</sup> métallation électrophile,<sup>171</sup> carbométallation,<sup>171</sup> métallation-déprotonation assistée par une base<sup>173,174</sup>) offre un large choix de réactivité sur une grande variété d'(hétéro)arènes (Figure 1.8).

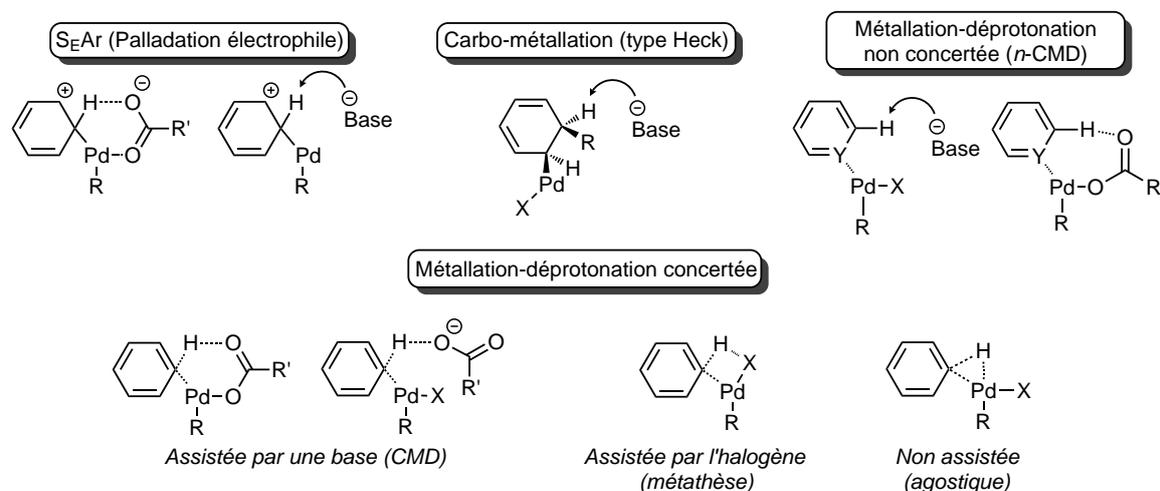


FIGURE 1.8 – Modes de palladation catalytique les plus couramment évoqués (R = Aryle ou hétéroaryle; R' = OH ou <sup>t</sup>Bu)

Dans ce contexte, notre laboratoire s'intéresse au développement de nouvelles méthodologies de fonctionnalisation directe d'hétérocycles par activation métallique stœchiométrique et catalytique. Parmi ces nombreux enjeux méthodologiques, trois axes de recherche sont actuellement retenus : le contrôle de la sélectivité,<sup>175,176</sup> le développement de nouveaux agents de fonctionnalisation,<sup>177-186</sup> et la conception de

169. Mulvey, R. E.; Mongin, F.; Uchiyama, M.; Kondo, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3802–3824.
170. Wencel-Delord, J.; Droge, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740–4761.
171. Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238.
172. Balcells, D.; Clot, E.; Eisenstein, O. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 749–823.
173. Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118–1126.
174. Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315–1345.
175. Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173–1193.
176. Theveau, L.; Verrier, C.; Lassalas, P. *et al. Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14450–14463.
177. Bayh, O.; Awad, H.; Mongin, F. *et al. J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5190–5196.
178. Robert, N.; Hoarau, C.; Célanire, S. *et al. Tetrahedron* **2005**, *61*, 4569–4576.
179. Bayh, O.; Awad, H.; Mongin, F. *et al. Tetrahedron* **2005**, *61*, 4779–4784.
180. Lazaar, J.; Hoarau, C.; Mongin, F. *et al. Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3811–3813.
181. Robert, N.; Bonneau, A.-L.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6071–6074.
182. Bonneau, A.-L.; Robert, N.; Hoarau, C.; Baudoin, O.; Marsais, F. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 175–183.
183. Robert, N.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3702–3706.
184. Hawad, H.; Bayh, O.; Hoarau, C. *et al. Tetrahedron* **2008**, *64*, 3236–3245.
185. Robert, N.; Martin, T.; Grisel, J. *et al. Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1768–1770.
186. Bellamy, E.; Bayh, O.; Hoarau, C. *et al. Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7043–7045.

nouveaux couplages bis-aromatiques.<sup>187-189</sup>

En particulier, de nombreux efforts ont été portés ces dernières années au laboratoire sur l'étude méthodologique de la fonctionnalisation directe en séries oxazoles et thiazoles, en particulier sur les modèles oxazole et thiazole-4-carboxylate et 4-bromo-2-cétothiazoles, qui sont à la fois des hétérocycles types pour traiter des problèmes de sélectivité et des éléments structuraux de nombreux produits naturels. Ainsi, les méthodologies de fonctionnalisation directe développées au laboratoire ont été directement appliquées à la synthèse de produits naturels oxazoliques et thiazoliques de complexité variable.

## 5.2. Développement d'une nouvelle méthodologie d'arylation directe régiosélective en position C<sub>2</sub> en séries oxazole et thiazole-4-carboxylate

### 5.2.1 Introduction

Les unités oxazoles et thiazoles sont très largement présentes dans de nombreux produits naturels notamment d'origine marine, car ils résultent simplement de la condensation d'une unité sérine, thréonine ou cystéine avec une unité peptidique voisine (voir Schéma 1.1, page 13). On peut classer ces molécules en quatre grandes catégories : les azole-dipeptides, les azoles 2,4-disubstitués, les azoles 2,5-disubstitués et les azoles 2,4,5-trisubstitués (Figure 1.9).

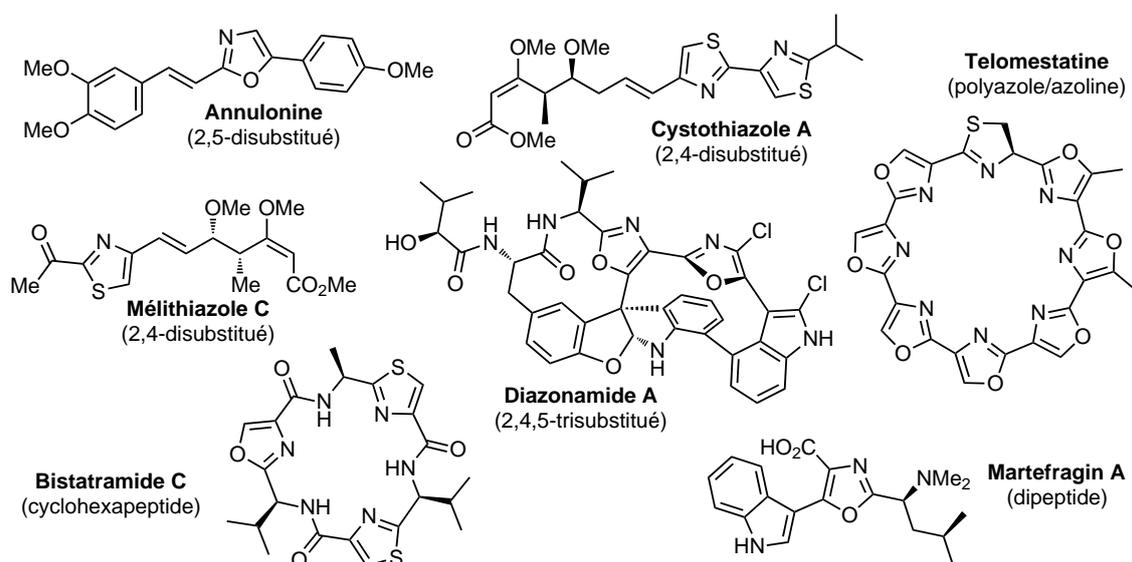


FIGURE 1.9 – Exemples de produits naturels comportant des unités oxazole et/ou thiazole différemment substituées

Les azole-dipeptides sont très largement représentés, car ils résultent de modifications simples d'une chaîne peptidique, le représentant le plus simple de cette famille étant la martefragine A, constituée uniquement de deux acides aminés.<sup>190</sup> Elle possède un pouvoir anti-oxydant remarquable, cent fois supérieur à celui de la vitamine E. D'autres représentants plus complexes ont été recensés, tels le bistatramide C<sup>98</sup> ou la grande famille des thiopeptides antibiotiques présentés dans la section précédente. Les trois autres familles sont divisées selon un classement arbitraire des produits naturels en fonction du degré et des positions de substitution des noyaux oxazoles.

L'annulonine est la première molécule naturelle azolique 2,5-disubstituée isolée.<sup>191</sup> Par la suite, de nombreuses molécules possédant une structure azole 2,5-disubstituée ont été caractérisées, telles que les phorba-

187. Zhao, D.; You, J.; Hu, C. *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 5466–5492.

188. Verrier, C.; Lassalas, P.; Théveau, L. *et al. Beilstein J. Org. Chem.* 2011, 7, 1584–1601.

189. Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* 2011, 111, 1215–1292.

190. Nishida, A.; Fuwa, M.; Fujikawa, Y. *et al. Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5983–5986.

191. Axelrod, B.; Belzile, J. *J. Org. Chem.* 1958, 23, 919–920.

zoles A–D.<sup>192,193</sup> En règle générale, les molécules comportant un squelette azole 2,5-disubstitué présentent d'excellentes propriétés luminescentes, notamment de fluorescence et de scintillation.

Les squelettes azoliques 2,4-disubstitués sont très répandus, et de nombreux produits naturels possèdent des enchaînements bis-oxazoliques ou bis-thiazoliques tels que les cystothiazoles<sup>194,195</sup> ou les hennoxazoles.<sup>196</sup> Par ailleurs, un macrocycle contenant uniquement des enchaînements de noyaux oxazoles et d'un noyau thiazoline connectés sur leurs positions C<sub>2</sub> et C<sub>4</sub> a été isolé en 2001 — la télomestatine.<sup>197</sup> Son nom évoque sa remarquable propriété d'inhibition de la télomérase, une enzyme qui joue un rôle fondamental dans le processus d'apoptose cellulaire.

Enfin les structures de type azoles 2,4,5-trisubstitués sont peu représentées, le diazonamide A étant un des seuls représentants de cette famille.<sup>198</sup> Sa structure particulière constitue un véritable challenge synthétique, mais il est également très étudié pour ces propriétés d'inhibition de la division cellulaire.<sup>199</sup>

## 5.2.2 Développement méthodologique

Une étude préliminaire de phénylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle a été proposée en 2005, basée sur l'emploi d'une quantité catalytique d'acétate de palladium et de ligand, un excès de carbonate de césium et d'un équivalent d'iodure de benzène dans le dioxane ou le toluène.<sup>200</sup> L'orientation préférentielle de la réaction en position C<sub>2</sub> a rapidement été mise en évidence, et ce indépendamment du solvant et du ligand. Ce processus a par la suite pu être optimisé pour atteindre sélectivement la position C<sub>2</sub> par l'emploi des ligand Cy-JohnPhos ou IMes dans le dioxane, tout en empêchant la formation des composés phénylés en C<sub>5</sub> et diphénylés.

Cette méthodologie a ensuite été étendue au couplage régiosélectif de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec de nombreux aromatiques et hétéroaromatiques iodés, bromés et chlorés (Schéma 1.35).<sup>201–203</sup> De plus, le processus est très chimiosélectif, et tolère ainsi des groupements sensibles aux attaques nucléophiles (esters, aldéhydes...) aussi bien que la présence d'une aniline non protégée. Ces conditions réactionnelles se sont révélées efficaces pour la vinylation, la benzylation et l'alkylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle.<sup>204</sup> Par la suite, des conditions d'(hétéro)arylation directe séquentielle en position C<sub>5</sub> ont été mises au point, permettant d'accéder rapidement à des oxazoles 2,5-disubstitués (Schéma 1.35).<sup>201</sup>

Parallèlement, le développement d'une méthodologie similaire de fonctionnalisation directe régiosélective du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle a été entreprise (Schéma 1.36).<sup>205</sup> Cette fois-ci l'utilisation de DMF en tant que solvant et de carbonate de césium en tant que base s'est avérée cruciale pour conserver la régiosélectivité en position C<sub>2</sub>. Une fois les conditions optimales mises en place, la réaction s'est montrée très efficace sur une large gamme de dérivés aromatiques et hétéroaromatiques iodés, bromés et chlorés. L'utilisation de ces deux derniers requière toutefois l'emploi du ligand Cy-JohnPhos, plus efficace lors de l'insertion oxydante du palladium dans la liaison carbone–halogène.

Afin de concevoir des conditions opératoires permettant de fonctionnaliser sélectivement les positions C<sub>2</sub> et C<sub>5</sub>, nous avons entrepris une étude complète visant à déterminer les modes d'activation métallique mis en jeu, à l'origine de la régiosélectivité de la réaction.

192. Rudi, A.; Stein, Z.; Green, S. *et al. Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2589–2592.

193. Loughlin, W. A.; Muderawan, I. W.; McCleary, M. A.; Volter, K. E.; King, M. D. *Aust. J. Chem.* **1999**, *52*, 231–234.

194. Ojika, M.; Suzuki, Y.; Tsukamoto, A. *et al. J. Antibiot.* **1998**, *51*, 275–281.

195. Suzuki, Y.; Ojika, M.; Sakagami, Y.; Fudou, R.; Yamanaka, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11399–11404.

196. Ichiba, T.; Yoshida, W. Y.; Scheuer, P. J.; Higa, T.; Gravalos, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3173–3174.

197. Shin-ya, K.; Wierzba, K.; Matsuo, K.-i. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1262–1263.

198. Lindquist, N.; Fenical, W.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2303–2304.

199. Cruz-Monserrate, Z.; Vervoort, H. C.; Bai, R. *et al. Mol. Pharmacol.* **2003**, *63*, 1273–1280.

200. Hoarau, C.; Du Fou de Kerdaniel, A.; Bracq, N. *et al. Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8573–8577.

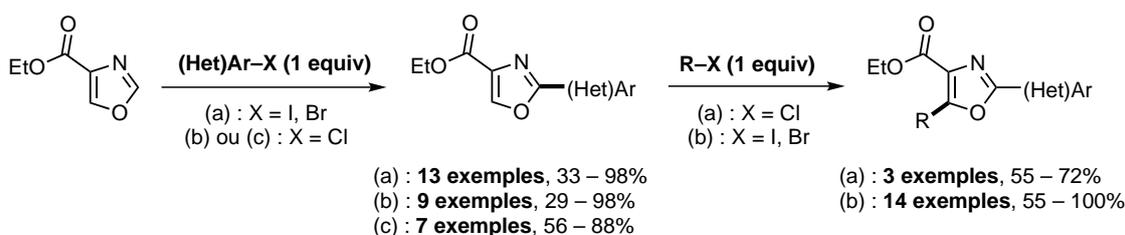
201. Verrier, C.; Martin, T.; Hoarau, C.; Marsais, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7383–7386.

202. Roger, J.; Verrier, C.; Le Goff, R.; Hoarau, C.; Doucet, H. *ChemSusChem* **2009**, *2*, 951–956.

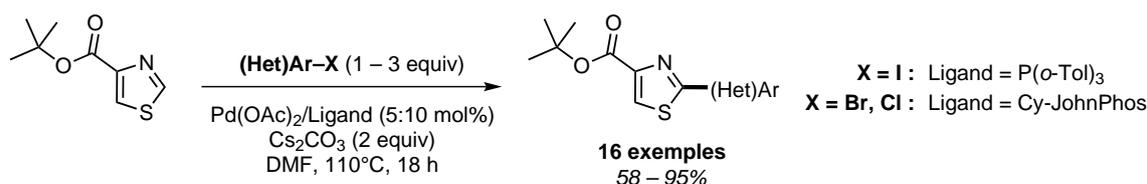
203. Dong, J. J.; Roger, J.; Verrier, C. *et al. Green Chem.* **2010**, *12*, 2053–2063.

204. Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 647–650.

205. Martin, T.; Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2909–2912.

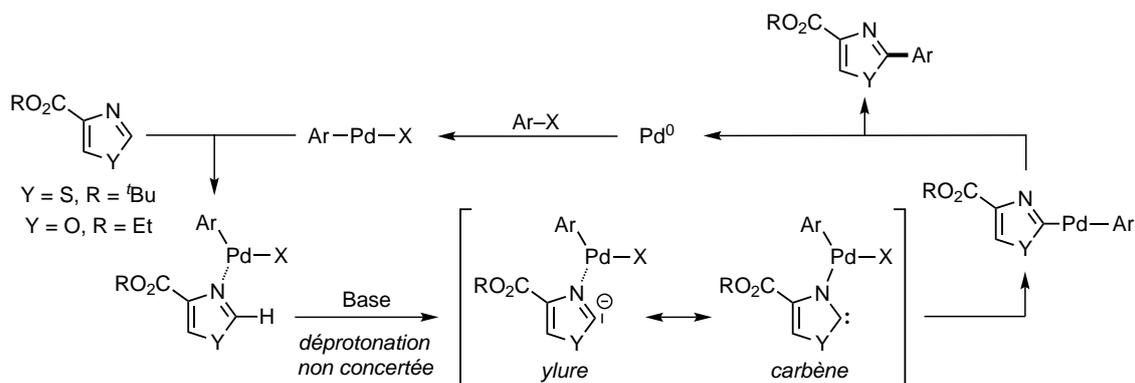


**SCHÉMA 1.35** – Arylation directe régiosélective en position C<sub>2</sub> de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle. Conditions générales : Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), Ligand (10 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv), Solvant, 110 °C, 18 h; (a) Ligand : Cy-JohnPhos, Solvant : Dioxane; (b) Ligand : Tri-*o*-tolylphosphine, Solvant : Toluène; (c) Ligand : Tri-*o*-tolylphosphine, Solvant : Diéthyle carbonate



**SCHÉMA 1.36** – Arylation directe régiosélective en position C<sub>2</sub> du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle

Une étude approfondie de l'influence de la base nous a ainsi permis d'identifier deux mécanismes de métallation catalytique. Le premier mode de métallation catalytique est un mécanisme de métallation-déprotonation non concertée (*n*-CMD). Il est basé sur l'emploi de conditions basiques fortes, notamment par l'emploi des bases Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> et DBU, et il est sélectif de la position C<sub>2</sub> des noyaux oxazole- et thiazole-4-carboxylate. L'origine de cette sélectivité est actuellement étudiée au laboratoire dans le cadre d'un travail de thèse,<sup>188,206</sup> et les derniers résultats mettent en évidence une chélation du complexe aryl-palladium issu de l'addition oxydante avec l'atome d'azote du noyau azolique, qui faciliterait ensuite la déprotonation intra- ou intermoléculaire. Le mécanisme proposé est développé dans le Schéma 1.37.



**SCHÉMA 1.37** – Explication de la sélectivité de l'arylation directe en position C<sub>2</sub> par chélation du complexe palladié à l'atome d'azote

Le second mode de métallation catalytique est basé sur un processus de métallation-déprotonation concertée (CMD), actuellement très décrit dans la littérature. Il repose sur l'utilisation de bases carbonatées plus douces telles que le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et il est exacerbé par l'emploi d'acide pivalique. Les résultats expérimentaux d'arylation directe selon ce mode de métallation catalytique, ainsi que les calculs théoriques des énergies des états de transition ont permis de confirmer que ce mécanisme pouvait intervenir sur les positions C<sub>2</sub>

206. Théveau, L.; Querolle, O.; Dupas, G.; Hoarau, C. *Tetrahedron* 2013.

et C<sub>5</sub>. Une préférence pour la position C<sub>5</sub> allant de 0,4 kcal/mol à 1,3 kcal/mol a toutefois été constatée (Schéma 1.38).

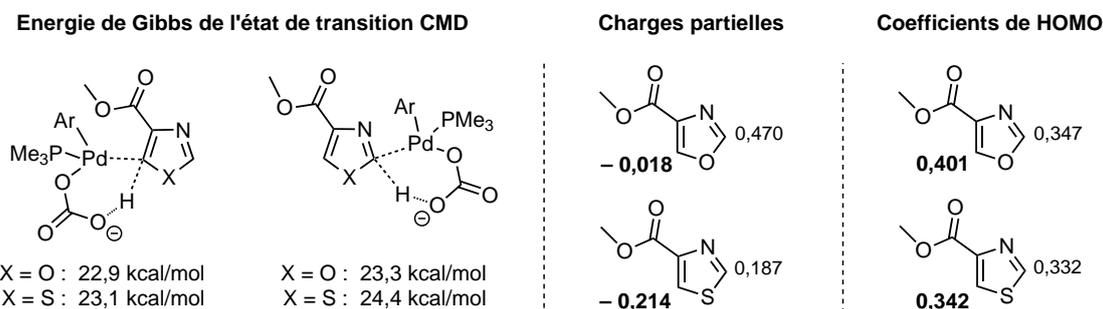


SCHÉMA 1.38 – Calculs théoriques des énergies des états de transition impliquant un mécanisme de type CMD, des coefficients de HOMO et des charges partielles sur les modèles oxazole et thiazole-4-carboxylate de méthyle

Ce mode de métallation catalytique a été mis à profit pour proposer deux nouvelles stratégies d'arylation directe sélectives de la position C<sub>5</sub> en séries oxazole et thiazole-4-carboxylate. La première stratégie exploite la réactivité particulière de la position C<sub>5</sub> sous contrôle orbitalaire et faible effet stérique (Schéma 1.39, « CMD interne »). Le ligand PCy<sub>3</sub> s'est notamment avéré être un bon compromis entre les contraintes stériques internes — nécessaire au mécanisme CMD — et externes, imposées par la présence d'un groupement ester encombré en position C<sub>4</sub>.

La seconde stratégie exploite quant à elle la forte concentration de charge localisée en position C<sub>5</sub> (Schéma 1.38), et propose de renforcer la sélectivité de la position C<sub>5</sub> en utilisant un complexe palladié à caractère électrophile généré par l'emploi d'un ligand bidentate, selon le modèle de CMD proposé par le groupe d'ECHARREN (Schéma 1.39, « CMD externe »).<sup>207</sup>

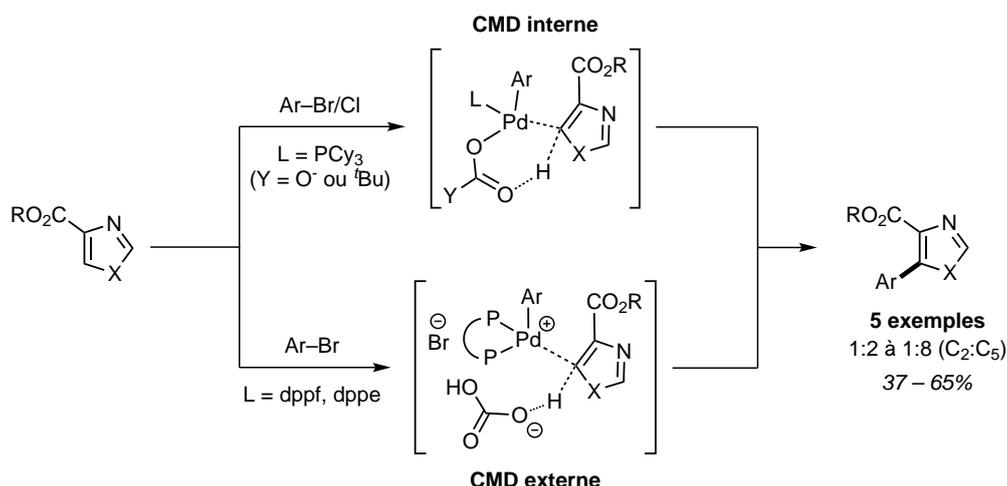


SCHÉMA 1.39 – (Hétéro)arylation régiosélective en position C<sub>5</sub> de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle dans des conditions CMD

207. Pascual, S. ; de Mendoza, P. ; Braga, A. A. ; Maseras, F. ; Echavarren, A. M. *Tetrahedron* 2008, 64, 6021–6029.

### 5.3. Développement d'une nouvelle méthodologie de fonctionnalisation directe des unités 4-bromo-2-cétothiazoles en position C<sub>4</sub> par une séquence de Borylation–Couplage de SUZUKI–MIYAUURA

#### 5.3.1 Introduction

Les unités 2-cétothiazoles sont présentes dans plusieurs produits naturels, tels que le mélithiazole C ou le bacillamide A, et ont aussi été identifiées comme des unités présentes dans certains produits issus de l'hydrolyse de thiopeptides antibiotiques, comme l'acide saramycétique ou le micrococciate de diméthyle (Figure 1.10). Par ailleurs, la fonction méthyle cétone en position C<sub>2</sub> peut être aménagée en  $\alpha$ -bromo cétone

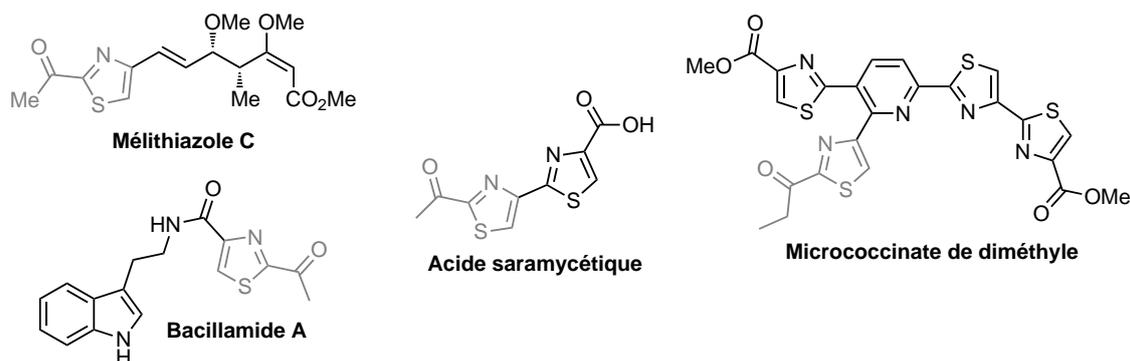


FIGURE 1.10 – Exemples de produits naturels comportant des unités 2-cétothiazoles

puis engagée dans une condensation de HANTZSCH avec différents thioamides, permettant de former des unités bis-thiazoliques présentes dans de nombreux produits naturels,<sup>194,195,208–210</sup> et plus particulièrement dans les cœurs pyridiniques des thiopeptides antibiotiques de la série *d*.

Cependant, les méthodes existantes permettant la fonctionnalisation de cette unité hautement valorisable sont principalement basées sur des réactions de couplage de STILLE, comme l'illustre le Schéma 1.40.

#### 5.3.2 Développement méthodologique

Une nouvelle méthodologie de fonctionnalisation directe des unités 4-bromo-2-cétothiazoles a été proposée, qui repose sur l'utilisation d'une séquence de borylation–couplage de SUZUKI–MIYAUURA. Le 4-bromo-2-acétylthiazole et le 4-bromo-2-propionylthiazole, préparés en deux étapes à partir du 2,4-dibromothiazole selon la procédure initialement décrite par l'équipe de PYNE,<sup>211,212</sup> sont engagés dans une première réaction de borylation pallado-catalysée avec le bis(pinacolato)diborane, en présence d'un ligand phosphinobiphényle de BUCHWALD et d'un excès d'acétate de potassium dans le dioxane (Schéma 1.41). Les 2-cétothiazol-4-yl boronates correspondant sont alors obtenus de façon quantitative, et le simple ajout de l'électrophile et d'une solution aqueuse de phosphate de potassium dans le milieu réactionnel permet d'obtenir après 12 heures de réaction les produits de couplage avec des rendements moyens à excellents. L'un des points essentiels de cette méthodologie est l'utilisation d'acétate de potassium lors de la première étape de borylation : en effet, cette base est capable de provoquer la transmétallation d'un des groupements pinacolborane sur le palladium, mais n'est pas efficace lors du couplage de SUZUKI–MIYAUURA. Ainsi, la formation du produit d'homocouplage est inhibée, et seul l'ajout d'une base plus forte telle que le phosphate de potassium aqueux permet d'engager la réaction de couplage.

208. Gerth, K.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Trowitzsch, W. *J. Antibiot.* 1980, 33, 1474–1479.

209. Ahn, J.-W.; Woo, S.-H.; Lee, C.-O.; Cho, K.-Y.; Kim, B.-S. *J. Nat. Prod.* 1999, 62, 495–496.

210. Böhlendorf, B.; Herrmann, M.; Hecht, H.-J. *et al. Eur. J. Org. Chem.* 1999, 1999, 2601–2608.

211. Gebauer, J.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* 2007, 9, 3425–3427.

212. Ung, A. T.; Pyne, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, 9, 1395–1407.

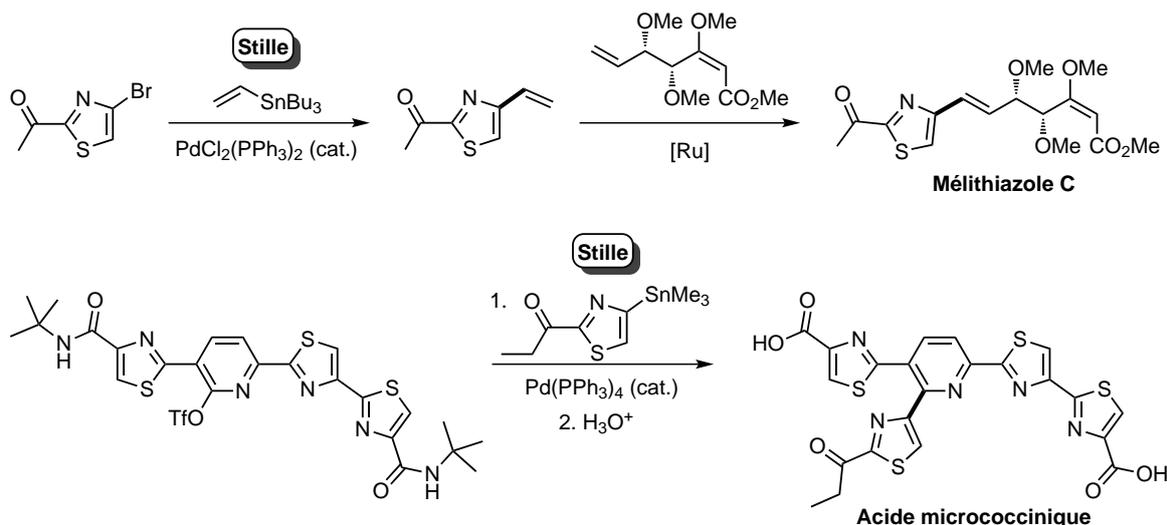


SCHÉMA 1.40 – Utilisation du couplage de STILLE pour le couplage des unités 4-bromo-2-cétothiazoles, lors de la synthèse du méli-thiazole<sup>211</sup> et de l'acide micrococcinique<sup>154</sup>

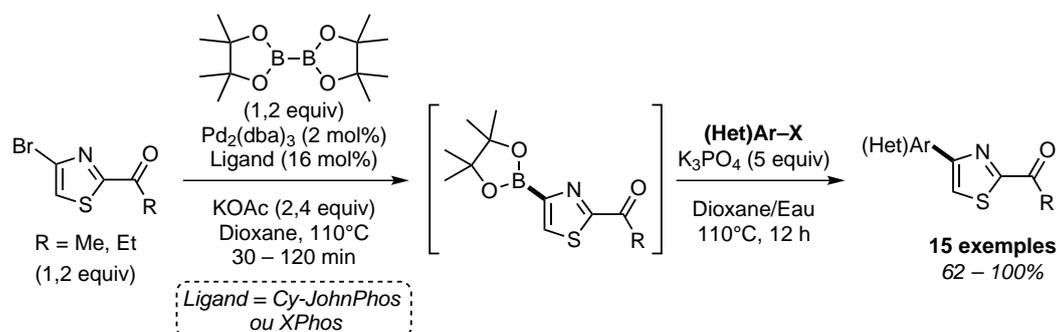


SCHÉMA 1.41 – Séquence « borylation-couplage de SUZUKI-MIYAUURA » appliquée en série 4-bromo-2-cétothiazole

Cette méthodologie a ensuite été éprouvée avec de nombreux partenaires halogénés aromatiques, hétéroaromatiques et même vinyliques et s'est révélée être très générale. On notera tout de même que l'emploi du ligand XPhos — permettant lui aussi la borylation quantitative des 4-bromo-2-cétothiazoles malgré un temps de réaction plus long — a parfois été nécessaire pour obtenir les produits de couplage dans des rendements satisfaisants. Enfin, les modèles 2,4-dibromo-thiazole et 2,4-dichloro-thiazole ont pu être couplés avec succès avec le 4-bromo-2-acétylthiazole, ouvrant l'accès à une nouvelle voie de synthèse des composés bis-thiazoliques très largement représentés dans les produits naturels thiazoliques.

## 5.4. Applications synthétiques des méthodologies de fonctionnalisation directe en séries oxazole et thiazole-4-carboxylate et 4-bromo-2-cétothiazole

### 5.4.1 Synthèse de produits naturels oxazoliques

Les méthodologies de fonctionnalisation directe développées en série oxazole-4-carboxylate ont pu être appliquées avec succès à la synthèse de plusieurs produits naturels oxazoliques, tels que la balsoxine,<sup>213</sup> la texaline<sup>214</sup> et l'annulonine<sup>191</sup> (Figure 1.11).<sup>201</sup> Plus récemment, la synthèse de sondes fluorescentes analogues de DPO et POPOP présentant des propriétés photo-physiques très intéressantes — déplacement de STOKES

213. Burke, B. ; Parkins, H. ; Talbot, A. M. *Heterocycles* 1979, 12, 349–351.

214. Domínguez, X. A. ; de la Fuente, G. ; González, A. G. ; Reina, M. ; Timón, I. *Heterocycles* 1988, 27, 35–38.

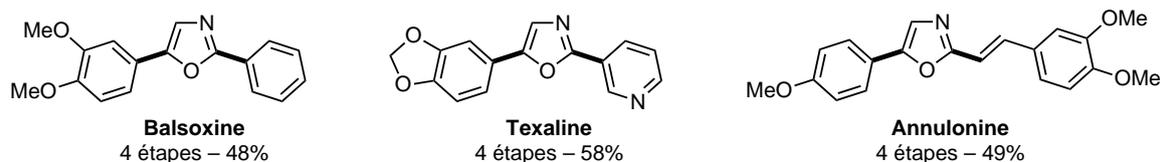


FIGURE 1.11 – Application des méthodologies d'arylation directe à la synthèse de produits naturels oxazoliques

amélioré, rendement quantique élevé — a été proposée.<sup>215</sup>

La synthèse de ces molécules simples a ainsi permis d'illustrer l'utilité des méthodes de fonctionnalisation directe développées au laboratoire en série oxazole-4-carboxylate dans des domaines variés. Toutefois, un projet de plus grande envergure de développement pharmacologique a été récemment entrepris, mettant à profit les méthodologies de fonctionnalisation directe en séries thiazole-4-carboxylate et 4-bromo-2-cétothiazole pour proposer des synthèses rapides du cœur hétérocyclique de thiopeptides antibiotiques de la série *d*.

#### 5.4.2 Étude de nouvelles voies d'accès aux cœurs hétérocycliques des thiopeptides antibiotiques de la série *d*

Comme nous l'avons exposé dans le chapitre d'introduction de ce manuscrit, le développement de méthodes de synthèse rapides et modulables pour l'accès aux cœurs de thiopeptides antibiotiques est un enjeu crucial pour permettre leur développement pharmacologique. Dans ce contexte, notre laboratoire a décidé de mettre à profit les méthodologies de fonctionnalisation directe développées en séries thiazole-4-carboxylate et 4-bromo-2-cétothiazole pour proposer des simplifications méthodologiques aux plans de synthèse proposés par les équipes de SHIN et BACH reposant sur la modulation pas-à-pas d'un précurseur pyridinique.

Une première partie de ce travail a porté sur la synthèse d'un thio-analogue de sulfomycinamate de *tert*-butyle, mettant à profit la réaction d'hétéroarylation développée en série thiazole-4-carboxylate. La première étape exploite la réaction d'arylation directe régiosélective en C<sub>2</sub> du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle, et permet son couplage avec le 5-bromopicolinate de *tert*-butyle. Un atome de chlore est ensuite introduit en position C<sub>2</sub> de la pyridine en deux étapes, par oxydation de l'atome d'azote de la pyridine suivie d'une transposition de type REISSERT à l'aide d'oxychlorure de phosphore. L'unité 2-cétothiazole est enfin introduite grâce à un couplage de STILLE, suivie d'une déprotection de la fonction cétal à l'aide d'un acide de LEWIS doux. Le thio-analogue de sulfomycinamate de *tert*-butyle a ainsi été obtenu en 5 étapes, avec un rendement global de 45 % (Schéma 1.42).

Un second plan de synthèse a ensuite été envisagé selon les mêmes déconnexions que celles proposées pour la synthèse du *thio*-analogue de sulfomycinamate de *tert*-butyle, mais permettant cette fois-ci la synthèse rapide du cœur triazolypyridine des micrococccines.<sup>216</sup>

L'intermédiaire 6-chloro-5-thiazolypicolinate d'éthyle est obtenu selon la voie de synthèse évoquée précédemment pour la synthèse du *thio*-analogue de sulfomycinamate de *tert*-butyle, puis la fonction ester est modulée en thioamide en deux étapes, et engagée dans une réaction de condensation de HANTZSCH avec le 2-(2-bromoacetyl)thiazole-4-carboxylate d'éthyle. La séquence BSC développée sur les unités 4-bromo-2-cétothiazoles a enfin été mise à profit afin d'introduire sélectivement une unité 2-cétothiazole en position C<sub>2</sub> de la pyridine 3,6-disubstituée. Le micrococccinate de *tert*-butyl éthyle est ainsi obtenu avec un rendement global de 20 % sur 7 étapes de synthèse (Schéma 1.43).<sup>216</sup>

215. Verrier, C. ; Fiol-Petit, C. ; Hoarau, C. ; Marsais, F. *Org. Biomol. Chem.* 2011, 9, 6215–6218.

216. Martin, T. ; Laguerre, C. ; Hoarau, C. ; Marsais, F. *Org. Lett.* 2009, 11, 3690–3693.

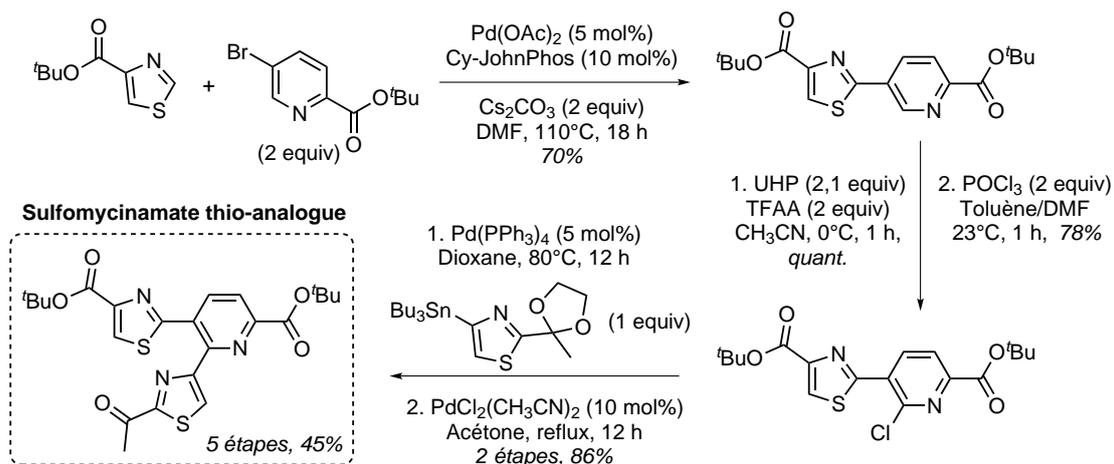


SCHÉMA 1.42 – Synthèse d'un thio-analogue de sulfomycinamate de *tert*-butyle mettant à profit une réaction d'arylation directe régiosélective du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle

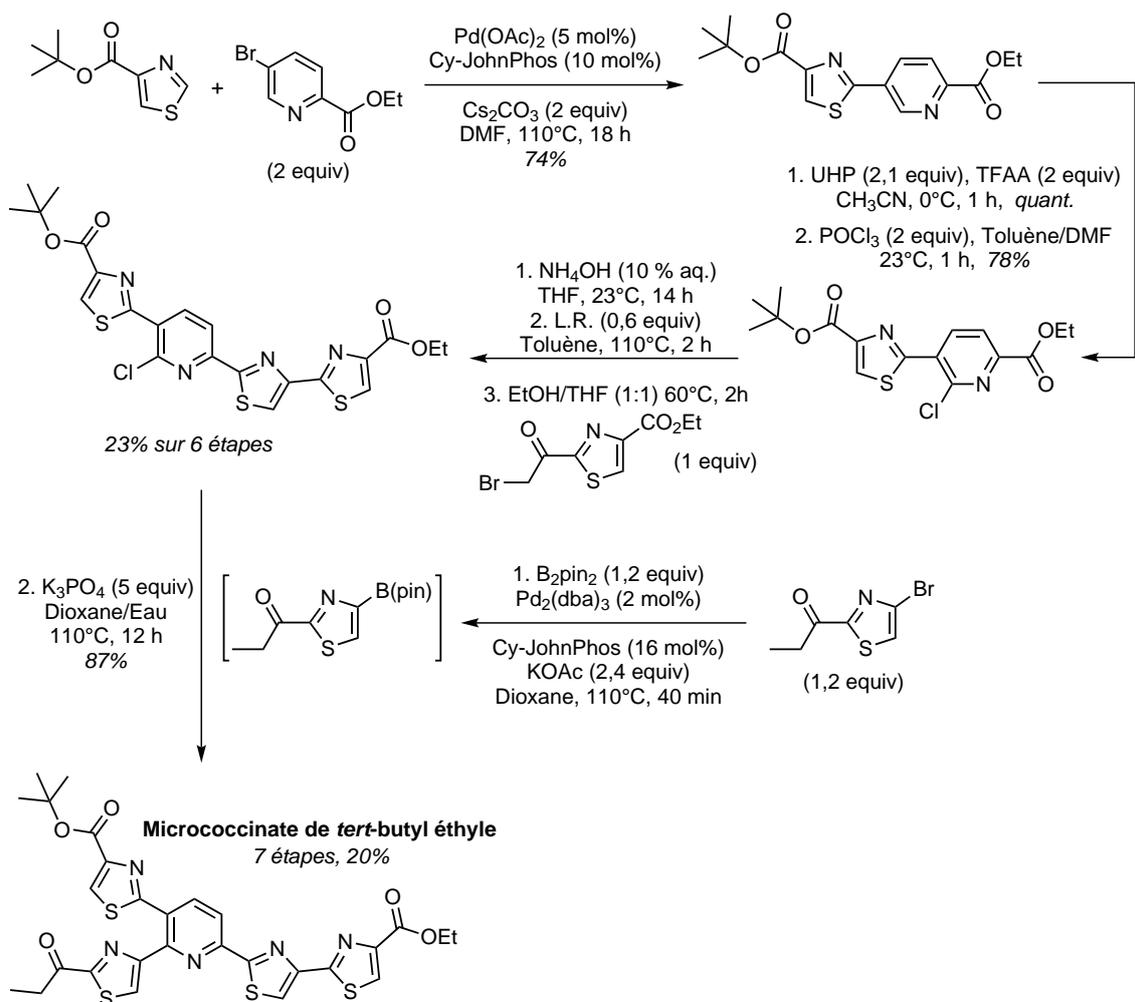


SCHÉMA 1.43 – Application de la méthodologie BSC à la préparation du micrococinate de *tert*-butyl éthyle

## 6. Projet de thèse

Ce travail de thèse a été articulé autour de deux objectifs. Une première partie de ce travail a été consacré à la valorisation du premier plan de synthèse du micrococciate de *tert*-butyl éthyle pour développer un plan de synthèse général d'accès aux cœurs de thiopeptides antibiotique de la série  $d_3$ , et plus particulièrement celui des amythiamicines qui est le plus simple représentant de cette série. Bien que ces cœurs présentent une analogie structurale avec les cœurs de type  $d_1$  (Schéma 1.44), l'unité **bisthiazolique** est cette fois-ci localisée en position  $C_2$  et l'unité **mono-thiazolique** en position  $C_6$ . Par ailleurs, un défi synthétique supplémentaire réside dans l'introduction d'une **unité amino-alkyle stéréogénique** en position  $C_2$  de la sous-unité **bisthiazolique**.

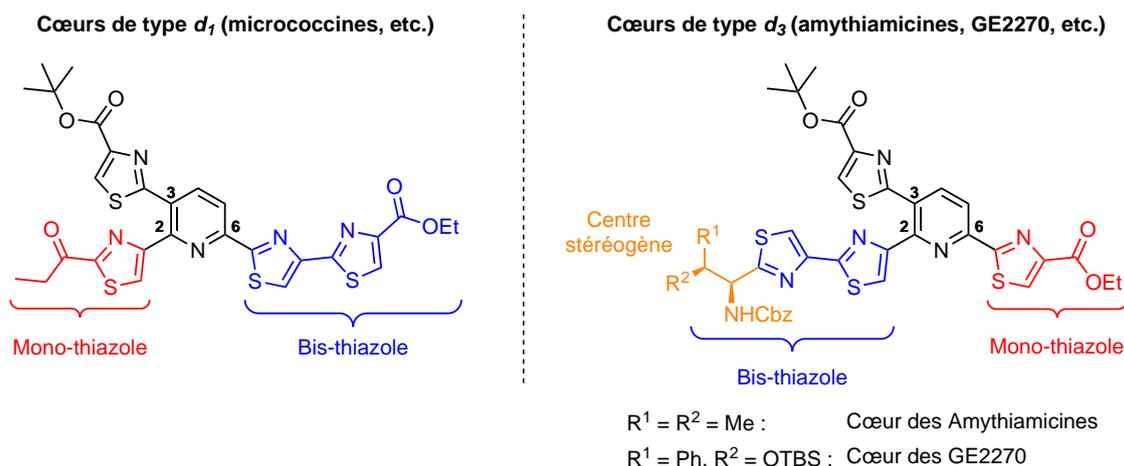


SCHÉMA 1.44 – Structures des cœurs de type  $d_1$  et  $d_3$

Les deux stratégies de synthèse envisagées sont présentées de façon rétrosynthétique dans le Schéma 1.45, et reposent sur les mêmes déconnexions stratégiques que celles employées pour la synthèse du micrococciate de *tert*-butyl éthyle. Elles sont toutes deux basées sur l'emploi d'une séquence borylation-couplage de SUZUKI-MIYAJURA (BSC) permettant l'introduction de la dernière **unité 4-bromo-2'-aminoalkyl-2,4'-bisthiazoles** en position  $C_2$  de l'intermédiaire clé 2-chloro-3,6-dithiazolylpyridine **D**.

La première stratégie (Schéma 1.45, Voie A) consistera à amener une unité **2-acétylthiazole** en position  $C_2$  de l'intermédiaire clé 2-chloro-3,6-dithiazolylpyridine **D**, en employant la méthodologie déjà développée pour la synthèse du micrococciate de *tert*-butyl éthyle. La fonction méthyle cétone de la trithiazolylpyridine **C** sera ensuite bromée, et finalement engagée dans une condensation de HANTZSCH avec le **thioamide** approprié **H**, dérivé de la L-valine.

La seconde stratégie (Schéma 1.45, Voie B) est bien plus convergente, et consistera à introduire directement l'unité **2'-aminoalkyl-2,4'-bisthiazol-4-yl** en position  $C_2$  de l'intermédiaire clé 2-chloro-3,6-dithiazolylpyridine **D**.

Pour cela, une nouvelle séquence BSC permettant la fonctionnalisation directe des unités 4-bromo-2,4'-bisthiazoles, présentes dans de nombreux produits naturels sera étudiée. L'étude méthodologique préliminaire envisagée est présentée dans le Schéma 1.46. Le couplage du modèle 4-bromo-2'-isopropyl-2,4'-bisthiazole **K** sera évalué en se basant sur les résultats récents obtenus au laboratoire concernant le couplage direct des unités 4-bromo-2-cétothiazoles.

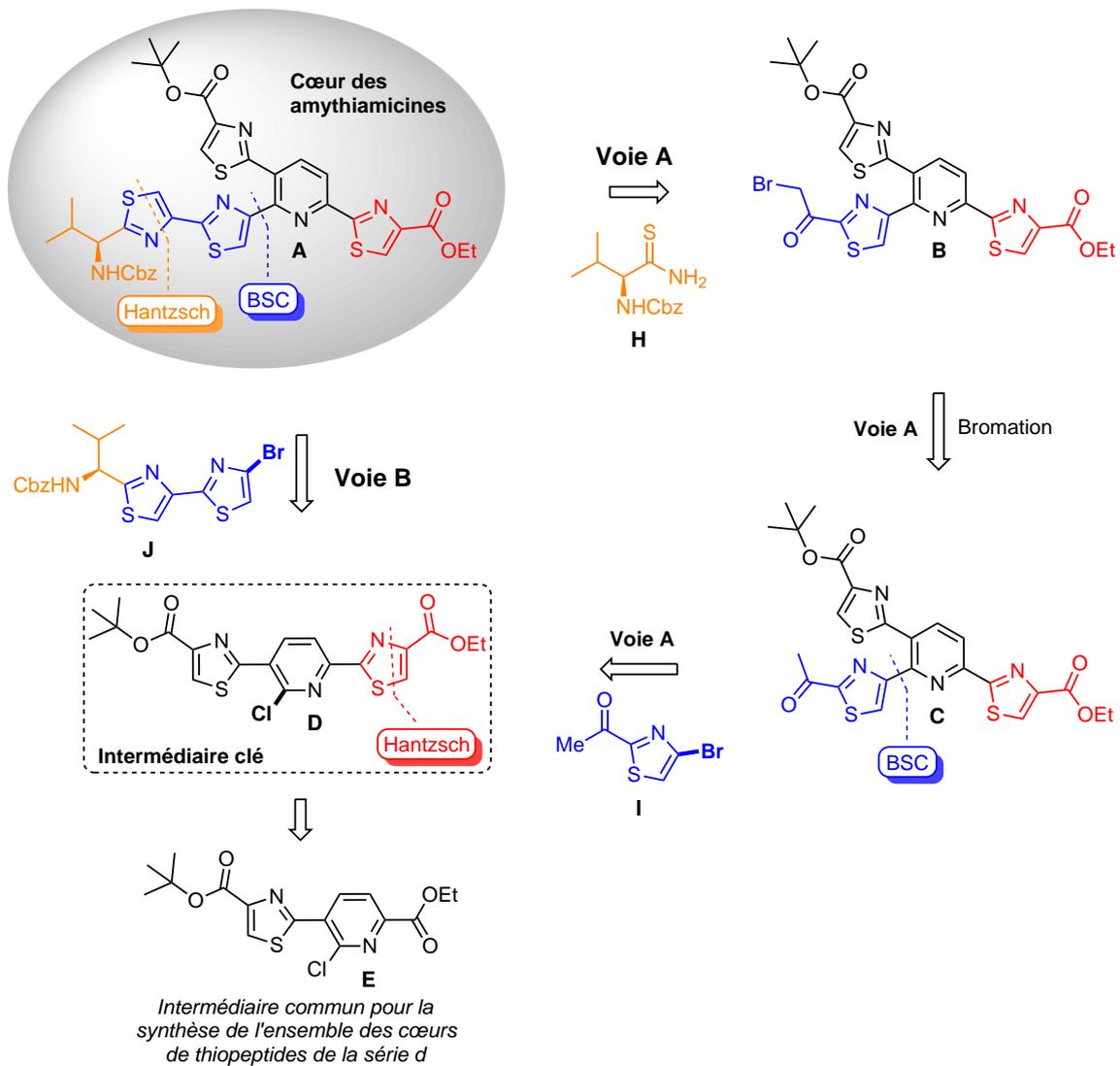


SCHÉMA 1.45 – Voies rétrosynthétiques envisagées pour l'accès aux cœurs des amythiamicines

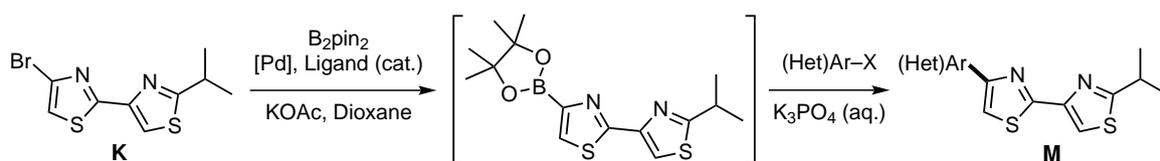


SCHÉMA 1.46 – Étude de la connexion directe d'unités 2,4'-bisthiazole-4-yl à l'aide d'une séquence BSC

La seconde partie de ce travail de thèse est axée sur l'étude d'une nouvelle méthodologie originale de couplage déshydrogénant d'unités 1,3-diazoles sur une pyridine *N*-oxyde catalysé par le cuivre. Le concept synthétique de cette approche repose sur la génération assistée par une base d'un organocuivre en position C<sub>2</sub> d'une unité 1,3-diazole, qui pourrait s'additionner en position C<sub>2</sub> d'un dérivé pyridine *N*-oxyde *O*-activé afin d'exacerber son caractère électrophile (Schéma 1.47).

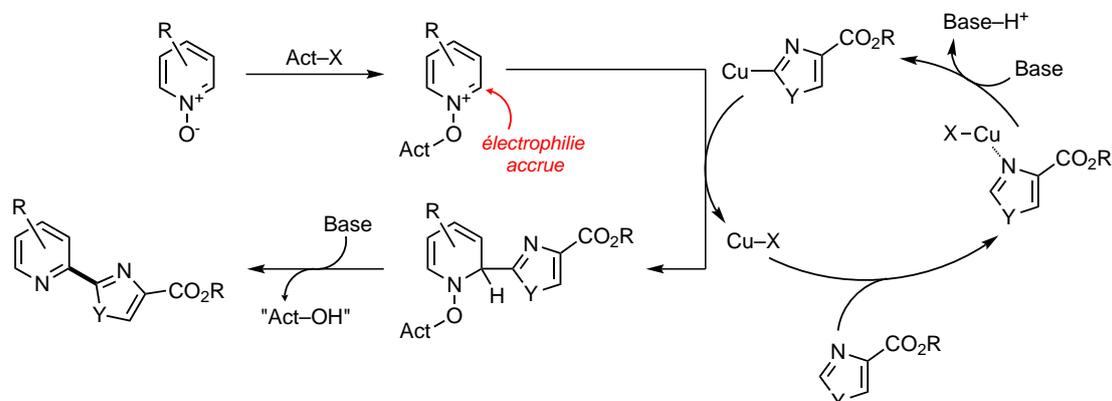


SCHÉMA 1.47 – Concept envisagé pour le couplage déshydrogénant d'unités 1,3-diazoles sur une pyridine *N*-oxyde par catalyse au cuivre. Act. = Activateur de la pyridine *N*-oxyde

Ainsi, cette méthodologie originale permettrait d'apporter une simplification majeure du plan de synthèse, en facilitant l'accès à l'intermédiaire clé D, préparé par introduction directe de l'unité thiazole-4-carboxylate Q sur la pyridine *N*-oxyde O, en une seule étape au lieu des 3 étapes nécessaires à la condensation de HANTZSCH du plan initial. Par ailleurs, ce plan de rétrosynthèse conduit à un précurseur 3-halogéno-pyridine beaucoup moins onéreux (Schéma 1.48).

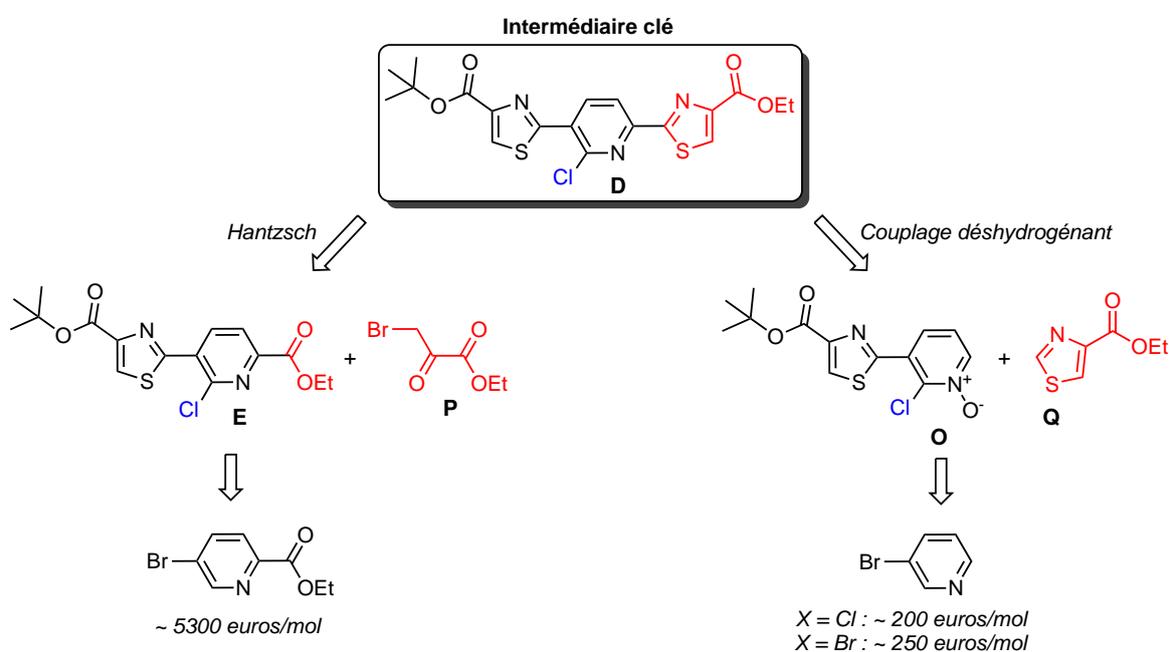


SCHÉMA 1.48 – Amélioration synthétique proposée pour l'accès à l'intermédiaire clé D



## ÉTUDE D'UN PLAN GÉNÉRAL D'ACCÈS À L'ENSEMBLE DES CŒURS DE THIOPEPTIDES ANTIBIOTIQUES DE LA SÉRIE D

1. Rappel du projet . . . . .	51
2. Étude de la synthèse de l'intermédiaire clé 6-chloro-3,5-bisthiazolypyridine 8a . . . . .	52
2.1. Préparation de l'intermédiaire commun 6-chloro-5-thiazolypicolinate d'éthyle 5	52
2.2. Étude de l'accès à l'intermédiaire 6-chloro-3,5-bisthiazolypyridine 8a par condensation thiazolique de HANTZSCH . . . . .	54
3. Évaluation de la séquence BSC pour l'arylation des unités 4-bromo-2,4'-bisthiazoles comportant une chaîne alkyle ou aryle simple en position C <sub>2</sub> . . . . .	55
3.1. Rappel bibliographique sur la séquence Borylation–Couplage de SUZUKI–MIYAUURA . . . . .	55
3.2. Extension de la séquence BSC développée en série 4-bromo-2-cétothiazoles au couplage des unités 4-bromo-2,4'-bisthiazoliques . . . . .	60
3.2.1 Synthèse du 4-bromo-2'-isopropyl-2,4'-bisthiazole 13 . . . . .	61
3.2.2 Étude préliminaire de borylation du 4-bromo-2'-isopropyl-2,4'-bisthiazole 13 . . . . .	63
4. Accès au cœur commun aux amythiamicines à l'aide d'une séquence d'introduction d'une unité 2-cétothiazole suivie de la construction de l'unité bisthiazolique . . . . .	67
4.1. Synthèse des thioamides nécessaires à la préparation des cœurs racémiques et énantiomériques des amythiamicines . . . . .	67
4.2. Mise à profit de la séquence BSC en série 4-bromo-2-cétothiazole pour la synthèse de l'intermédiaire 2,3,6-trithiazolypyridine 25 . . . . .	68
4.3. Accès final au cœur hétérocyclique des amythiamicines . . . . .	72
4.3.1 Étude de la bromation sélective de l'intermédiaire 2,3,6-trithiazolypyridine 25 . . . . .	72
4.3.2 Construction de la dernière unité thiazole du cœur des amythiamicines par condensation de HANTZSCH . . . . .	73
5. Accès au cœur des amythiamicines par application de la séquence BSC au couplage des unités 4-bromo-2,4'-bisthiazoles comportant un groupement aminométhyle en C <sub>2</sub> . . . . .	74
5.1. Extension de la séquence BSC à l'arylation directe des 4-bromo-2,4'-bisthiazoles 32a et 32b . . . . .	74

---

5.1.1	Synthèse racémique du 4-bromo-2,4'-bisthiazole amino-méthylé 32a	74
5.1.2	Synthèse énantiosélective du 4-bromo-2,4'-bisthiazole amino-méthylé 32b . . . . .	75
5.1.3	Étude préliminaire de borylation des 4-bromo-2,4'-bisthiazoles 32a et 32b . . . . .	77
5.2.	Application de la méthodologie d'arylation des 4-bromo-2,4'-bisthiazoles amino-méthylés en position C <sub>2</sub> à la synthèse du cœur des amythiamicines . . . . .	77
<b>6.</b>	<b>Conclusion . . . . .</b>	<b>79</b>

---

## 1. Rappel du projet

Comme nous l'avons présenté de façon détaillée dans le chapitre d'introduction de ce manuscrit, le développement pharmacologique des thiopeptides antibiotiques repose en grande partie sur l'établissement de nouvelles stratégies de synthèse rapides de ces molécules complexes, et notamment de leur partie structurellement la plus élaborée, les cœurs hétérocycliques.

Dans ce contexte, le laboratoire a récemment mis à profit deux nouvelles méthodologies de fonctionnalisation directe des liaisons C–H et C–Br en séries thiazole-4-carboxylate et 4-bromo-2-cétothiazoles pour proposer une synthèse rapide et efficace d'un analogue structural du cœur hétérocyclique des micrococines, le micrococinate de *tert*-butyl éthyle.<sup>216</sup>

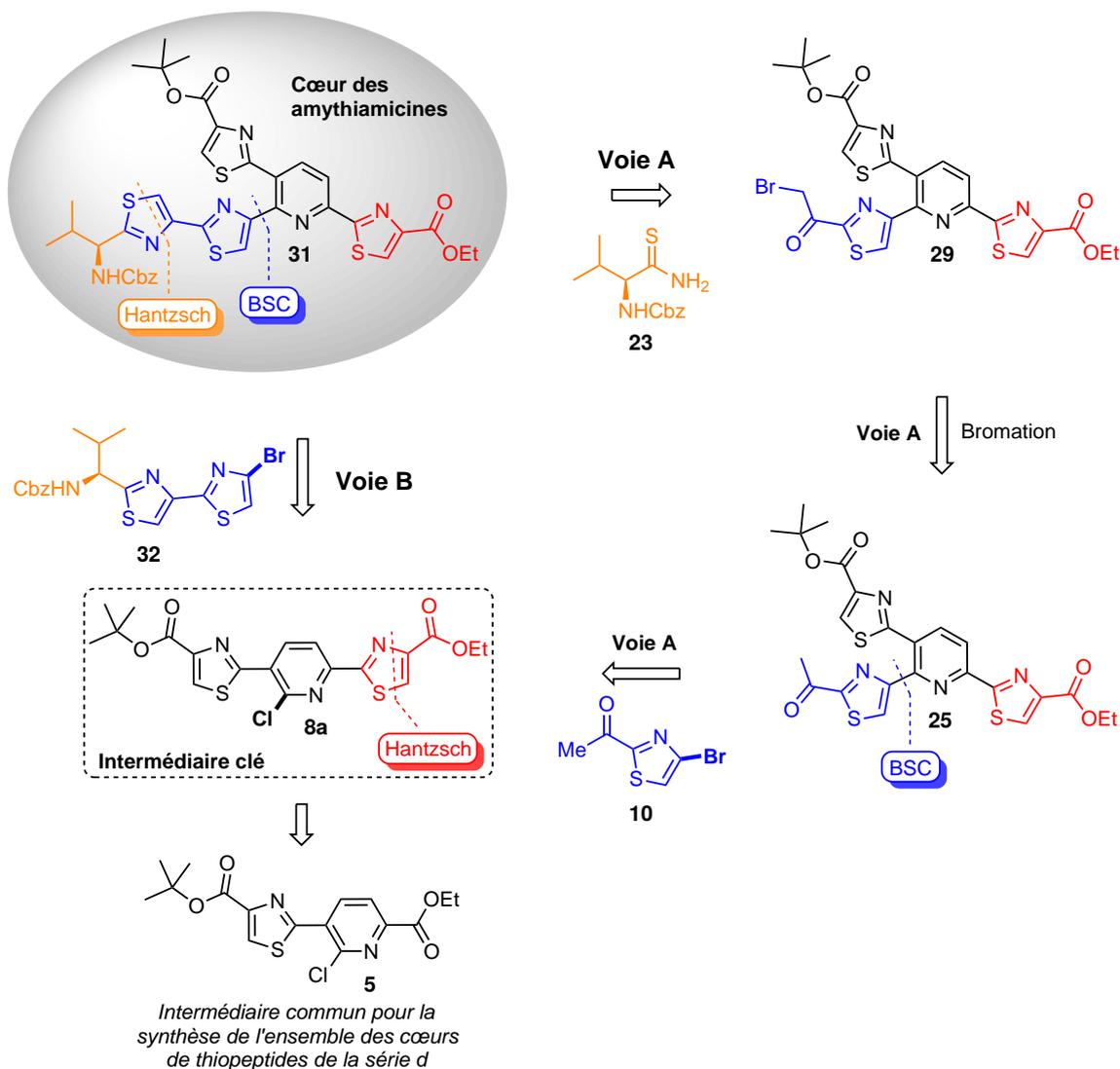


SCHÉMA 2.1 – Schéma rétrosynthétique d'accès aux cœurs des amythiamicines

L'objectif de ce chapitre est de faire évoluer ce plan de synthèse initial vers un premier plan général d'accès à l'ensemble des cœurs hétérocycliques des thiopeptides antibiotiques de la série *d*. La stratégie de synthèse envisagée est présentée de façon rétrosynthétique dans le Schéma 2.1, avec pour cible le cœur des amythiamicines pour une première validation de ce plan de synthèse.

L'étude est articulée en trois temps de synthèse : tout d'abord, la préparation à grande échelle de l'intermédiaire 6-chloro-5-thiazolylpicolinate d'éthyle 5 commun à l'ensemble des cœurs de thiopeptides

antibiotiques de la série *d* sera étudiée, en se basant sur les résultats obtenus au cours de la synthèse du micrococcinate de *tert*-butyl éthyle.<sup>216</sup>

Ensuite, la construction d'une unité thiazolique par condensation de HANTZSCH conduisant à l'intermédiaire clé 2-chloro-3,6-bisthiazolypyridine **8a** sera examinée.

L'accès au cœur des amythiamicines sera finalement envisagé selon deux stratégies, basées sur l'emploi d'une séquence de borylation-couplage de SUZUKI-MIYAUURA (BSC) pour l'introduction en position C<sub>2</sub> de la pyridine de la dernière partie bis-thiazolique connectée en position C<sub>4</sub>. La première stratégie (Schéma 2.1, Voie A) consistera à amener une unité 2-acétylthiazolique en employant la méthodologie déjà développée, la méthyle cétone étant ensuite bromée puis condensée avec le thioamide adéquat, dérivé de la L-valine. La voie alternative envisagée (Schéma 2.1, Voie B) reposera sur la construction au préalable de l'unité 4-bromo-2,4'-bisthiazolique, introduite en étape finale sur la pyridine à l'aide d'une nouvelle séquence BSC.

## 2. Étude de la synthèse de l'intermédiaire clé 6-chloro-3,5-bisthiazolypyridine **8a**

### 2.1. Préparation de l'intermédiaire commun 6-chloro-5-thiazolypicolinate d'éthyle **5**

La synthèse de ce composé a été envisagée en trois étapes à partir du 5-bromopicolinate d'éthyle **2** au cours de la préparation du micrococcinate de *tert*-butyl éthyle présentée précédemment (voir page 43). La première étape met à profit la méthodologie de fonctionnalisation directe de l'unité thiazole-4-carboxylate, qui permet une première connexion régiosélective d'une unité thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle **1** sur le 5-bromopicolinate d'éthyle **2**. Le dérivé pyridine *N*-oxyde **4** est ensuite préparé, puis engagé dans une réaction de transposition de type REISSERT, permettant la chloration régiosélective en position C<sub>2</sub> de la pyridine.

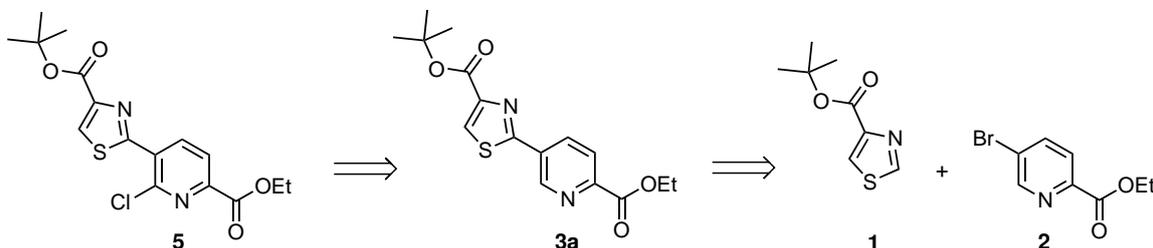
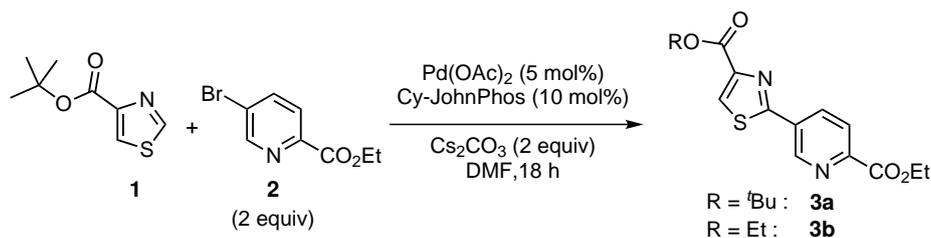


SCHÉMA 2.2 – Retrosynthèse du 6-chloro-5-thiazolypicolinate d'éthyle **5a**

Au regard de nos besoins importants en l'intermédiaire **3a**, notre premier objectif a été d'améliorer cette séquence réactionnelle pour une production à l'échelle du gramme (Tableau 2.1). En effet, un premier essai de couplage direct a été entrepris dans les conditions initiales avec une quantité plus importante de thiazole-4-carboxylate **1** (300 mg), et le produit **3a** a été isolé avec un rendement faible de 25 % (Tableau 2.1, Entrée 2). Nous avons donc entrepris une réévaluation des principaux paramètres réactionnels de la réaction d'arylation directe, tels que la qualité de la base et du solvant ainsi que les conditions opératoires. Les résultats de cette étude sont présentés dans le Tableau 2.1.

Ainsi, le couplage réalisé dans un tube scellé de 50 mL, assurant une agitation homogène avec 10 mL de solvant, a permis d'augmenter légèrement l'efficacité du couplage (38 %, Tableau 2.1, Entrée 3), qui est réduite par la formation d'un sous-produit issu de la transestérification de l'ester *tert*-butylique en ester éthylique, et du 5,5'-dipicolinate d'éthyle issu de l'homocouplage du 5-bromopicolinate **2**.

Plusieurs précautions expérimentales ont ensuite été envisagées afin de traiter ces deux problèmes. Afin de limiter la formation de produit d'homocouplage de l'électrophile, la réaction a été réalisée sous une atmosphère inerte en oxygène, et la quantité de 5-bromopicolinate **2** a été réduite à 1,5 équivalents. Par ailleurs, un solvant et une base fraîchement séchés ont été utilisés afin de réduire la proportion d'eau

TABLEAU 2.1 – Optimisation de l'hétéroarylation directe du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle 1 pour permettre sa synthèse à l'échelle du gramme

Entrée	Quantité (mg)	T (°C)	3a (%)	3b (%)
1	50	110	74 <sup>a</sup>	-
2	300	120	25 <sup>b</sup>	-
3	500	120	38	11
4	500	115	69 <sup>c</sup>	-
5	1000	115	61 <sup>c</sup>	-
6	1000	120	63 <sup>c</sup>	-

<sup>a</sup> Réaction réalisée en tube scellé selon la procédure décrite dans la référence [216]. <sup>b</sup> La réaction est réalisée dans un ballon de 25 mL. <sup>c</sup> Utilisation de DMF sec et de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  fraîchement séché ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ), et de 1,5 équivalents de 5-bromopyridine.

résiduelle conduisant à la transestérification. L'application rigoureuse de ces précautions expérimentales a alors permis d'isoler le produit 3a attendu avec un bon rendement de 69 % (Tableau 2.1, Entrée 4), et aucun sous-produit n'a été observé, ce qui a facilité le processus de purification. De façon intéressante, la réaction a pu être valorisée avec succès à l'échelle du gramme avec une efficacité et un rendement similaire, et s'est avérée parfaitement reproductible (Tableau 2.1, Entrées 5 et 6).

L'étape suivante d'oxydation a été réalisée à l'aide d'acide trifluoroperoacétique généré *in situ* à partir d'un complexe urée/péroxyde d'hydrogène (UHP) et de TFAA, dans l'acétonitrile à basse température, conduisant au *N*-oxyde 4 isolé de façon quantitative. Celui-ci a ensuite été engagé dans une réaction de transposition de chlore de type REISSERT, par l'action de  $\text{POCl}_3$  dans un mélange de DMF et de toluène à basse température. L'utilisation de  $\text{POCl}_3$  fraîchement distillé, afin d'éliminer toute trace d'acide chlo-

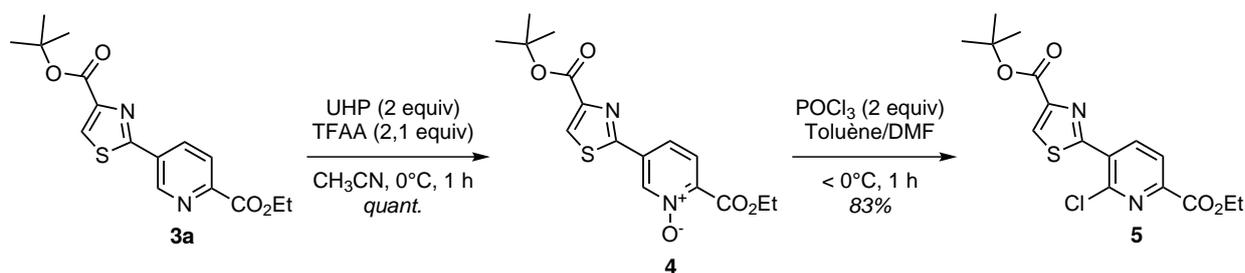


SCHÉMA 2.3 – Synthèse du 6-chloro-5-thiazolypicolinate d'éthyle 5

rydrique dissout, a permis de réduire considérablement le temps de réaction tout en évitant la formation de produits secondaires rendant la purification délicate. Le produit 5 a ainsi pu être isolé avec un bon rendement de 83 % sur les deux étapes de synthèse. Cet intermédiaire clé, commun à l'ensemble des cœurs de thiopeptides antibiotiques de la série *d*, a ainsi pu être préparé rapidement et efficacement à l'échelle du gramme, avec un rendement de 57 % sur 3 étapes de synthèse.

## 2.2. Étude de l'accès à l'intermédiaire 6-chloro-3,5-bisthiazolylpyridine 8a par condensation thiazolique de HANTZSCH

Au regard de l'analyse bibliographique exposée dans le chapitre d'introduction de ce manuscrit, la réaction de HANTZSCH apparaît comme une des méthodes les plus efficaces pour la synthèse d'unités thiazole-4-carboxylates d'éthyle, obtenues par condensation du 3-bromopyruvate d'éthyle commercial avec les thioamides adéquats (voir page 19).

La première étape d'amidification a été réalisée avec succès, par simple traitement de l'ester 5 dans un mélange THF/ammoniaque, et l'amide 6 désiré a pu être isolé avec un bon rendement de 82 % (Schéma 2.4).

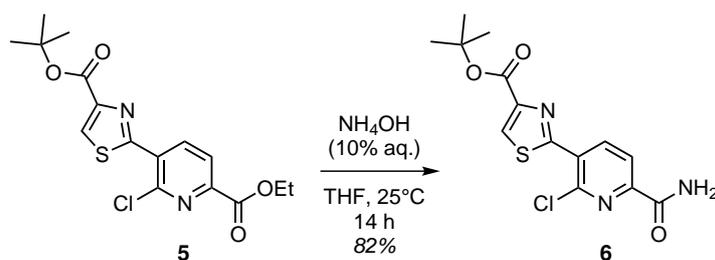


SCHÉMA 2.4 – Synthèse de l'amide 6

Un premier essai de thionation de l'amide 6 à l'aide du réactif de LAWESSON commercial a été réalisé dans le toluène à reflux, mais le thioamide attendu 7 n'a pu être isolé qu'avec un rendement faible de 17 % (Tableau 2.2, Entrée 1). En effet, la présence de sels insolubles dans le brut réactionnel a rendu le processus d'extraction et de purification délicat, d'autant plus que le produit s'est avéré peu stable au contact de la silice.

Ce problème a pu être résolu en utilisant un réactif de LAWESSON fraîchement préparé, par simple mise à reflux de  $\text{P}_4\text{S}_{10}$  dans l'anisole à reflux.<sup>217</sup> Dans ce cas, la conversion totale a été constatée plus rapidement (10 minutes), et le processus d'extraction est ensuite facilité par l'absence de sels insolubles. Par ailleurs, le processus de purification a été réévalué afin de limiter le temps de mise en contact du thioamide 7 avec la silice, et le dichlorométhane s'est avéré être un éluant de choix permettant à la fois une excellente séparation des sous-produits du réactif de LAWESSON et du thioamide 7 tout en réduisant le temps de purification (<10 minutes). Ces nouvelles précautions expérimentales nous ont ainsi permis d'isoler le thioamide 7 avec un bon rendement de 72 % (Tableau 2.2, Entrées 2 et 3). Ce dernier a alors été engagé dans une condensation de HANTZSCH avec le 3-bromopyruvate d'éthyle, par simple mise à reflux dans un mélange d'éthanol et de THF. Cependant, deux produits distincts ont été isolés (Tableau 2.2, Entrée 1), et identifiés comme étant la 3,5-bisthiazolylpyridine attendue 8a et la 3,5-bisthiazolylpyridine 8b issue d'une réaction de transestérification parasite, en raison de la génération d'acide bromhydrique au cours de la condensation (voir page 20).

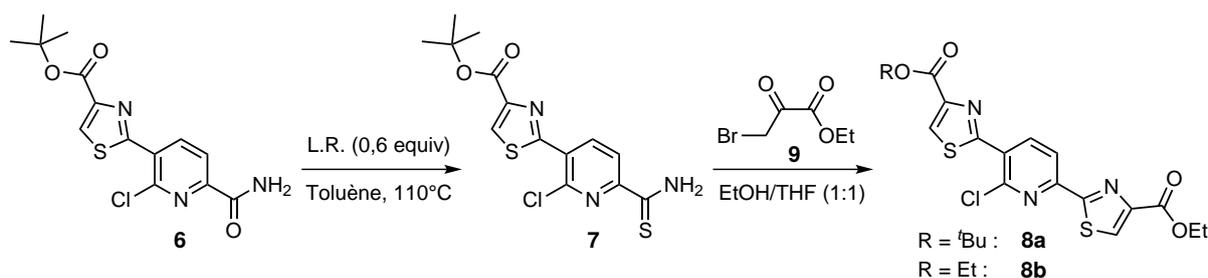
Afin de limiter la transestérification nous avons choisi de travailler en présence d'une base, le carbonate de calcium, déjà proposé par plusieurs équipes.<sup>218,219</sup> Dans ce cas, le composé 8a a été isolé avec un rendement modeste de 47 %, en raison de la formation d'un autre produit secondaire qui n'a pas pu être identifié et qui complique la purification sur colonne chromatographique (Tableau 2.2, Entrée 2). Cependant, la même réaction réalisée avec le 3-bromopyruvate d'éthyle fraîchement distillé a permis de contourner cette difficulté, et le produit 8a a pu être isolé avec un bon rendement de 72 % (Tableau 2.2, Entrée 3).

217. Cava, M. P.; Levinson, M. I. *Tetrahedron* 1985, 41, 5061–5087.

218. Souto, J. A.; Vaz, E.; Lepore, I. *et al. J. Med. Chem.* 2010, 53, 4654–4667.

219. Benelkebir, H.; Marie, S.; Hayden, A. L. *et al. Bioorg. Med. Chem.* 2011, 19, 3650–3658.

TABLEAU 2.2 – Optimisation des étapes de thionation et condensation de HANTZSCH pour l'accès au composé 8a



Entrée	1 <sup>ère</sup> étape		2 <sup>ème</sup> étape				
	t (min)	7 (%)	EBP (equiv)	T (°C)	t (h)	8a (%)	8b (%)
1	240	17	2	70	3	25	18
2	10	72 <sup>a</sup>	1,5	60	6	47 (34) <sup>b</sup>	-
3	10	72 <sup>a</sup>	1,5	60	23	72 (52) <sup>b,c</sup>	-

<sup>a</sup> Réactif de LAWESSON fraîchement préparé. <sup>b</sup> Le rendement global sur les deux étapes est donné entre parenthèses. <sup>c</sup> Le 3-bromopyruvate d'éthyle a été distillé 3 fois avant utilisation (pureté >95 % (RMN)).

### 3. Évaluation de la séquence BSC pour l'arylation des unités 4-bromo-2,4'-bisthiazoles comportant une chaîne alkyle ou aryle simple en position C<sub>2</sub>

#### 3.1. Rappel bibliographique sur la séquence Borylation–Couplage de SUZUKI–MIYAJURA

L'équipe de MIYAJURA a décrit en 1995 la première procédure de borylation d'halogénures d'aryles à l'aide de bis(pinacolato)diborane par catalyse au palladium (Schéma 2.5).<sup>220</sup> Le cycle catalytique proposé est basé

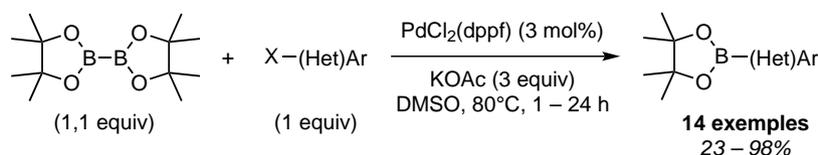


SCHÉMA 2.5 – Premier exemple de borylation pallado-catalysée à l'aide de bis(pinacolato)diborane

sur l'insertion oxydante du palladium(0) dans la liaison carbone-halogène de l'halogénure d'(hétéro)aryle, suivie du déplacement de l'halogène par un acétate permettant la transmétallation d'un groupement pinacolborane, puis d'une étape d'élimination réductrice finale qui libère le dérivé (hétéro)aromatique borylé ainsi que le palladium à son degré d'oxydation initial (Schéma 2.6).

L'efficacité de cette méthodologie repose sur le choix judicieux de la base. En effet, l'acétate de potassium est une base de choix qui permet l'activation du bis(pinacolato)diborane, mais qui reste inadaptée pour le couplage de SUZUKI–MIYAJURA de l'halogénure d'(hétéro)aryle avec l'ester boronique formé *in situ*, évitant ainsi la réaction secondaire d'homocouplage.

La méthodologie a ensuite pu être étendue à la borylation des triflates d'aryle, et l'ester boronique a immédiatement été engagé dans une réaction de couplage de SUZUKI–MIYAJURA pour la préparation de dérivés bis-aromatiques.<sup>221</sup> Pour cela une seconde base, le phosphate de potassium (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), a été

220. Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7508–7510.

221. Ishiyama, T.; Itoh, Y.; Kitano, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 3447–3450.

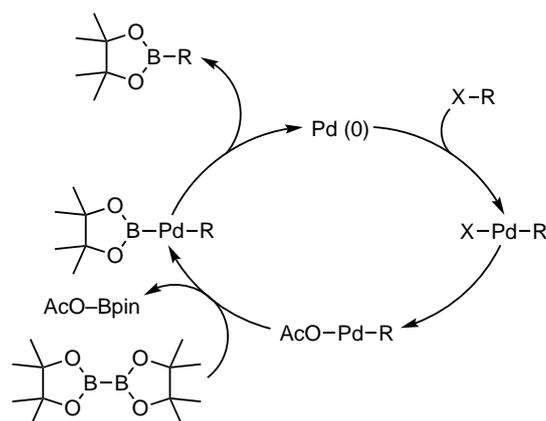


SCHÉMA 2.6 – Cycle catalytique proposé pour la borylation d'(hétéro)aromatiques halogénés

introduite dans le milieu réactionnel après borylation pour activer l'ester boronique formé (Schéma 2.7). Il a cependant été nécessaire de recharger le milieu en catalyseur afin d'atteindre des rendements corrects.

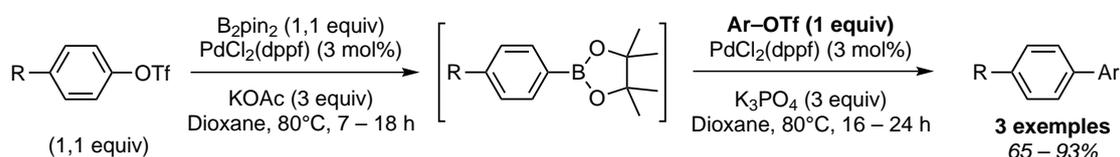


SCHÉMA 2.7 – Borylation des triflates d'aryle à l'aide de  $B_2pin_2$  et premier exemple de séquence BSC

La même année, GIROUX et son équipe ont évalué cette séquence « BSC » avec une large gamme de dérivés (hétéro)aromatiques halogénés et pseudohalogénés dont deux hétérocycles, le thiophène et la quinoléine.<sup>222</sup> Les conditions opératoires ont cependant été aménagées, en particulier le DMF a été utilisé comme solvant ainsi qu'une solution aqueuse de carbonate de sodium pour le couplage de SUZUKI-MIYAUURA.

La même année, l'équipe de MASUDA a proposé une première procédure de borylation d'halogénures d'aryles pallado-catalysée, basée sur l'utilisation de pinacolborane moins coûteux que le bis(pinacolato)di-borane (Schéma 2.8).<sup>223,224</sup> D'un point de vue mécanistique, le processus ne diffère de la borylation initiale

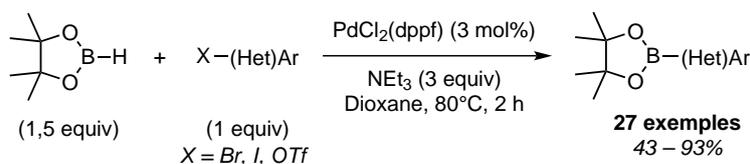


SCHÉMA 2.8 – Borylation pallado-catalysée employant le pinacolborane comme agent d'activation

que par l'étape de transmétallation. En effet, la triéthylamine permet selon les auteurs de concentrer la charge sur l'atome de bore, provoquant la transmétallation sur le palladium (Schéma 2.9). Cette hypothèse mécanistique a récemment été réévaluée à l'aide de calculs théoriques par l'équipe de LIN et MARDER.<sup>225</sup> Selon les auteurs, le caractère d'hydrure de la liaison B-H défavoriserait la déprotonation par la triéthylamine, mais celle-ci favoriserait l'ionisation du complexe palladié ( $[L_2PdAr]^+$ ) qui réagirait ensuite avec

222. Giroux, A.; Han, Y.; Prasit, P. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 3841–3844.

223. Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6458–6459.

224. Murata, M.; Oyama, T.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 164–168.

225. Lam, K. C.; Marder, T. B.; Lin, Z. *Organometallics* 2010, 29, 1849–1857.

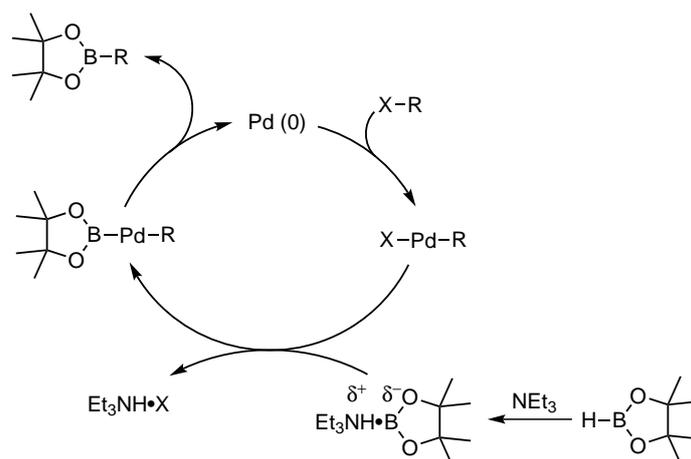
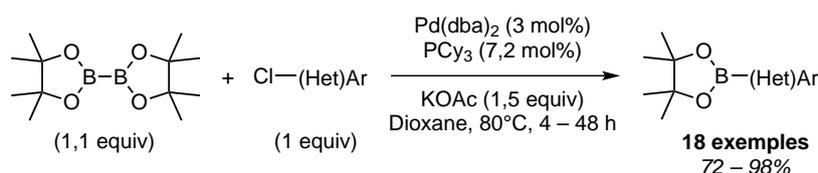


SCHÉMA 2.9 – Mécanisme proposé pour la borylation pallado-catalysée à l'aide de pinacolborane

le pinacolborane par métathèse  $\sigma$  pour générer l'ester boronique et un hydrure de palladium  $[L_2PdH]^+$ , finalement déprotoné par la triéthylamine afin de régénérer l'espèce catalytique active  $[L_2Pd^{(0)}]$ .

L'équipe de GUÉRITTE et BAUDOIN a par la suite proposé une extension de cette méthodologie, en développant un nouveau système catalytique qui repose sur l'emploi d'acétate de palladium et du ligand Cy-JohnPhos dans un rapport 1/4.<sup>226</sup> Cette procédure particulièrement efficace a par exemple permis la borylation de la 2-bromoaniline non protégée et l'ester boronique intermédiaire a directement pu être engagé dans une réaction de couplage de SUZUKI-MIYAUURA avec différents aryles halogénés *ortho*-substitués,<sup>227-229</sup> sans effectuer de rechargement en système catalytique.

Par la suite, les efforts se sont concentrés sur l'extension de la séquence BSC au couplage des dérivés chlorés, plus disponibles et souvent moins onéreux que leurs analogues bromés ou iodés. Ainsi, l'équipe de MIYAUURA a tout d'abord proposé en 2001 une procédure efficace basée sur l'emploi de  $Pd(dba)_2$  et de tricyclohexylphosphine ( $PCy_3$ ) dans le dioxane et de bis(pinacolato)diborane comme agent de borylation (Schéma 2.10).<sup>230</sup>

SCHÉMA 2.10 – Premier exemple de borylation d'(hétéro)aryles chlorés à l'aide de B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>

L'équipe de FÜRSTNER a ensuite proposé un système catalytique basé sur l'emploi du ligand carbénique IPr dans le THF (Schéma 2.11).<sup>231</sup> Les temps de réaction ont été également réduits sous activation micro-ondes, mais le milieu réactionnel a dû être rechargé après dix minutes de réaction, et les rendements en esters boroniques se sont révélés plus faibles que ceux obtenus par chauffage « conventionnel ».

Plus récemment, l'équipe de BUCHWALD a proposé deux nouvelles méthodologies plus générales de borylation pallado-catalysée d'(hétéro)aryles chlorés.<sup>232</sup> La première est basée sur l'emploi de  $Pd_2(dba)_3$

226. Baudoin, O.; Guénard, D.; Guéritte, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9268–9271.

227. Pascal, C.; Dubois, J.; Guénard, D.; Guéritte, F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6414–6420.

228. Pascal, C.; Dubois, J.; Guénard, D. *et al. Tetrahedron* **1998**, *54*, 14737–14756.

229. Dupont, C.; Guénard, D.; Thal, C.; Thoret, S.; Guéritte, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5853–5856.

230. Ishiyama, T.; Ishida, K.; Miyaura, N. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9813–9816.

231. Fürstner, A.; Seidel, G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 541–543.

232. Billingsley, K. L.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5359–5363.

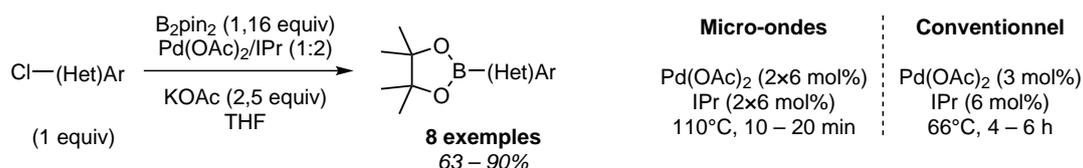
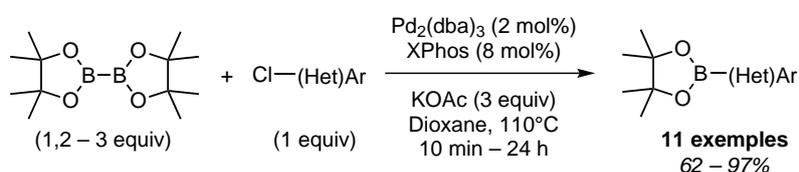
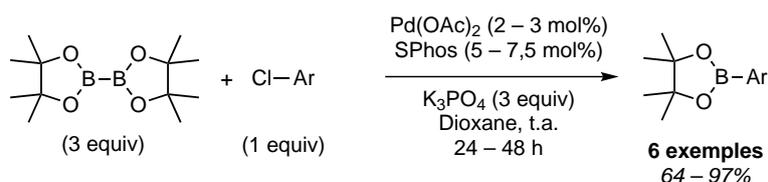


SCHÉMA 2.11 – Borylation des dérivés chlorés à l'aide d'un ligand carbénique

et du ligand XPhos en présence d'acétate de potassium dans le dioxane à reflux. Cette procédure a ainsi permis la borylation très rapide d'une grande variété de composés aromatiques et hétéroaromatiques chlorés (Schéma 2.12 (a)). La seconde repose sur l'emploi de Pd(OAc)<sub>2</sub> et du ligand SPhos, en présence de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> comme base dans le dioxane à température ambiante. Ces conditions particulièrement douces ont permis la borylation à l'aide de bis(pinacolato)diborane d'aromatiques chlorés à température ambiante, mais nécessitent des temps de réaction plus longs (Schéma 2.12 (b)).



(a) Borylation des aromatiques et hétéroaromatiques chlorés à 110 °C



(b) Borylation des aromatiques chlorés à température ambiante

SCHÉMA 2.12 – Méthodes générales de borylation pallado-catalysée d'(hétéro)aromatiques chlorés proposée par l'équipe de BUCHWALD

La première procédure a également pu être suivie d'une réaction de couplage de SUZUKI-MIYAURA avec différents dérivés chlorés sans avoir eu besoin de recharger le milieu en catalyseur. Le couplage est effectué simplement par addition du partenaire chloré et de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> aqueux, initialement proposé par l'équipe de GUÉRITTE et BAUDOIN. Le ligand SPhos a toutefois été préféré au XPhos, en raison de sa meilleure réactivité pour le couplage de SUZUKI-MIYAURA (Schéma 2.13). Cette procédure constitue le premier exemple de synthèse de motifs (hétéro)biaryliques à partir de deux (hétéro)aryles chlorés.

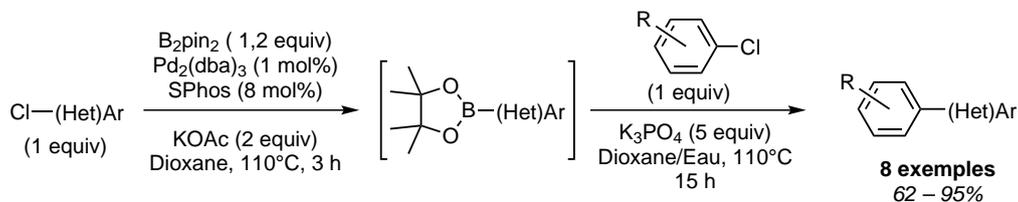


SCHÉMA 2.13 – Séquence BSC permettant la construction de motifs (hétéro)biaryliques à partir de deux dérivés chlorés

De nombreuses améliorations ont par la suite été proposées, par exemple à travers l'utilisation de nou-

veaux agents de borylation,<sup>233</sup> de nouveaux ligands<sup>234,235</sup> et pré-complexes de palladium,<sup>236</sup> et sous catalyse au cuivre,<sup>237</sup> au rhodium,<sup>238</sup> ou au nickel.<sup>239-243</sup>

Plus récemment, une nouvelle approche a été proposée par l'équipe de MOLANDER.<sup>244</sup> Elle repose sur l'emploi de (tétrahydroxy)diborane comme agent de borylation<sup>245</sup> en présence d'acétate de potassium et d'une source de palladium (Schéma 2.14). La réaction s'est révélée être efficace sur une large gamme de dérivés chlorés enrichis ou appauvris en électrons, bien que ces derniers aient montré une plus faible réactivité nécessitant l'emploi d'un excès d'agent de borylation. Par ailleurs, un traitement à l'aide d'un diol à la fin de la réaction permet de générer l'ester boronique correspondant, tandis qu'un lavage à l'hexane conduit à l'acide boronique. Enfin, le traitement par une solution aqueuse de  $\text{KHF}_2$  permet d'isoler le trifluoroborate de potassium. Il est également possible d'enchaîner la réaction de borylation avec un couplage de SUZUKI-

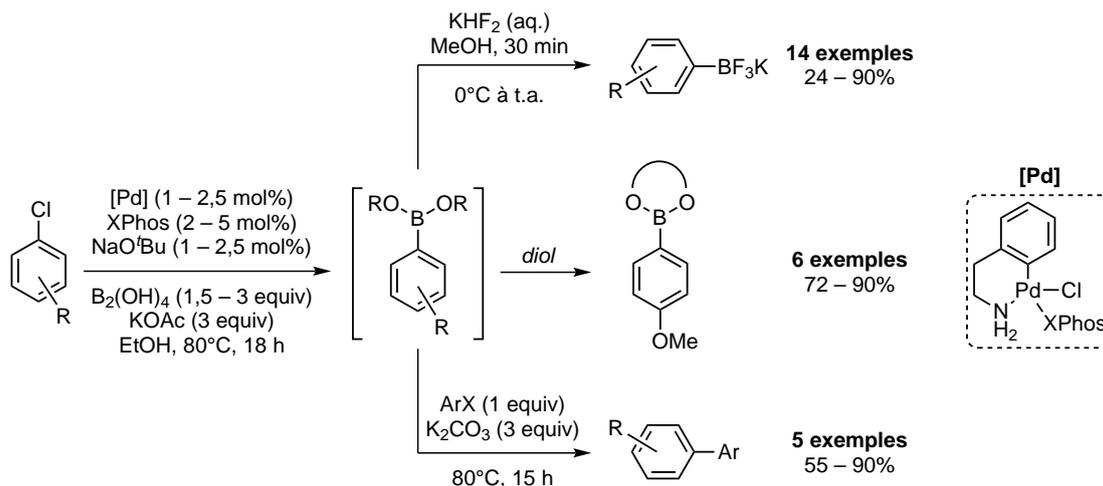


SCHÉMA 2.14 – Borylation pallado-catalysée à l'aide de (tétrahydroxy)diborane

MIYAJI sans isoler le dérivé borylé intermédiaire, et les bis-aromatiques sont isolés avec des rendements moyens à très bons. Un avantage majeur de cette approche est l'emploi de conditions particulièrement douces et de réactifs stables à l'air, évitant ainsi l'utilisation d'une boîte à gants ou de solvants parfaitement anhydres. En revanche, l'utilisation de dérivés bromés ou d'hétéroaromatiques chlorés reste délicate en raison de la formation non-négligeable de produit d'homocouplage.

Cette méthodologie a ensuite pu être étendue à l'utilisation de bromures, iodures et triflates d'aryles et à la borylation directe de certains hétéroaromatiques (Schéma 2.15).<sup>246</sup> La méthodologie a pu être appliquée à une large gamme de chlorures et bromures d'aryles grâce à l'emploi d'un nouveau pré-complexe de palladium (2<sup>e</sup> génération) particulièrement efficace. Concernant les hétéroaromatiques, bien que la présence de l'halogène sur la partie benzénique (indole, benzoxazole) ne soit pas problématique, lorsque l'halogène est situé sur le cycle azoté (quinoléine, pyridine), il est nécessaire d'aménager les conditions réactionnelles.

233. Haddenham, D.; Bailey, C. L.; Vu, C. *et al. Tetrahedron* **2011**, *67*, 576–583.

234. Chow, W. K.; So, C. M.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6913–6917.

235. Chow, W. K.; Yuen, O. Y.; So, C. M.; Wong, W. T.; Kwong, F. Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3543–3548.

236. Wang, L.; Cui, X.; Li, J. *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 595–603.

237. Kleeberg, C.; Dang, L.; Lin, Z.; Marder, T. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5350–5354.

238. Tobisu, M.; Kinuta, H.; Kita, Y.; Rémond, E.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 115–118.

239. Rosen, B. M.; Huang, C.; Percec, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2597–2600.

240. Wilson, D. A.; Wilson, C. J.; Rosen, B. M.; Percec, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4879–4882.

241. Moldoveanu, C.; Wilson, D. A.; Wilson, C. J. *et al. Org. Lett.* **2009**, *11*, 4974–4977.

242. Wilson, D. A.; Wilson, C. J.; Moldoveanu, C. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1800–1801.

243. Huang, K.; Yu, D.-G.; Zheng, S.-F.; Wu, Z.-H.; Shi, Z.-J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 786–791.

244. Molander, G. A.; Trice, S. L. J.; Dreher, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17701–17703.

245. Pilarski, L. T.; Szabó, K. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8230–8232.

246. Molander, G. A.; Trice, S. L. J.; Kennedy, S. M.; Dreher, S. D.; Tudge, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11667–11673.

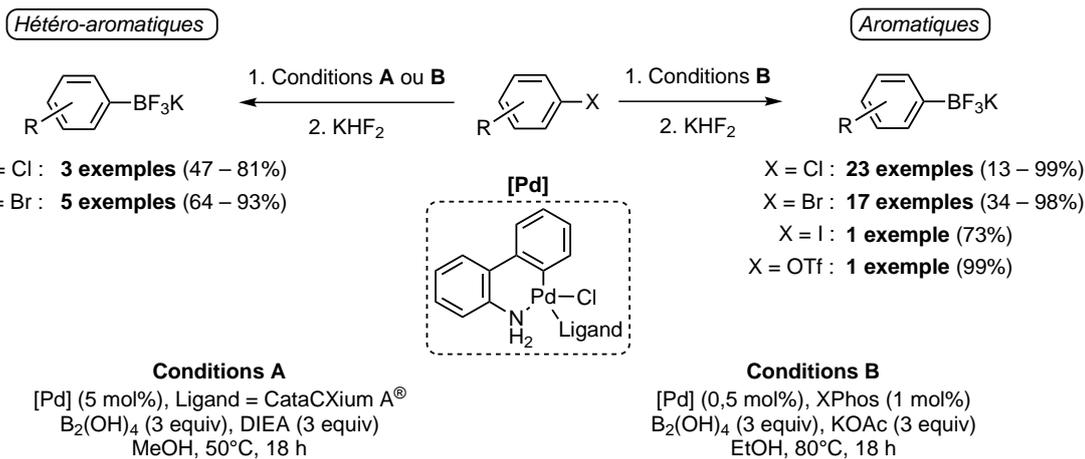


SCHÉMA 2.15 – Généralisation de l'utilisation de (tétrahydroxy)diborane et première application aux hétéroaromatiques

Ainsi, l'emploi d'une charge catalytique plus élevée et de DIEA comme base dans le méthanol à plus basse température permet de restaurer une réactivité similaire.

Cette amélioration a aussi été évaluée lors d'une séquence BSC, et a permis le couplage d'une grande variété de dérivés halogénés (Schéma 2.16).<sup>247</sup> Cette approche présente de nombreux avantages, tels que l'utilisation de conditions douces, d'un solvant vert, la faible charge catalytique ainsi qu'une indication visuelle fiable de la fin de réaction — le milieu prend alors une teinte jaune-orangée marquée. En revanche,

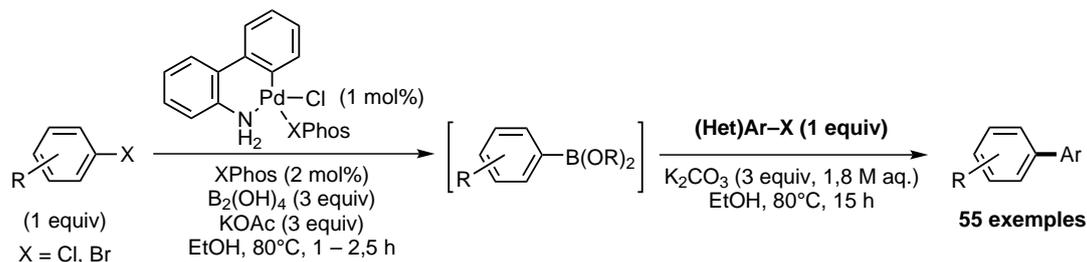


SCHÉMA 2.16 – Séquence BSC appliquée au couplage de nombreux halogénures d'(hétéro)aryle

la méthode reste à l'heure actuelle difficilement applicable aux hétérocycles, et l'emploi de l'halogénure d'hétéroaryle comme partenaire de couplage dans la réaction de SUZUKI-MIYAUURA doit être préférée.

### 3.2. Extension de la séquence BSC développée en série 4-bromo-2-cétothiazoles au couplage des unités 4-bromo-2,4'-bisthiazoliques

Comme nous l'avons exposé dans le chapitre d'introduction de ce manuscrit, les unités 2-cétothiazoles et bisthiazoles 2,4'-disubstituées sont présentes dans de nombreux produits naturels. Dans ce contexte, le laboratoire a développé une nouvelle stratégie d'arylation en série 4-bromo-2-cétothiazoles à l'aide d'une séquence BSC. En accord avec la stratégie envisagée de construction des cœurs triazolylpyridines des thiopeptides antibiotiques de la série *d* par introduction directe de l'unité bisthiazolique, nous avons entrepris une étude d'extension de la méthodologie initialement développée en série 4-bromo-2-cétothiazoles. Par ailleurs, le 4-bromo-2'-isopropyl-2,4'-bisthiazole **13** a été choisi comme modèle d'étude car il possède un groupement inerte en position C<sub>2</sub>' et constitue également le cœur de produits naturels tels que les cystothiazoles (Figure 2.1).<sup>194,195</sup>

247. Molander, G. A. ; Trice, S. L. J. ; Kennedy, S. M. *J. Org. Chem.* 2012, 77, 8678–8688.

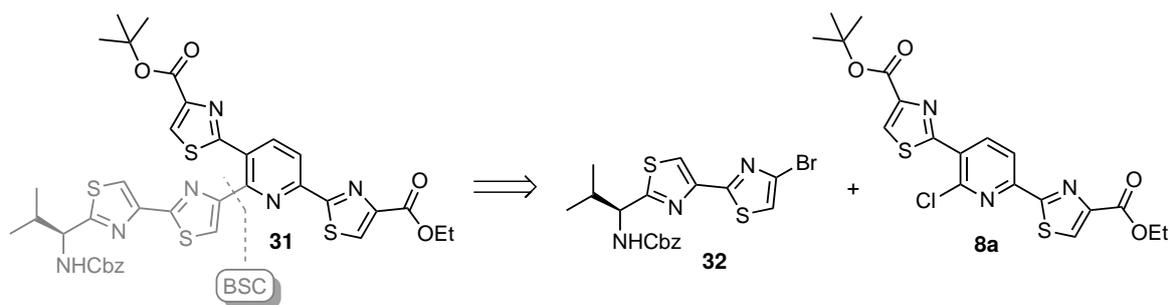


SCHÉMA 2.17 – Stratégie envisagée pour l'accès au cœur commun aux amythiamicines

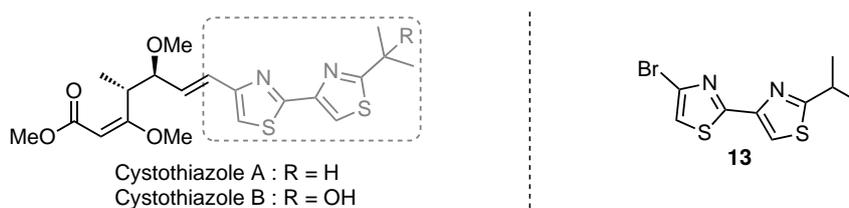


FIGURE 2.1 – Structure du 4-bromo-2'-isopropyl-2,4'-bisthiazole 13 et exemples de produits naturels présentant un cœur de ce type

### 3.2.1 Synthèse du 4-bromo-2'-isopropyl-2,4'-bisthiazole 13

La préparation de ce composé a été envisagée en trois étapes selon le schéma rétrosynthétique présenté dans le Schéma 2.18. Elle est basée sur une étape clé de condensation de HANTZSCH de la cétone bromée 11 avec le thioisobutyramide 12.

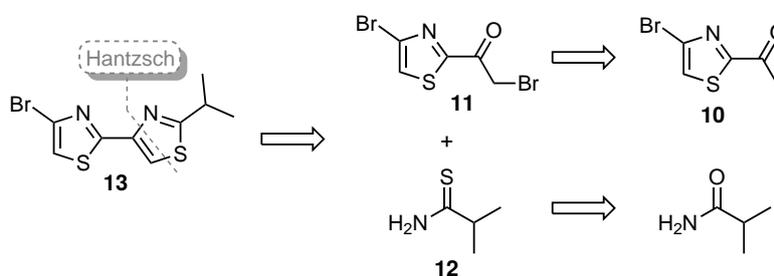


SCHÉMA 2.18 – Synthèse envisagée pour l'accès au 4-bromobisthiazole 13

Le thioisobutyramide 12 a été obtenu par thionation de l'isobutyramide commercial avec du  $P_4S_{10}$  dans l'éther diéthylique, et ainsi isolé avec un rendement de 65 % (Schéma 2.19).<sup>248</sup>

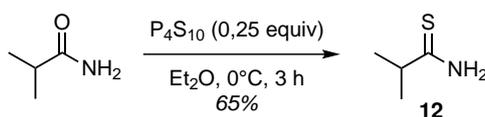


SCHÉMA 2.19 – Synthèse du thioisobutyramide 12

Le 4-bromo-2-acétylthiazole 10 a été préparé en deux étapes selon la procédure proposée par PYNE et UNG (Schéma 2.20).<sup>211,212</sup> Elle repose sur une première réaction d'échange brome/lithium réalisée à

248. Narayana, B. ; Raj, K. V. ; Ashalatha, B. ; Kumari, N. ; Sarojini, B. *Eur. J. Med. Chem.* 2004, 39, 867–872.

l'aide de *n*-butyllithium, l'organo-lithien formé étant ensuite condensé avec la *N*-acétylmorpholine. La procédure initiale préconisait l'usage de THF comme solvant, mais nous avons constaté que sa substitution par l'éther diéthylique permettait de faciliter le processus de purification. Le 4-bromo-2-acétylthiazole **10** a été isolé avec un bon rendement de 86 %.

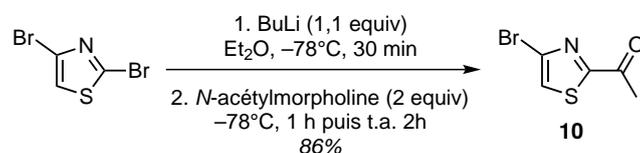


SCHÉMA 2.20 – Synthèse du 4-bromo-2-cétothiazole **10**

Deux voies d'accès ont ensuite été étudiées pour la bromation du 4-bromo-2-cétothiazole **10**. La première approche a été réalisée en s'inspirant des travaux de l'équipe de NATILE,<sup>249</sup> en employant le perbromure de bromure de pyridinium (Py·HBr<sub>3</sub>) comme agent de bromation dans le THF. Elle a permis d'isoler la bromocétone **11** avec un bon rendement de 83 % (Schéma 2.21).

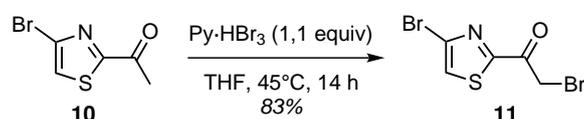
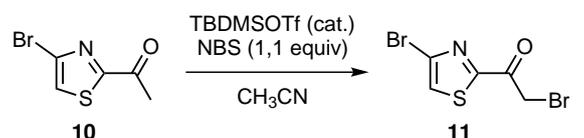


SCHÉMA 2.21 – Préparation de la bromocétone **11** nécessaire à la synthèse du bisthiazole **13**

La seconde voie s'inspire des travaux de l'équipe de KOO qui propose la bromation sélective de composés carbonyles à l'aide de NBS et d'une quantité catalytique de triflate de triméthylsilyle dans l'acétonitrile à température ambiante.<sup>250</sup> Cette méthode a permis la bromation sélective d'hétérocycles tels que le furane ou le thiophène, mais dans ce cas la cétone di-bromée a été observée dans des proportions plus importantes. Cependant, l'emploi d'un activateur silylé plus encombré, le triflate de triisopropylsilyle (TIPSOTf), a permis de réduire les proportions de cétone di-bromée.

Devant ce constat, un premier essai de bromation du 4-bromo-2-cétothiazole **10** a été entrepris en présence de NBS dans l'acétonitrile, en substituant le TMSOTf par du TBDMSOTf plus encombré (Tableau 2.3). Dans ce cas, la réaction à température ambiante est fortement ralentie en raison d'un fort encombrement

TABLEAU 2.3 – Synthèse alternative du 4-bromo-2-bromoacétylthiazole **11**



Entrée	TBDMSOTf (%)	T (°C)	t (h)	<b>11</b> (%)
1	30	23	10 <sup>j</sup>	(60) <sup>a</sup>
2	30	81	4	82
3	10	81	4	- <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Conversion estimée par RMN.

<sup>b</sup> Conversion estimée à moins de 10 %.

stérique généré par le groupement *tert*-butyldiméthylsilyle. Toutefois, elle peut être accélérée à reflux de l'acétonitrile, la conversion totale étant obtenue après seulement 4 heures de réaction (Tableau 2.3, Entrées 1

249. Margiotta, N.; Ostuni, R.; Rinaldo, R. *et al. J. Med. Chem.* 2007, 50, 1019–1027.

250. Guha, S. K.; Wu, B.; Kim, B. S.; Baik, W.; Koo, S. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 291–293.

et 2). La bromocétone **11** a alors été isolée avec un bon rendement de 82 %. La charge catalytique a été réduite (10 mol%), mais une forte perte de réactivité a été observée (Tableau 2.3, Entrée 3).

Il faut noter que parallèlement à notre étude, l'équipe d'ÁLVAREZ a proposé la bromation du 4-bromo-2-acétylthiazole **10** à l'aide de dibrome dans l'acide acétique, avec un rendement de 80 %.<sup>251</sup>

Un premier essai de condensation de HANTZSCH du 4-bromo-2-bromocétothiazole **11** avec le thioamide **12** en présence de CaCO<sub>3</sub> dans l'éthanol s'est immédiatement révélé concluant, et le 4-bromo-2,4'-bisthiazole **13** a été isolé avec un excellent rendement de 92 %.

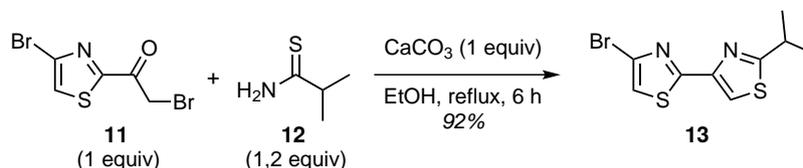


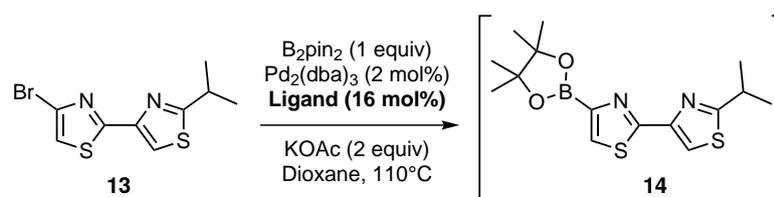
SCHÉMA 2.22 – Synthèse du 4-bromo-2,4'-bisthiazole **13**

Finalement, les deux étapes ont été réalisées de façon séquentielle, sans isoler la bromocétone **11** intermédiaire, mais un rendement global plus faible de 65 % a été obtenu en raison d'une purification plus délicate.

### 3.2.2 Étude préliminaire de borylation du 4-bromo-2'-isopropyl-2,4'-bisthiazole **13**

Pour l'étude préliminaire de borylation en série 4-bromo-2,4'-bisthiazole, nous avons décidé d'évaluer dans un premier temps le système catalytique mis au point au laboratoire pour la borylation des dérivés 4-bromo-2-cétothiazoles structurellement analogues. Ces conditions réactionnelles sont basées sur l'emploi de bis(pinacolato)diborane comme agent de borylation, d'acétate de potassium comme base et d'une quantité catalytique de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/ligand dans un ratio 1/8 dans le dioxane à reflux. Nous avons donc réévalué l'influence du ligand sur la réaction de borylation, et cette étude est présentée dans le Tableau 2.4.

TABLEAU 2.4 – Optimisation de la borylation du 4-bromobisthiazole **13**



Entrée	Ligand	Temps de borylation (min)	Conversion (%) <sup>a</sup>
1	dppf	1000	- <sup>b</sup>
2	Cy-JohnPhos	30	100
3	SPhos	120	30 <sup>c</sup>
4	XPhos	90	100
5	DavePhos	120	100
6	IMes	1000	- <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Conversion estimée par GC en utilisant le *n*-docosane (C<sub>22</sub>H<sub>46</sub>) comme étalon interne. <sup>b</sup> Conversion <5 % après 18 h de réaction. <sup>c</sup> Conversion maximale.

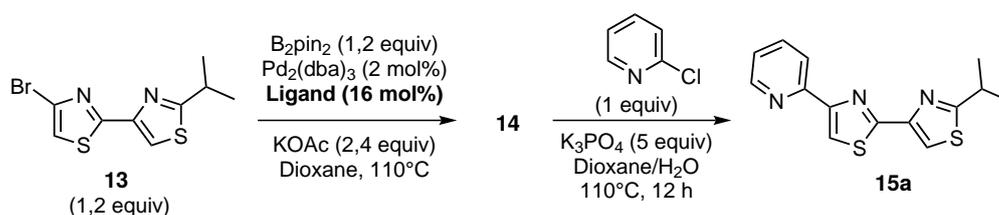
De façon similaire aux résultats obtenus en série 4-bromo-2-cétothiazole, le dppf et le IMes n'ont pas permis la borylation du 4-bromo-2,4'-bisthiazole, tandis que les ligands XPhos, Cy-JohnPhos et DavePhos se sont révélés très efficaces, permettant une borylation totale dans des temps relativement courts. En

251. Just-Baringo, X.; Bruno, P.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 5435–5437.

revanche, le ligand SPhos initialement préconisé par l'équipe de BUCHWALD<sup>232</sup> n'a pas permis d'atteindre une conversion complète (30 %) malgré un temps de réaction prolongé.

Les trois ligands XPhos, Cy-JohnPhos et DavePhos ont ensuite été évalués pour la réaction de couplage avec la 2-chloropyridine, choisie comme modèle en raison de nos objectifs synthétiques. Ainsi, après le temps nécessaire à la borylation du 4-bromo-2,4'-bisthiazole **13**, une solution de 2-chloropyridine dans le dioxane et une solution aqueuse de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ont été ajoutées au milieu réactionnel, et l'agitation a été poursuivie à la même température pendant 12 heures. Les résultats présentés dans le **Tableau 2.5** montrent que seul le ligand XPhos s'est révélé efficace pour la réaction séquentielle de SUZUKI-MIYAUURA, le produit **15a** étant obtenu avec un excellent rendement de 96 %. L'efficacité moindre des deux autres ligands pour la réaction de couplage croisé est expliquée par la formation de produit issu de la proto-déborylation du composé **14**.

TABLEAU 2.5 – Évaluation du couplage du 4-bromobisthiazole **13** avec la 2-chloropyridine



Entrée	Ligand	Temps de borylation (min)	15a (%) <sup>a</sup>
1	Cy-JohnPhos	30	77
2	XPhos	90	96
3	DavePhos	120	48

<sup>a</sup> Rendement isolé après purification sur colonne chromatographique.

Le couplage croisé entre le 4-bromo-2,4'-bisthiazole **13** et différents partenaires de couplage halogénés a ensuite été réalisé dans les conditions optimisées, et les résultats sont rassemblés dans le **Tableau 2.6**. Plusieurs dérivés pyridiniques ont pu être couplés avec des rendements moyens à excellents (**Tableau 2.6**, Entrées 1 à 5). En particulier, les 2-chloro-5-iodopyridine et 2,5-dichloropyridine ont pu être fonctionnalisées de façon régiosélective en position C<sub>5</sub> et C<sub>2</sub> du cycle pyridine respectivement (**Tableau 2.6**, Entrées 3 et 4). La méthodologie s'est également montrée efficace pour l'introduction d'une quinoléine, d'une pyrazine et d'une unité styrénique avec des rendements corrects (**Tableau 2.6**, Entrées 6 à 8). Ce dernier succès permet d'envisager une nouvelle voie d'accès aux produits naturels tels que les cystothiazoles, dont le squelette est articulé autour d'un cœur 4-vinyl-2,4'-bisthiazolique (**Schéma 2.23**).

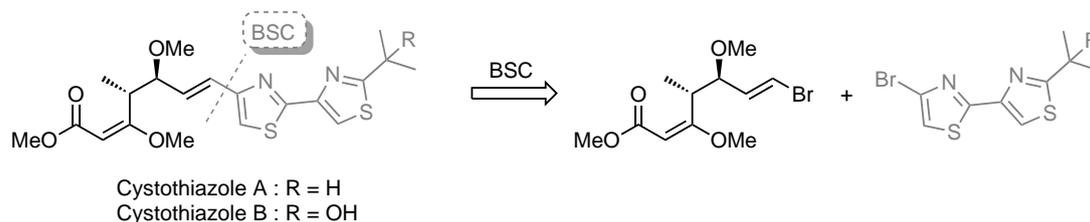
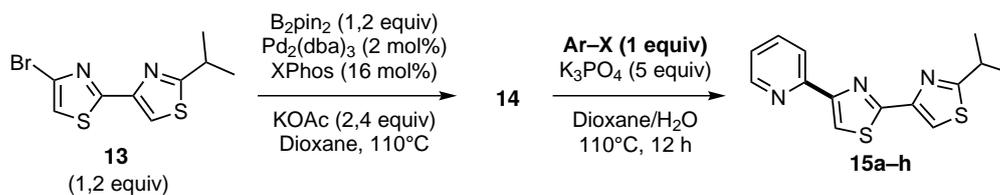


SCHÉMA 2.23 – Nouvelle perspective de synthèse totale des cystothiazoles

Enfin, dans le but d'évaluer l'influence du substituant en position C<sub>2</sub> sur l'efficacité de la réaction de couplage, les 4-bromo-2,4'-bisthiazoles **17** et **18** comportant respectivement un groupement phényle et un groupement nicotinyne ont été synthétisés, selon le protocole de HANTZSCH utilisé pour la préparation du 4-bromo-2,4'-bisthiazole **13**. Les 4-bromo-2,4'-bisthiazoles **17** et **18** ont ainsi pu être obtenus par condensation

TABLEAU 2.6 – Extension de la séquence BSC à différents dérivés halogénés



Entrée	R-X	Produit	Rdt (%)
1			15a 96
2			15b 80
3			15c 48
4			15d 43
5			15e 55
6			15f 90
7			15g 72
8			15h 52

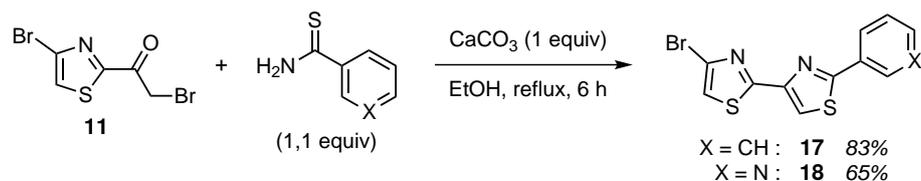


SCHÉMA 2.24 – Synthèse des 4-bromo-2,4'-bisthiazoles 17 et 18

de la bromocétone **11** avec le thiobenzamide et le thionicotinamide, avec des bons rendements de 83 % et 65 % respectivement.

Ces deux nouvelles unités bithiazoliques ont ensuite été engagées dans la séquence de borylation avec les conditions optimisées précédemment, suivie d'une réaction de couplage de SUZUKI-MIYAJI avec la 2-chloropyridine, qui s'est immédiatement révélée concluante. Les produits de couplage correspondants **19** et **20** ont ainsi été isolés avec des rendements satisfaisants de 64 % et 49 %.

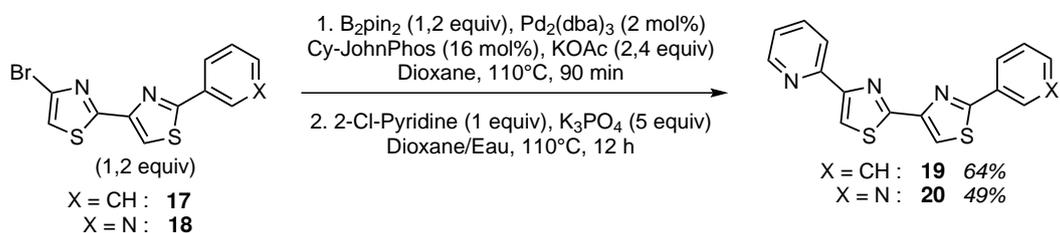


SCHÉMA 2.25 – Synthèse des 4-bromo-2,4'-bisthiazoles **19** et **20**

#### 4. Accès au cœur commun aux amythiamicines à l'aide d'une séquence d'introduction d'une unité 2-cétothiazole suivie de la construction de l'unité bithiazolique

L'accès au cœur des amythiamicines a été envisagé par introduction de l'unité 4-bromo-2-acétylthiazole **10** sur l'intermédiaire clé **8a** par application de la méthodologie développée, suivie de la bromation de la fonction méthyle cétone et de la condensation de HANTZSCH avec le thioamide **23b** dérivé de la L-valine (Schéma 2.26).

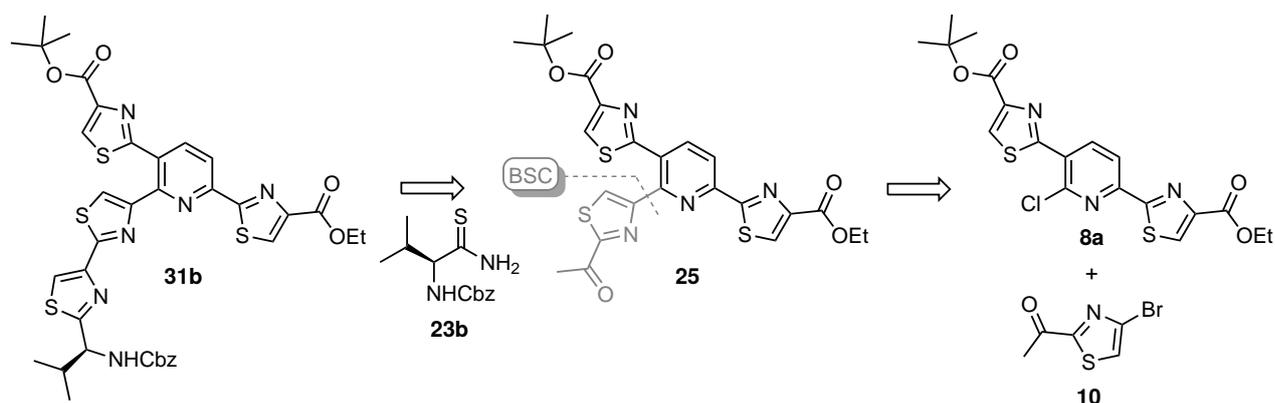


SCHÉMA 2.26 – Rétrosynthèse envisagée pour l'accès à la trithiazolopyridine **25**

##### 4.1. Synthèse des thioamides nécessaires à la préparation des cœurs racémiques et énanti enrichis des amythiamicines

En accord avec la stratégie étudiée, l'accès au cœur commun aux amythiamicines nécessite la préparation du thioamide **23b** dérivé de la L-valine (Figure 2.2). Afin d'installer des protections orthogonales sur le cœur des amythiamicines, nous avons choisi de protéger la fonction amine du thioamide **23b** sous forme de carbamate de benzyle (Cbz), qui est souvent privilégié en raison de sa facilité de préparation (à partir de chloroformiate de benzyle) et de déprotection (hydrogénation catalytique).<sup>252</sup>

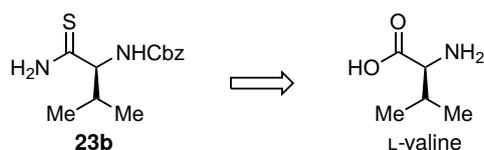


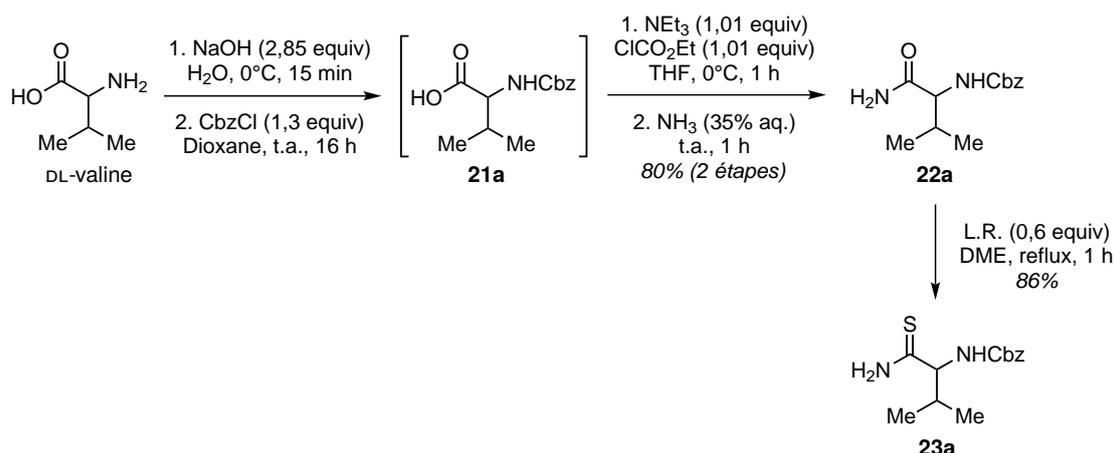
FIGURE 2.2 – Structure du thioamide **23b** dérivant de la L-valine

Il a tout d'abord été préparé en version racémique à partir de la DL-valine en trois étapes, par installation d'une protection carbamate de benzyle (Cbz),<sup>253</sup> aménagement de la fonction acide carboxylique en amide,<sup>104</sup> et un traitement final au réactif de LAWESSON.<sup>217</sup> L'application de cette procédure, décrite dans le Schéma 2.27, a permis d'isoler le thioamide **23a** avec un bon rendement de 69 % sur les trois étapes de synthèse.

La synthèse énantiosélective du thioamide **23b** a ensuite été entreprise, à partir de la L-valine N-protégée **21b** disponible commercialement. Deux procédures d'amidification non racémisantes, proposées

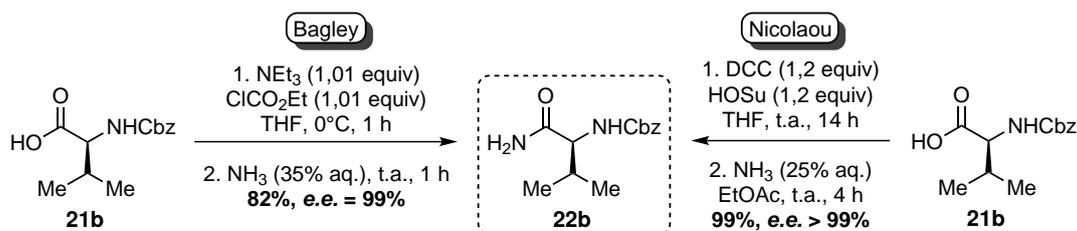
252. Wuts, P.; Greene, T., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4<sup>e</sup> éd. ; John Wiley & Sons : 2006, p. 748–756.

253. Engle, K. M. ; Wang, D.-H. ; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 14137–14151.



SCH\u00c9MA 2.27 – Synth\u00e8se de l'amide **22a** \u00e0 partir de la DL-valine

par les \u00e9quipes de BAGLEY<sup>104</sup> et NICOLAOU,<sup>141</sup> ont \u00e9t\u00e9 \u00e9valu\u00e9es pour la synth\u00e8se de l'amide **22b** \u00e9nantio-pur (Sch\u00e9ma 2.28). Bien que les deux proc\u00e9dures se soient montr\u00e9es efficaces, seule celle propos\u00e9e par l'\u00e9quipe de NICOLAOU a permis de pr\u00e9parer l'amide **22b** sans aucune \u00e9pim\u00e9risation et avec un rendement quantitatif.



SCH\u00c9MA 2.28 – Optimisation de la synth\u00e8se de l'amide prot\u00e9g\u00e9 **22b**

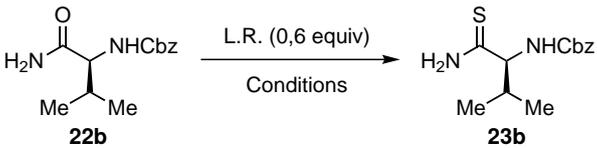
Celui-ci a alors \u00e9t\u00e9 engag\u00e9 dans le processus de thionation avec le r\u00e9actif de LAWESSON dans le DME \u00e0 reflux, et le thioamide **23b** a \u00e9t\u00e9 obtenu avec un bon rendement de 86 % apr\u00e8s seulement 30 minutes de r\u00e9action (Tableau 2.7, Entr\u00e9e 1). L'analyse par HPLC chirale du produit obtenu a n\u00e9anmoins r\u00e9v\u00e9l\u00e9 une \u00e9pim\u00e9risation partielle du centre st\u00e9rog\u00e8ne (*e.e.* = 92 %), mais une simple recrystallisation dans l'\u00e9ther di\u00e9thyle a permis d'augmenter l'exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique \u00e0 97 % avec toutefois une perte significative de produit (49 %). Afin de limiter l'\u00e9pim\u00e9risation, la r\u00e9action de thionation \u00e0 l'aide du r\u00e9actif de LAWESSON a \u00e9t\u00e9 r\u00e9\u00e9valu\u00e9e \u00e0 temp\u00e9rature ambiante dans le DME. Bien que la conversion totale ne soit observ\u00e9e qu'au bout de 7 jours, le thioamide obtenu a \u00e9t\u00e9 isol\u00e9 avec un rendement de 64 % et un exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique sup\u00e9rieur de 97,6 % avant recrystallisation (Tableau 2.7, Entr\u00e9e 2). Aussi, apr\u00e8s recrystallisation dans l'\u00e9ther di\u00e9thyle, le thioamide **23b** a \u00e9t\u00e9 isol\u00e9 avec un rendement de 53 % et une tr\u00e8s grande puret\u00e9 optique (*e.e.* >99 %).

Afin d'am\u00e9liorer le rendement de r\u00e9action, la thionation a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e dans le THF et dans le dichlorom\u00e9thane, couramment utilis\u00e9s pour cette r\u00e9action. Bien que le THF ait permis d'am\u00e9liorer \u00e0 la fois la cin\u00e9tique de r\u00e9action et le rendement en thioamide, la puret\u00e9 optique a \u00e9t\u00e9 r\u00e9duite (Tableau 2.7, Entr\u00e9e 3). En revanche, l'utilisation de dichlorom\u00e9thane n'a conduit \u00e0 aucune am\u00e9lioration significative.

#### 4.2. Mise \u00e0 profit de la s\u00e9quence BSC en s\u00e9rie 4-bromo-2-c\u00e9thiazole pour la synth\u00e8se de l'interm\u00e9diaire 2,3,6-trithiazolypyridine **25**

Un premier essai de borylation du 4-bromo-2-c\u00e9thiazole **10** suivi du couplage de SUZUKI-MIYAUURA avec la 2-chloro-3,6-bisthiazolypyridine **8a** a \u00e9t\u00e9 entrepris selon la proc\u00e9dure utilis\u00e9e pour la synth\u00e8se du

TABLEAU 2.7 – Optimisation de la thionation de l'amide 22



Entrée	Solvant	T (°C)	t (h)	23b (%)	e.e. (%)
1	DME	80	0,5	86 (49) <sup>a</sup>	92 (97) <sup>b</sup>
2	DME	25	7 <sup>j</sup>	64 (53) <sup>a</sup>	97,6 (>99) <sup>b</sup>
3	THF	25	20	71	90
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	20	25	85

<sup>a</sup> Rendement après recristallisation dans l'éther diéthylique.<sup>b</sup> Excès énantiomérique du produit recristallisé.

micrococcinate de *tert*-butyl éthyle (voir page 43), basée sur l'utilisation de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> comme source de palladium et des ligands Cy-JohnPhos et XPhos. De façon satisfaisante, la formation du produit de couplage 2,3,6-trithiazolypyridine 25 a été constatée, mais celui-ci n'a cependant été isolé qu'avec un rendement faible de 35 % (Schéma 2.29). L'emploi du ligand XPhos, qui avait également permis la borylation du 4-bromo-2-cétothiazole 10 et son couplage avec différents dérivés halogénés, n'a pas permis d'effectuer le couplage de SUZUKI-MIYAUURA avec l'électrophile structurellement plus complexe 8a.

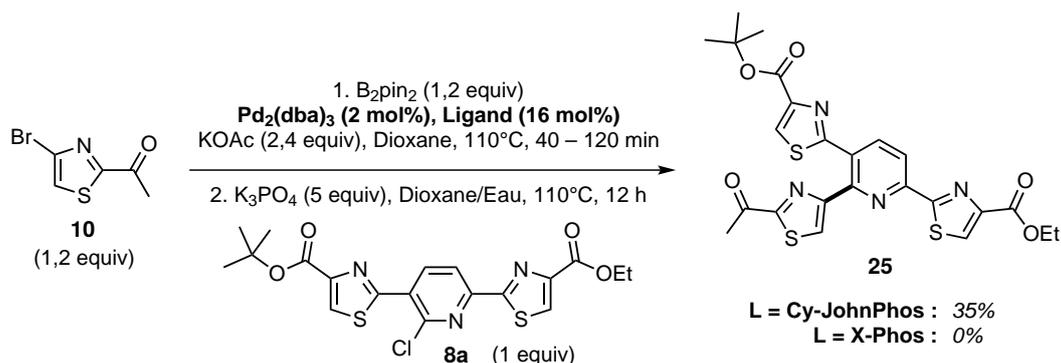


SCHÉMA 2.29 – Synthèse de l'intermédiaire 2,3,6-trithiazolypyridine 25

Face à cette faible réactivité, nous nous sommes inspirés des travaux de l'équipe de BUCHWALD présentés dans l'étude bibliographique de ce chapitre (voir page 58). En effet, ils préconisent l'emploi de Pd(OAc)<sub>2</sub> en tant que source de palladium pour la borylation de dérivés chlorés dans des conditions douces. Dans ce cas, la 2,3,6-trithiazolypyridine 25 a pu être isolée avec un bon rendement de 82 % (Schéma 2.30).

À ce stade, la stratégie alternative qui propose d'inverser les étapes de construction du noyau thiazole par condensation de HANTZSCH et d'introduction de l'unité 2-acétylthiazole a été envisagée. En effet, cette stratégie permet de réaliser l'étape de BSC sur un précurseur picolinique plus simple, et ne modifie pas le nombre d'étapes total. De plus, cette séquence apporte un intérêt synthétique supplémentaire, puisqu'elle permet d'envisager la préparation de *thio* analogues des cœurs diazolylpicolinamides des sulfomycines.

Pour cela, nous avons engagé l'intermédiaire 6-chloro-5-thiazolylpicolinamide 6 comme partenaire de couplage dans le processus de BSC avec le 4-bromo-2-acétylthiazole 10. Le premier essai de couplage, employant la première procédure basée sur l'emploi de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> et du ligand Cy-JohnPhos, s'est montré immédiatement concluant, et le produit 26 a été obtenu avec un bon rendement de 49 % (Tableau 2.8, Entrée 1). Par ailleurs, le produit de départ 6 a cette fois-ci pu être entièrement recyclé (47 %), ce qui laisse supposer un manque de stabilité du catalyseur au cours du couplage de SUZUKI-MIYAUURA. Le ligand XPhos a également été évalué pour cette réaction, mais n'a pas permis de réaliser le couplage de SUZUKI-MIYAUURA (Tableau 2.8, Entrée 2). Par contre, comme nous l'avions observé précédemment, la seconde procédure de

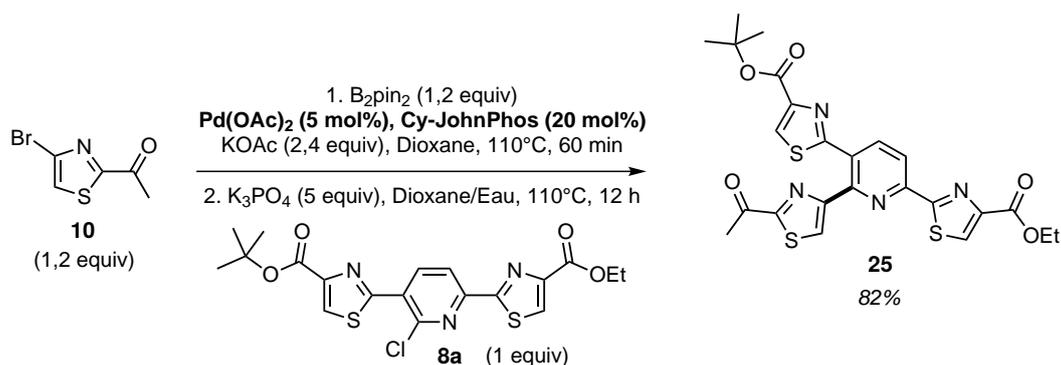
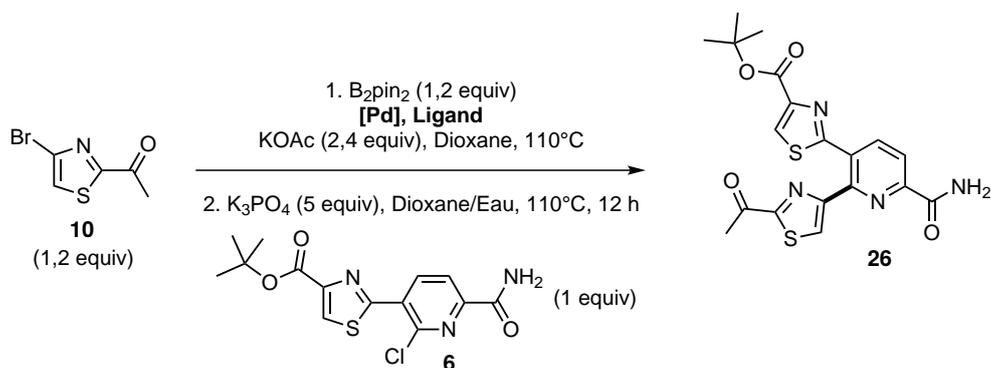


SCHÉMA 2.30 – Synthèse de l'intermédiaire 2,3,6-trithiazolypyridine 25

TABLEAU 2.8 – Premiers essais de séquence BSC appliquée au 4-bromo-2,4'-bisthiazoles 32a



Entrée	[Pd] (%)	Ligand (%)	Temps de borylation (min)	26 (%)
1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (2)	Cy-JohnPhos (16)	40	49 (47) <sup>a</sup>
2	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (2)	XPhos (16)	120	- (97) <sup>a</sup>
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5)	Cy-JohnPhos (16)	40	99

<sup>a</sup> Le rendement isolé en produit de départ 6 après purification est indiqué entre parenthèses.

BSC basée sur l'emploi du système catalytique Pd(OAc)<sub>2</sub>/Cy-JohnPhos a permis une nette amélioration du couplage du 4-bromo-2-acétylthiazole **10** avec le 6-chloro-5-thiazolypicolinamide **6**, le produit de couplage étant cette fois-ci obtenu avec un rendement quantitatif (Tableau 2.8, Entrée 3).

Le thioamide **27** a ensuite été préparé en prenant les précautions expérimentales exposées précédemment, mais il n'a pu être isolé qu'avec un rendement modeste de 55 % (Schéma 2.31). La condensation de HANTZSCH a été entreprise dans les conditions optimisées précédemment, employant du carbonate de calcium et du 3-bromopyruvate d'éthyle fraîchement distillé. Ainsi, la 2,3,6-triazolypyridine **25** a été obtenue avec un bon rendement de 65 % (Schéma 2.31).

Les résultats des deux stratégies sont présentés dans le Schéma 2.32. La seconde voie de synthèse envisagée (Voie B) s'est finalement avérée moins efficace que la première stratégie (Voie A) pour accéder à la 2,3,6-triazolypyridine **25**. Néanmoins, cette voie alternative de synthèse a permis de synthétiser avec succès le 5,6-bisthiazolypicolinamide **26**, qui constitue un *thio*-analogue du cœur des sulfomycines, avec un rendement global de 47 % sur 5 étapes de synthèse (Schéma 2.33).

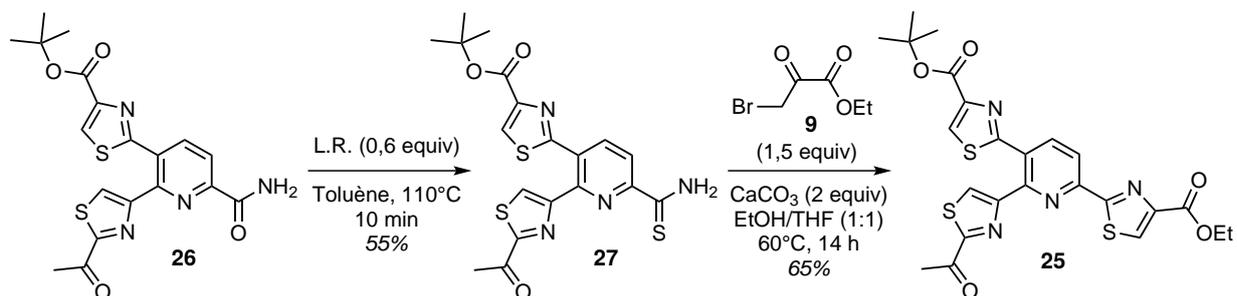


SCHÉMA 2.31 – Synthèse de la 2,3,6-trithiazolypyridine 25

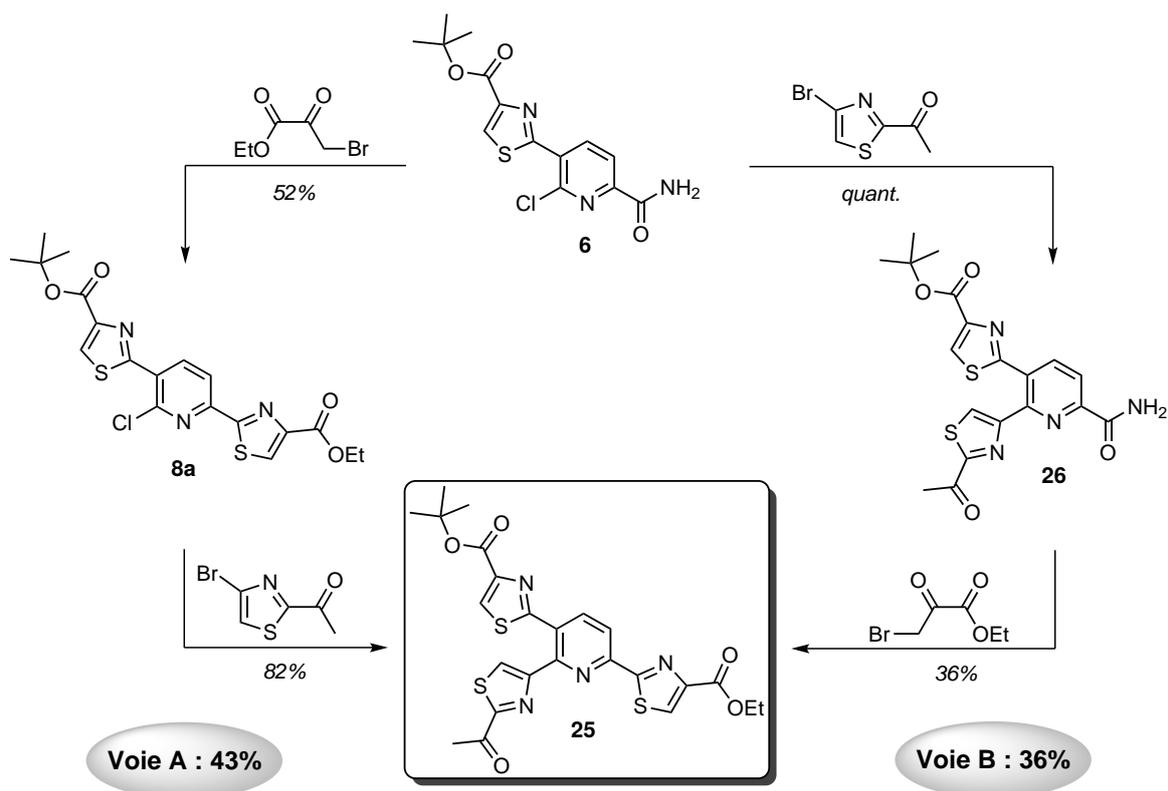


SCHÉMA 2.32 – Comparaison des deux approches envisagées pour la synthèse de la 2,3,6-trithiazolypyridine 25

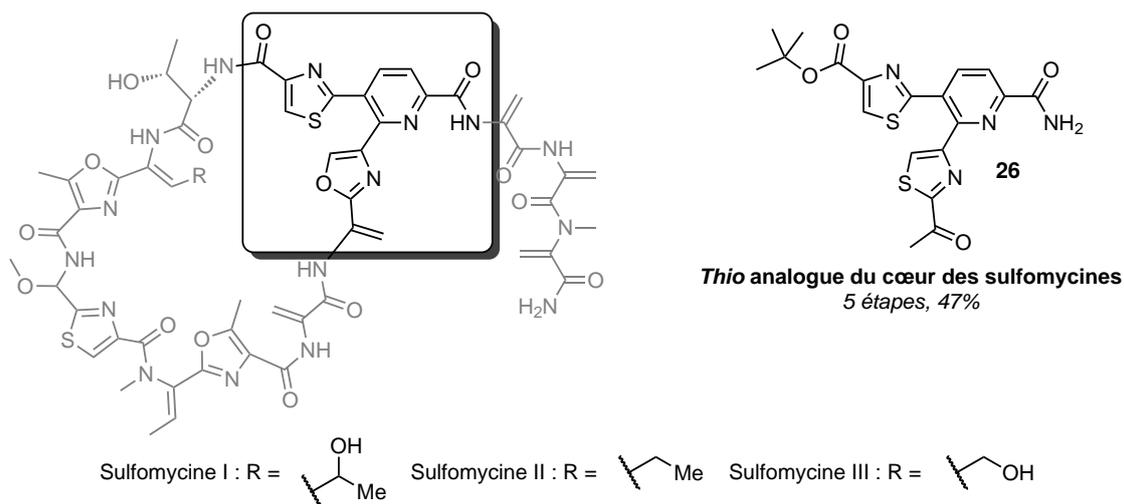


SCHÉMA 2.33 – Synthèse d'un *thio* analogue du cœur commun aux sulfomycines (série  $d_2$ )

### 4.3. Accès final au cœur hétérocyclique des amythiamicines

#### 4.3.1 Étude de la bromation sélective de l'intermédiaire 2,3,6-trithiazolypyridine 25

La première phase de synthèse du cœur des amythiamicines consiste à réaliser la bromation de la fonction méthyle cétone de l'intermédiaire 2,3,6-trithiazolypyridine 25. Celle-ci a été envisagée en deux étapes selon la procédure proposée par l'équipe de PATTENDEN au cours de la synthèse des myxothiazoles A et Z.<sup>254</sup> Cette procédure propose de protéger temporairement la fonction méthyle cétone sous forme d'éther d'énol silylé, qui est ensuite mis en réaction avec le *N*-bromosuccinimide (NBS) (Schéma 2.34). Cette approche chimiospécifique a été sélectionnée, puisqu'elle permet d'éviter la bromation des unités thiazoles et la formation de cétone dibromée. La 2,3,6-trithiazolypyridine 25 a tout d'abord été traitée

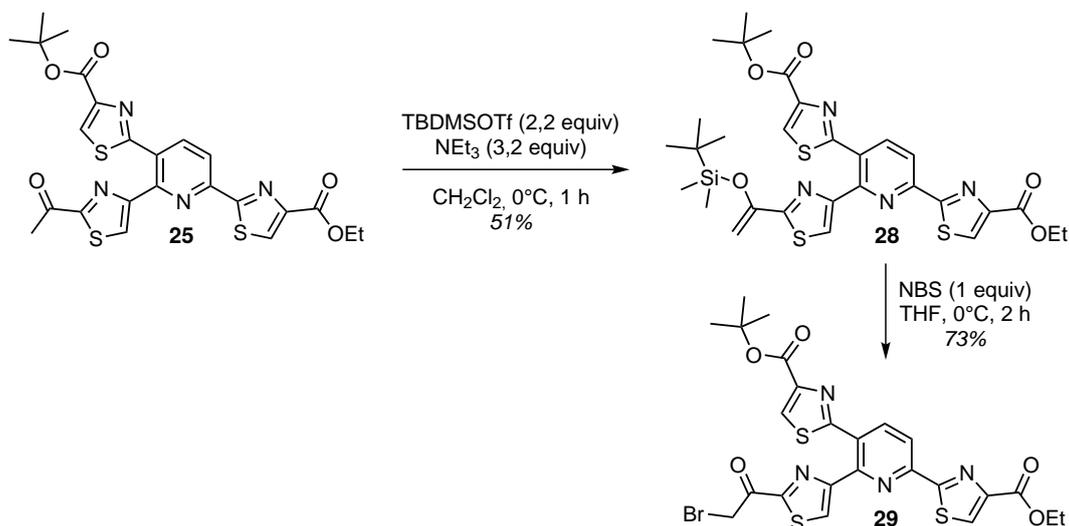


SCHÉMA 2.34 – Accès à la bromocétone 29 par bromation sélective de la 2,3,6-trithiazolypyridine 25

par un excès de triflate de *tert*-butyl diméthylsilyle (TBDMSTf) dans le dichlorométhane. Bien que l'analyse du brut réactionnel par RMN du proton indique une conversion totale du produit de départ, l'éther d'énol silylé 28 n'a été isolé qu'avec un rendement moyen de 51 %, en raison de sa faible stabilité au

254. Clough, J. M. ; Dube, H. ; Martin, B. J. *et al. Org. Biomol. Chem.* 2006, 4, 2906–2911.

cours du processus de purification sur colonne de silice. Toutefois, le produit de départ **25** a pu être presque entièrement recyclée (45 %). L'éther d'énol **28** a ensuite été traité par le NBS dans le THF, permettant la préparation de la bromocétone **29** avec un bon rendement de 73 %.

#### 4.3.2 Construction de la dernière unité thiazole du cœur des amythiamicines par condensation de HANTZSCH

La dernière partie de notre plan de synthèse a consisté en la construction d'une dernière unité thiazole à partir de l'intermédiaire 2,3,6-trithiazolypyridine **29** par condensation de HANTZSCH avec le thioamide adéquat **23a** dérivé de la L-valine. Toutefois, comme nous l'avons détaillé dans le chapitre d'introduction de ce manuscrit, le protocole standard de HANTZSCH entraîne une épimérisation de l'unité 2-aminométhyle thiazole formée (voir page 20). Plusieurs améliorations ont néanmoins été proposées pour contourner cette difficulté, et nous avons plus particulièrement retenu le protocole proposé par MERRITT et BAGLEY.<sup>104</sup> Il repose sur la condensation préalable du thioamide avec la bromocétone dans le DME à basse température, en présence d'un large excès d'hydrogénocarbonate de potassium. La déshydratation de l'hydroxythiazoline intermédiaire est ensuite provoquée par traitement au TFAA en présence de 2,6-lutidine dans le DME à la même température.

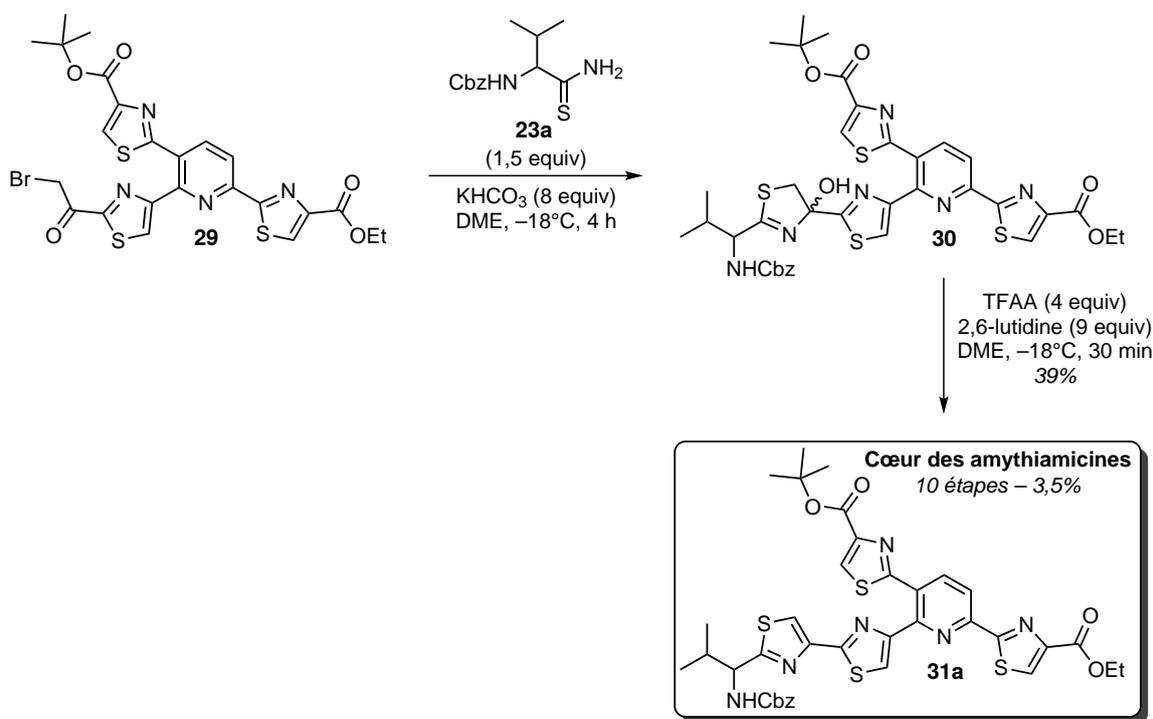


SCHÉMA 2.35 – Synthèse du cœur des amythiamicines

La validation cette séquence réactionnelle a tout d'abord été envisagée en version racémique. Sa mise en œuvre est présentée dans le Schéma 2.35. Le thioamide **23a** dérivé de la DL-valine a donc été condensé avec la 2,3,6-trithiazolypyridine bromée **29** dans le DME en présence d'hydrogénocarbonate de potassium. La déshydratation de l'hydroxythiazoline intermédiaire **30** a ensuite été entreprise sans étape de purification supplémentaire, à basse température. Ainsi, le cœur commun aux amythiamicines a été isolé en mélange racémique avec un rendement modeste de 39 %, en raison de la formation de sous-produits qui n'ont pas pu être identifiés. La séparation des énantiomères par HPLC chirale a ensuite été entreprise, mais n'a cependant pas été possible malgré les nombreuses conditions évaluées.

## 5. Accès au cœur des amythiamicines par application de la séquence BSC au couplage des unités 4-bromo-2,4'-bisthiazoles comportant un groupement aminométhyle en C<sub>2</sub>

La seconde stratégie d'accès au cœur des amythiamicines a été envisagée par introduction directe de l'unité 4-bromo-2,4'-bisthiazole **32b** sur l'intermédiaire clé **8a** par application de la séquence BSC précédemment étudiée (Schéma 2.36).

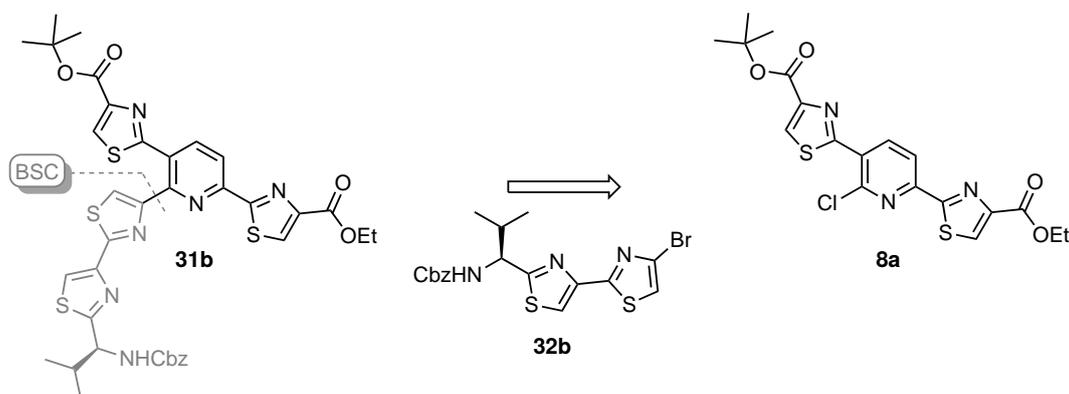


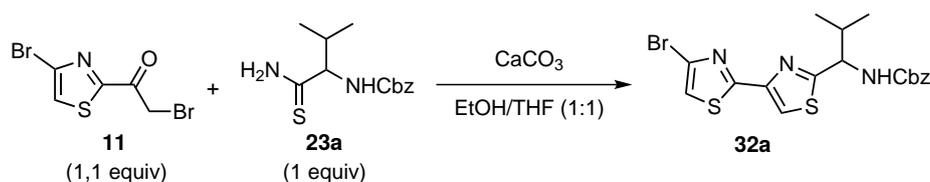
SCHÉMA 2.36 – Rétrosynthèse envisagée pour l'accès à la trithiazolypyridine 25

### 5.1. Extension de la séquence BSC à l'arylation directe des 4-bromo-2,4'-bisthiazoles **32a** et **32b**

#### 5.1.1 Synthèse racémique du 4-bromo-2,4'-bisthiazole amino-méthylé **32a**

Sur la base des résultats obtenus au cours de la préparation du cœur des amythiamicines présentée au premier chapitre, le carbonate de calcium a immédiatement été employé pour réaliser la condensation de HANTZSCH du 4-bromo-2-bromocetothiazole **11** avec le thioamide **23a**. Cependant, après 15 heures

TABLEAU 2.9 – Synthèse du 4-bromo-2,4'-bisthiazole **32a** racémique



Entrée	CaCO <sub>3</sub> (équivalents)	T (°C)	t (h)	<b>32a</b> (%)
1	1,2	23	15	49
2	1,2	50	2	58
3	3	80	5	96 <sup>a</sup>

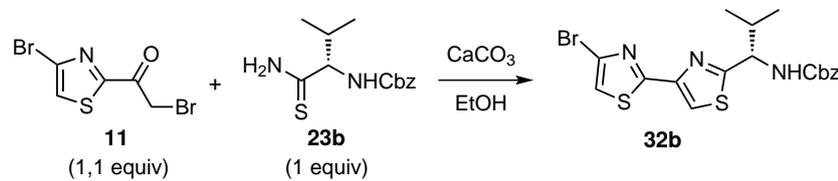
<sup>a</sup> La réaction est réalisée dans l'éthanol seul.

d'agitation à température ambiante le bisthiazole **32a** a été isolé avec un rendement moyen de 49 % (Tableau 2.9, Entrée 1). Une élévation de la température (50 °C) permet d'améliorer sensiblement le rendement (Tableau 2.9, Entrée 2). En revanche, lorsque l'éthanol seul a été employé comme solvant, la réaction a été plus rapide et plus propre, permettant d'obtenir le produit **32a** avec un excellent rendement de 96 % après une simple filtration sur silice (Tableau 2.9, Entrée 3). Les conditions de séparation des 2 énantiomères par HPLC chirale ont été mises au point afin de permettre l'évaluation de l'excès énantiomérique du 4-bromo-2,4'-bisthiazole énantiomériquement enrichi **32b** (voir page 130).

## 5.1.2 Synthèse énantiosélective du 4-bromo-2,4'-bisthiazole amino-méthylé 32b

Avant de se tourner vers les protocoles de HANTZSCH décrits dans la littérature permettant d'éviter l'épimérisation du centre stéréogène en  $\alpha$  du cycle thiazolique, nous avons souhaité évaluer le degré d'épimérisation induit par le protocole de HANTZSCH utilisé précédemment pour la préparation du bisthiazole 32a racémique. Les résultats de cette étude sont présentés dans le Tableau 2.10. La présence de carbonate de

TABLEAU 2.10 – Synthèse du 4-bromo-2,4'-bisthiazole 32b dans sa version énantio pure



Entrée	CaCO <sub>3</sub> (équivalents)	T (°C)	t (h)	32a (%)	<i>e.e.</i> (%)
1	2	80	6	93(75) <sup>a</sup>	80 (95) <sup>a</sup>
2	2	80	6	<i>n.d.</i>	85 (97) <sup>a,b</sup>
3	8	80	6	<i>n.d.</i>	85 <sup>b</sup>
4	2	23	24	<i>n.d.</i>	67 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Obtenu après une simple trituration dans l'éther diéthylique.

<sup>b</sup> L'éthanol utilisé a été distillé sur Mg activé, et le CaCO<sub>3</sub> fraîchement séché sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

calcium ne permet pas d'empêcher totalement l'épimérisation du centre asymétrique. En effet, le produit 32b a été isolé avec un excellent rendement de 93 %, et un excès énantiomérique de 80 % (Tableau 2.10, Entrée 1). Cependant, une simple trituration dans l'éther diéthylique a conduit à un enrichissement énantiomérique (*e.e.* = 95 %) en 32b, isolé avec rendement de 75 % (Tableau 2.10, Entrée 1). L'emploi de conditions parfaitement anhydres a permis d'améliorer légèrement la pureté optique du produit 32b (*e.e.* = 97 %) (Tableau 2.10, Entrée 2). En revanche, l'emploi d'un large excès de CaCO<sub>3</sub> n'a pas eu d'influence sur la pureté optique (Tableau 2.10, Entrée 3). Enfin, lorsque la réaction a été réalisée à température ambiante, le temps de réaction a été considérablement allongé et une plus forte épimérisation du centre stéréogène a été observée (Tableau 2.10, Entrée 4).

Nous avons alors évalué le protocole développé par MERRITT et BAGLEY, qui a été préconisé pour éviter les problèmes d'épimérisation du centre stéréogène.<sup>104</sup> Il repose sur une première étape de condensation en milieu basique à basse température, et l'hydroxythiazoline intermédiaire est ensuite déshydratée à l'aide d'un mélange TFAA/2,6-lutidine. Ce protocole a ensuite été appliqué à la condensation de la bromocétone 11 et du thioamide 23b (Schéma 2.37).

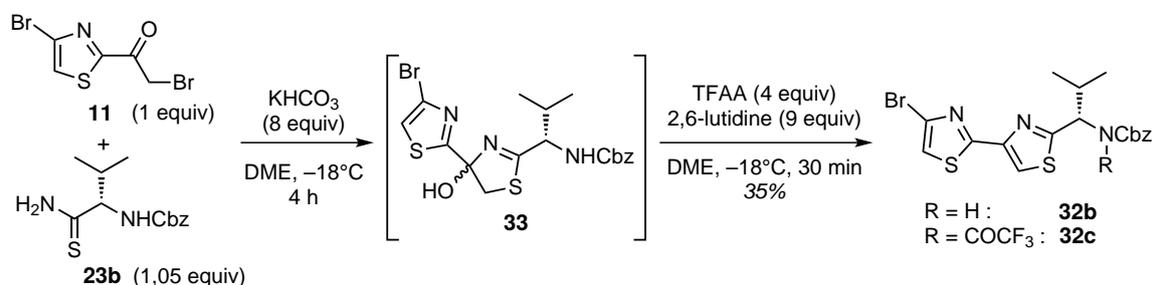


SCHÉMA 2.37 – Application des conditions de HANTZSCH modifiées pour la synthèse du bisthiazole 32b

L'analyse du brut réactionnel par RMN <sup>1</sup>H révèle la présence de deux produits dans un ratio 1,4/1, l'un étant le produit attendu 32b possédant une amine protégée sous forme de Cbz, et l'autre étant le produit

**32c** comportant une amine diprotégée sous la forme Cbz/TFA (Schéma 2.37). Les composés **32b** et **32c** se sont toutefois avérés non séparables par colonne chromatographique.

MERRITT et BAGLEY avaient également constaté la surprotection des fonctions carbamates lors de l'étape de déshydratation, mais un traitement du brut réactionnel au méthanolate de sodium dans le méthanol était opéré pour contourner ce problème. Cependant dans notre cas, le traitement au méthanolate de sodium, même prolongé, s'est avéré inefficace pour récupérer le **32b** pur (Schéma 2.38).

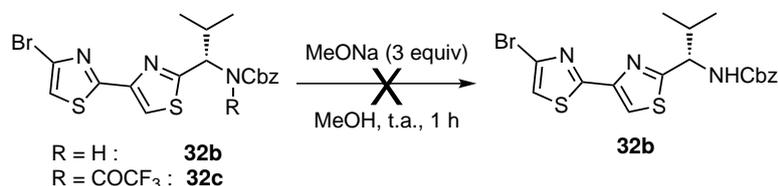
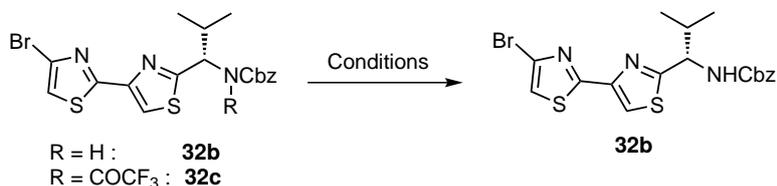


SCHÉMA 2.38 – Tentative de déprotection du composé **32c**

Face à cet échec, le nombre d'équivalents de méthanolate de sodium a été augmenté et le milieu réactionnel porté à reflux pendant 24 heures (Tableau 2.11, Entrée 1). Cependant, l'analyse des bruts réactionnels a encore révélé la présence des deux produits **32b** et **32c** dans des proportions similaires à celles des produits de départ.

D'autres protocoles de déprotection ont ensuite été évalués, et les résultats sont présentés dans le Tableau 2.11. Ils sont basés sur l'emploi de KOH dans le DMF,<sup>255</sup> de NaBH<sub>4</sub> dans l'éthanol,<sup>256</sup> de TsOH · H<sub>2</sub>O dans le méthanol,<sup>257</sup> de silice dans l'acétate d'éthyle et de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> dans le dioxane. Cependant, ils se sont tous avérés inefficaces pour la déprotection du groupement trifluoroacétate.

TABLEAU 2.11 – Tentatives de déprotection du trifluoroacétate **32c**



Entrée	Conditions	Déprotection
1	MeONa (3 equiv), MeOH, 50 °C, 40 h	-
2	KOH (5 equiv), DMF/Eau (6 :1), t.a., 24 h	-
3	NaBH <sub>4</sub> (3 equiv), EtOH, t.a., 16 h puis NaBH <sub>4</sub> (1 equiv), 80 °C, 2 h, puis NaBH <sub>4</sub> (2 equiv), 80 °C, 6 h	-
4	TsOH · H <sub>2</sub> O (1 equiv), MeOH, reflux, 24 h	-
5	SiO <sub>2</sub> (3 g/mmol), AcOEt/MeOH (9 :1), t.a., 24 h	-
6	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (4 equiv), Dioxane/Eau, 110 °C, 14 h	-

À ce stade, nous avons décidé de retenir le protocole initial de condensation de HANTZSCH dans l'éthanol à reflux en présence de CaCO<sub>3</sub> qui permet d'obtenir le bithiazole **32b** désiré avec un rendement correct de 75 % et un excès énantiomérique de 95 %. En effet, les diastéréoisomères obtenus lors de la synthèse totale des amythiamicines pourraient être séparés à un stade plus avancé, par recristallisation ou par colonne chromatographique.

255. Kamisaki, H.; Nanjo, T.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 626–633.

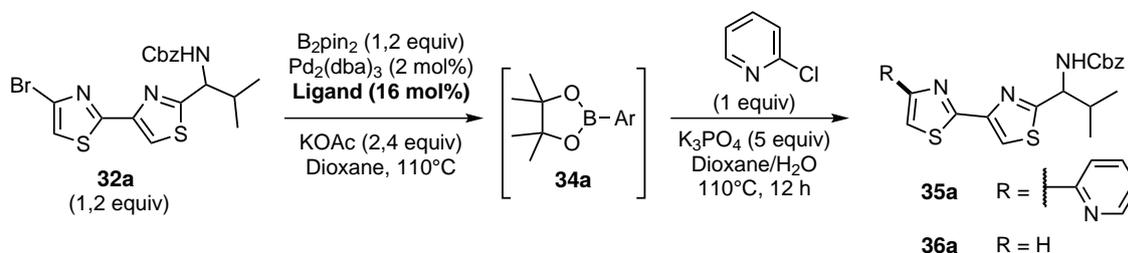
256. Nuhant, P.; Raikar, S. B.; Wypych, J.-C.; Delpech, B.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 9413–9421.

257. Spencer, C.; Balsells, J.; Li, H. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 1010–1012.

### 5.1.3 Étude préliminaire de borylation des 4-bromo-2,4'-bisthiazoles 32a et 32b

Le 4-bromo-2,4'-bisthiazole 32a a tout d'abord été engagé dans une réaction de borylation en utilisant le premier protocole, basé sur l'emploi de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  et des deux ligands de choix Cy-JohnPhos et XPhos (Tableau 2.12).

TABLEAU 2.12 – Premiers essais de séquence BSC appliquée au 4-bromo-2,4'-bisthiazole 32a



Entrée	Ligand	Temps de borylation (min)	35a (%)	36a (%)
1	Xphos	180	23	46
2	Cy-JohnPhos	60	38	50

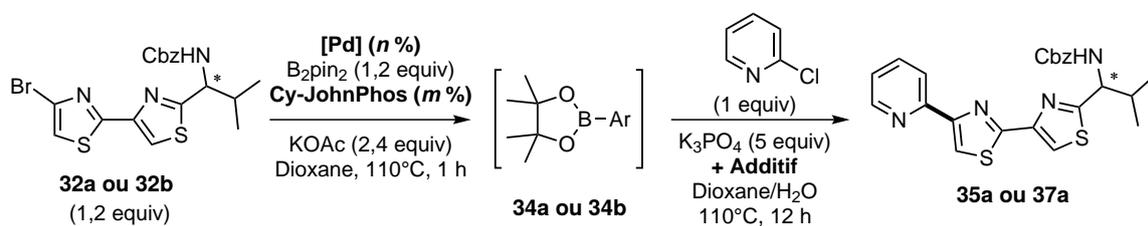
Nous avons alors immédiatement constaté une diminution importante de l'efficacité de ces conditions expérimentales, puisque la réaction de couplage séquentielle du bisthiazole 32a avec la 2-chloropyridine en présence du ligand XPhos n'a permis d'isoler le produit attendu 35a qu'avec un rendement faible de 23 %. En revanche, l'emploi du ligand Cy-JohnPhos permet une borylation plus rapide et un meilleur couplage de SUZUKI-MIYAUURA avec la 2-chloropyridine, le produit de couplage 35a étant isolé avec un rendement de 38 %.

Le ligand Cy-JohnPhos a donc été conservé pour poursuivre l'optimisation de la réaction, présentée dans le Tableau 2.13. Afin de préserver l'activité du système catalytique après l'étape de borylation, un rechargement en catalyseur et ligand a été opéré pour la seconde étape, et le produit de couplage 35a a pu être isolé avec un bien meilleur rendement de 72 % (Tableau 2.13, Entrée 1). Là encore, la mise en œuvre du second protocole de BSC, basé sur l'emploi du système catalytique  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cy-JohnPhos}$ , s'est révélée très efficace. En effet, le produit de couplage 35a a ainsi pu être isolé avec un excellent rendement de 91 % sans qu'il soit nécessaire de recharger en catalyseur pour l'étape de couplage (Tableau 2.13, Entrée 2). Par ailleurs, aucune racémisation du centre stéréogène n'a été constatée, puisque la séquence BSC appliquée au couplage du bisthiazole énantiomériquement enrichi 32b (*e.e.* = 95 %) avec la 2-chloropyridine a permis d'isoler le produit 37a avec une pureté optique conservée (*e.e.* = 94 %) (Tableau 2.13, Entrée 3).

## 5.2. Application de la méthodologie d'arylation des 4-bromo-2,4'-bisthiazoles amino-méthylés en position C<sub>2</sub> à la synthèse du cœur des amythiamicines

La méthodologie d'arylation des 4-bromo-2,4'-bisthiazoles préalablement développée a finalement été mise à l'épreuve avec un électrophile 2-chloro-3,6-bisthiazolylpyridine 8a plus sophistiqué en vue de la préparation du cœur des amythiamicines. De façon satisfaisante, le procédé optimisé s'est immédiatement révélé concluant, puisque le cœur des amythiamicines a pu être isolé en mélange racémique avec un excellent rendement de 70 %.

TABLEAU 2.13 – Optimisation de séquence BSC appliquée au 4-bromo-2,4'-bisthiazoles 32a



Entrée	[Pd] (n %)	Cy-JohnPhos ((m %)	Additif	Rdt (%)	
1	32a	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (2)	8	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> /Cy-JohnPhos (2/8 mol%)	35a 72
2	32a	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5)	20	-	35a 91
3	32b <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5)	20	-	37a 87 (94) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Excès énantiomérique du produit 32b : 95 %.

<sup>b</sup> L'excès énantiomérique du produit 37a après purification est indiqué entre parenthèses.

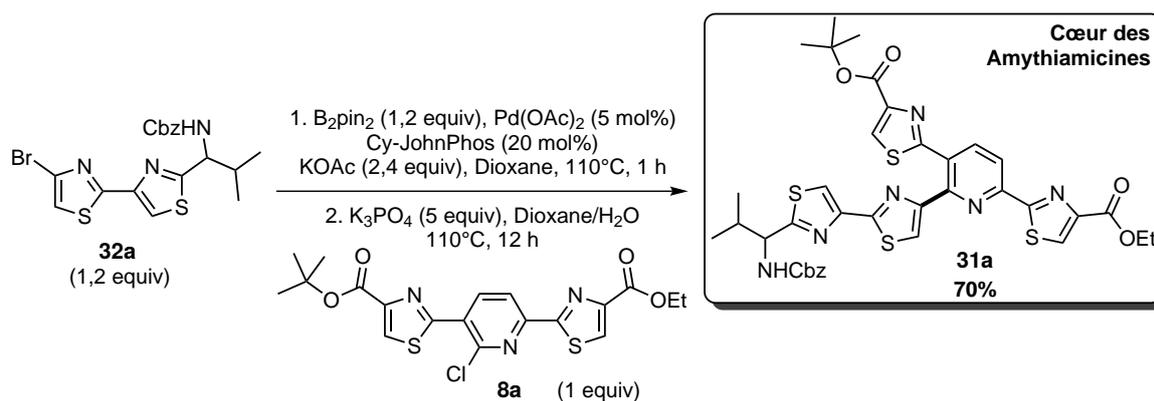


SCHÉMA 2.39 – Application de la séquence BSC à la synthèse du cœur des amythiamines racémique 31a

## 6. Conclusion

Le laboratoire a récemment proposé deux nouvelles méthodologies d'arylation directe en séries thiazole-4-carboxylate et 4-bromo-2-cétothiazole, mises à profit pour proposer un plan de synthèse efficace et rapide d'un analogue du cœur des micrococines, le micrococinate de *tert*-butyl éthyle.<sup>216</sup>

L'objectif de ce chapitre a été de faire évoluer ce plan de synthèse initial vers un premier plan de synthèse général d'accès à l'ensemble des cœurs hétérocycliques des thiopeptides antibiotiques de la série *d*, avec pour premier objectif synthétique la préparation du cœur des amythiamicines. Ce travail a été organisé en trois temps de synthèse.

L'intermédiaire 5-thiazolypicolinate **3a** commun avec le plan de synthèse du micrococinate de *tert*-butyl éthyle a tout d'abord été conservé, et les premiers efforts ont été consacrés à l'optimisation de la séquence réactionnelle d'arylation directe de la liaison C–H du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle **1** avec le 5-bromopicolinate d'éthyle **2** à l'échelle du gramme (Schéma 2.40).

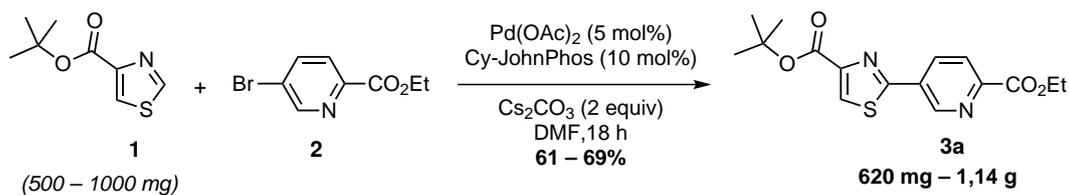


SCHÉMA 2.40 – Optimisation de la synthèse de l'intermédiaire 5-thiazolypicolinate **3a** à l'échelle du gramme

La seconde phase du plan de synthèse a consisté en l'étude de la préparation de l'intermédiaire clé 2-chloro-3,6-bisthiazolypyrindine **8a**, préparé en 5 étapes à partir du 5-thiazolypicolinate **3a** (Schéma 2.41). Une première étape de *N*-oxydation suivie d'une réaction de transposition de chlore de type REISSERT a permis l'introduction d'un atome de chlore en position C<sub>6</sub> du cycle picolinique. La fonction ester du picolinate **5** a ensuite été aménagée en thioamide, puis engagée dans une condensation thiazolique de HANTZSCH avec le 3-bromopyruvate d'éthyle afin d'installer la seconde unité thiazolique. L'intermédiaire

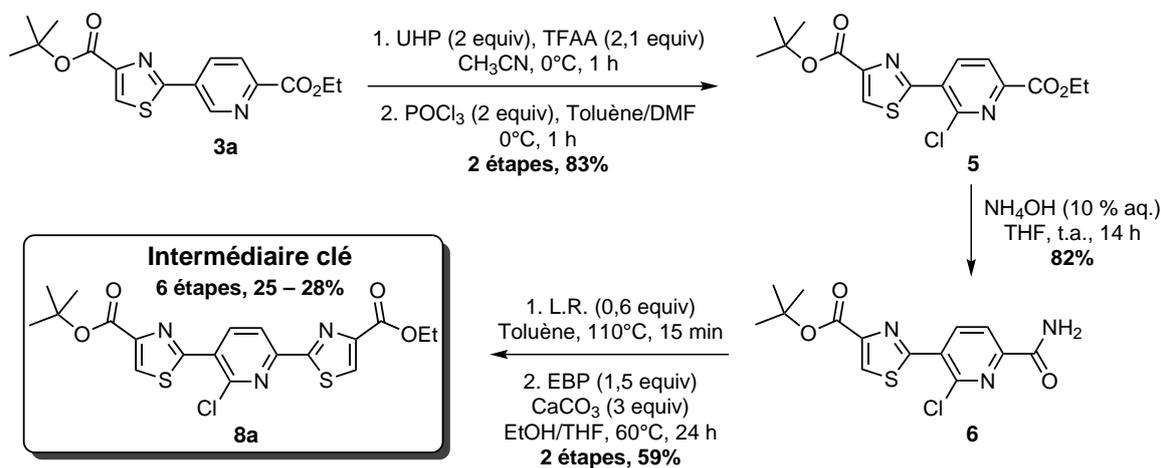


SCHÉMA 2.41 – Étude de l'accès à l'intermédiaire clé 2-chloro-3,6-bisthiazolypyrindine **8a**

clé 2-chloro-3,6-bisthiazolypyrindine **8a** a ainsi pu être préparé avec un rendement global de 25 % à 28 % sur 6 étapes de synthèse (Schéma 2.41).

La dernière phase de ce plan de synthèse du cœur des amythiamicines a consisté en l'introduction d'une unité 2,4'-bisthiazol-4-yl substituée en position C<sub>2</sub>' par une chaîne aminoalkyle portant un centre stéréogène. Une première stratégie a reposé sur l'introduction préalable d'une unité 2-acétylthiazol-4-yl

en position C<sub>2</sub> de l'intermédiaire clé **8a**, en appliquant la stratégie de BSC précédemment développée au laboratoire. La méthyle cétone a ensuite été bromée, puis engagée dans une condensation thiazolique de HANTZSCH avec le thioamide adéquat **23a**, dérivé de la DL-valine. Cette séquence réactionnelle, présentée dans le Schéma 2.42, a été développée avec succès, permettant de préparer le cœur des amythiamicines **31a** en version racémique avec un rendement global de 3,5 % sur 10 étapes de synthèse.

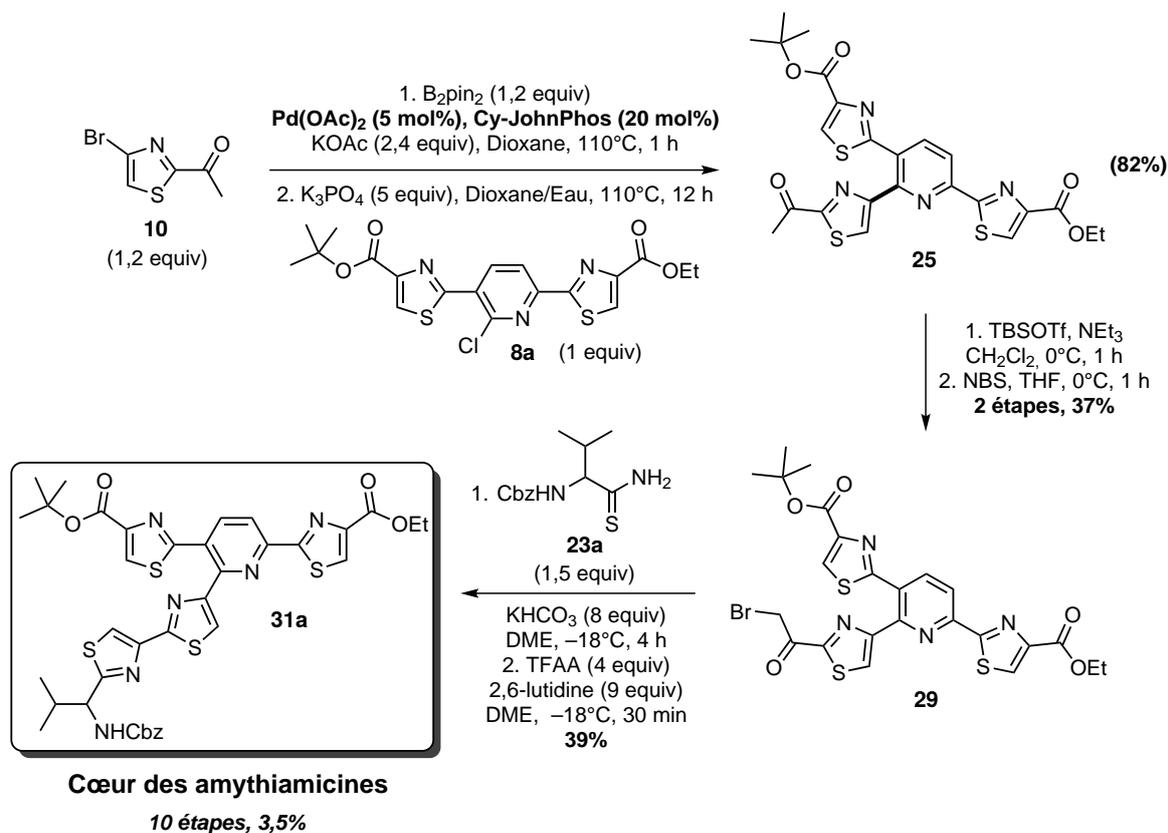


SCHÉMA 2.42 – Synthèse du cœur commun aux amythiamicines selon la première stratégie envisagée

Une voie alternative, plus convergente, a ensuite été examinée. Elle consiste en l'introduction directe à l'aide d'une séquence BSC de l'unité 2,4'-bisthiazol-4-yl substituée en position C<sub>2</sub>' par une chaîne aminoalkyle. Cette stratégie nous a conduit à étudier l'arylation des dérivés 4-bromo-2,4'-bisthiazoles comportant une chaîne alkyle ou aryle en position C<sub>2</sub>'. Ainsi, une nouvelle méthodologie d'arylation des unités 4-bromo-2,4'-bisthiazoles avec différents partenaires halogénés par une séquence BSC a été développée, et appliquée avec succès au couplage d'électrophiles variés (Schéma 2.43).

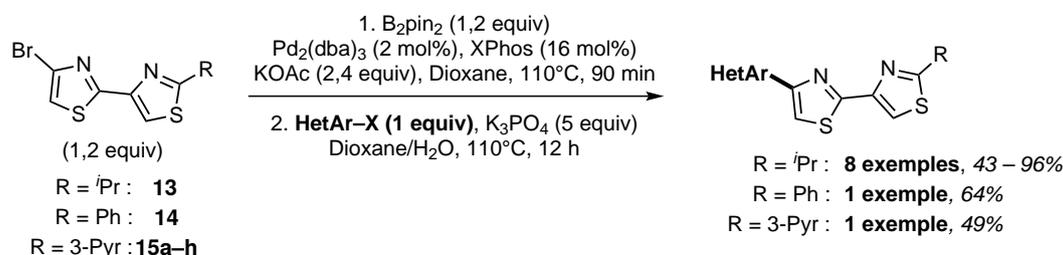


SCHÉMA 2.43 – Développement d'une nouvelle séquence BSC en série 4-bromo-2,4'-bisthiazole

Cette méthodologie a ensuite été appliquée avec succès au couplage direct de l'unité 4-bromo-2,4'-bisthiazole **32a** racémique nécessaire à la synthèse du cœur des amythiamicines. Ainsi, le cœur commun

aux amythiamicines a pu être obtenu avec un rendement satisfaisant de 19,6 % sur 7 étapes de synthèse.

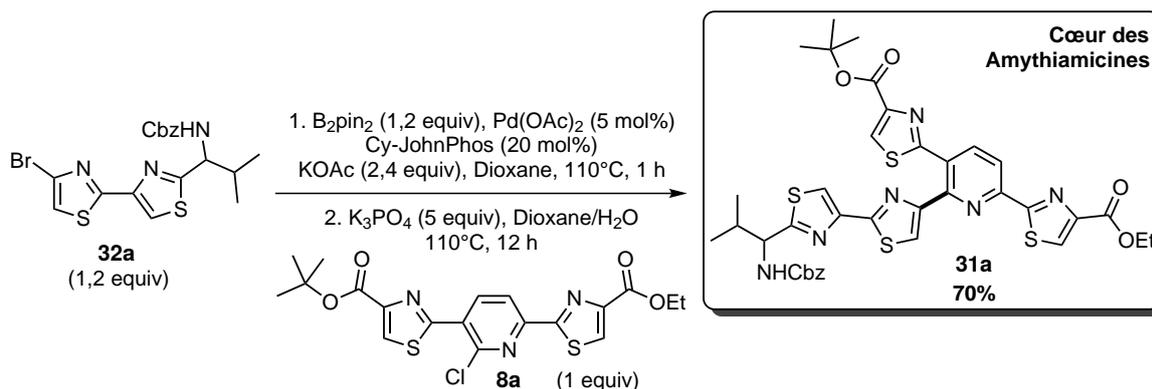


SCHÉMA 2.44 – Synthèse du cœur commun aux amythiamicines selon la seconde stratégie envisagée

Bien que cette seconde stratégie, plus convergente, ait permis la synthèse du cœur des amythiamicines avec un meilleur rendement, la première stratégie envisagée d'introduction d'une unité 2-acétylthiazol-4-yl a permis la préparation d'un *thio* analogue du cœur des sulfomycines, le sulfomycinamide de *tert*-butyle, avec un rendement global de 47 % sur 5 étapes de synthèse (Schéma 2.45).

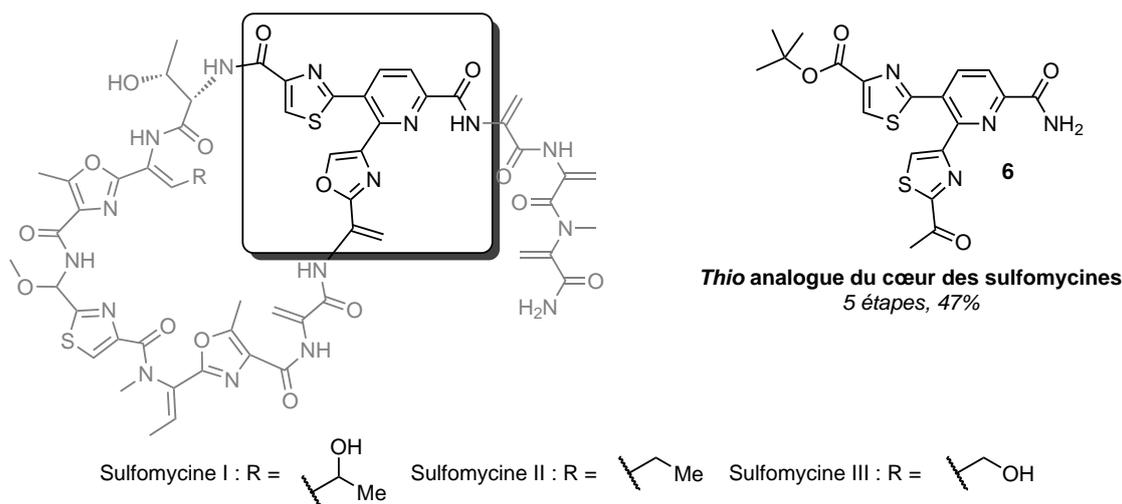


SCHÉMA 2.45 – Synthèse du sulfomycinamide de *tert*-butyle, *thio* analogue du cœur des sulfomycines

La préparation du cœur commun aux amythiamicines a ainsi pu être réalisée avec succès en version racémique, selon deux approches complémentaires. Néanmoins, malgré les nombreuses conditions de séparation par HPLC chirale évaluées, la séparation du mélange racémique du cœur des amythiamicines n'a pas pu être effectuée. D'autres techniques de détermination de pureté optique sont envisagées, et seront présentées plus en détails en conclusion de ce manuscrit.



## ÉTUDE DE NOUVELLES VOIES D'ACCÈS À L'INTERMÉDIAIRE CLÉ 2-CHLORO-3,6-BISTHIAZOLYLPYRIDINE

---

1. Rappel du projet . . . . .	85
2. Étude bibliographique des réactions de substitution nucléophiles d'hydrogène (S <sub>N</sub> H) en série pyridines <i>N</i> -oxydes . . . . .	86
2.1. Addition de nucléophiles sur une pyridine <i>N</i> -oxyde non activée . . . . .	86
2.2. Addition de nucléophiles sur une pyridine <i>N</i> -oxyde en présence d'un activateur externe . . . . .	88
3. Étude bibliographique des méthodes de cupration catalytique des 1,3-diazoles . . . . .	90
4. Étude de l'addition d'organo-cuivres sur la pyridine <i>N</i> -oxyde activée par le PyBroP . . . . .	91
4.1. Étude bibliographique d'activation du processus de déprotonation de 1,3-diazoles . . . . .	92
5. Étude d'une méthodologie générale de benzylation directe des 1,3-diazoles . . . . .	93
5.1. Analyse bibliographique des méthodologies d'arylation directe des 1,3-diazoles . . . . .	93
5.2. Étude méthodologique . . . . .	95
5.3. Étude de généralisation des conditions de benzylation directe en série benzo- thiazole et thiazole . . . . .	96
5.4. Étude de généralisation des conditions de benzylation directe en série (benz)- oxazole et oxadiazole . . . . .	96
6. Étude préliminaire de génération d'un carbanion en position C <sub>2</sub> de 1,3-diazoles et d'in- terception avec la pyridine <i>N</i> -oxyde activée par le PyBroP . . . . .	98
7. Conclusion . . . . .	99

---



## 1. Rappel du projet

L'objectif de ce dernier chapitre a porté sur le développement d'une nouvelle méthodologie originale de couplage déshydrogénant d'unités 1,3-diazoles sur une pyridine *N*-oxyde catalysée par le cuivre. Le concept synthétique étudié repose sur la génération assistée par une base d'un organocuisse en position C<sub>2</sub> d'une unité 1,3-diazole. Celui-ci sera ensuite amené à s'additionner en position C<sub>2</sub> d'un dérivé pyridine *N*-oxyde en présence d'un activateur visant à *exacerber le caractère électrophile* de la pyridine *N*-oxyde (Schéma 3.1).

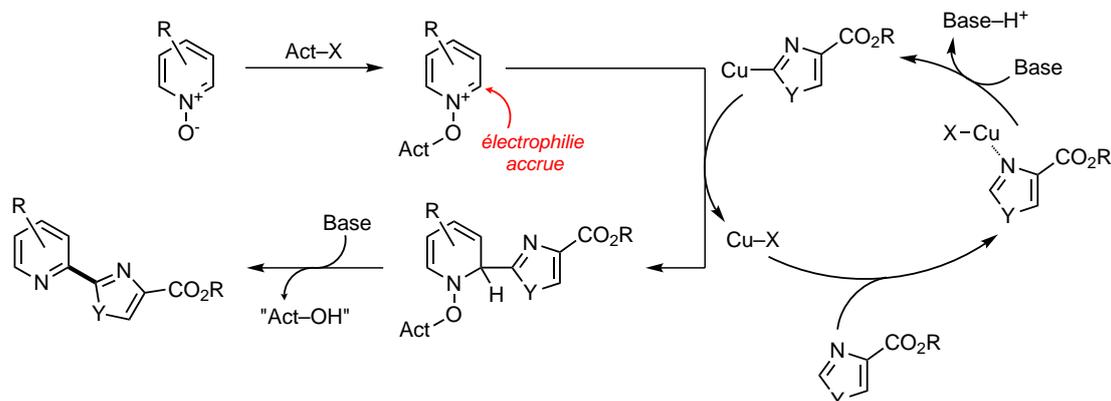


SCHÉMA 3.1 – Cycle catalytique envisagé pour l'introduction directe d'azolylcuivres en position C<sub>2</sub> de la pyridine *N*-oxyde activée par catalyse au cuivre. Act. = Activateur de la pyridine *N*-oxyde

Cette méthodologie originale permettrait en particulier d'apporter une simplification majeure du plan de synthèse général des cœurs hétérocycliques des thiopeptides antibiotiques de la série *d* développé dans la première partie de ce manuscrit, en amont de l'intermédiaire clé **8a**. En effet, celui-ci pourrait ainsi

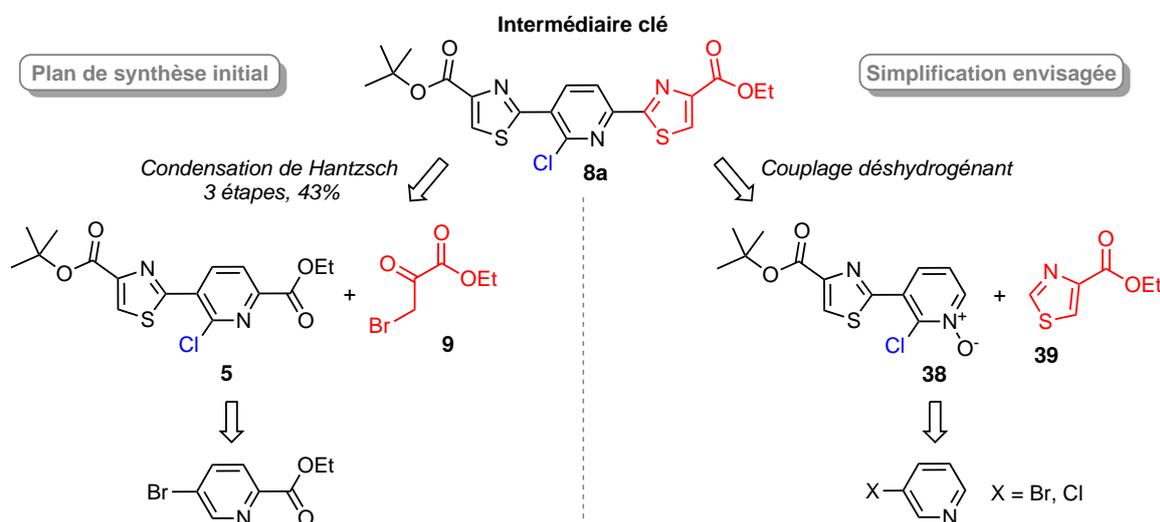


SCHÉMA 3.2 – Application envisagée de la méthodologie de couplage déshydrogénant à la simplification de l'accès à l'intermédiaire clé 2-chloro-3,6-dithiazolypyridine **8a**

être préparé par introduction directe de l'unité thiazole-4-carboxylate **39** sur la pyridine *N*-oxyde **38**, en une seule étape au lieu des 3 étapes de construction de HANTZSCH de l'unité thiazole-4-carboxylate proposée dans le premier plan de synthèse. Par ailleurs, ce plan de rétrosynthèse conduit à un précurseur 3-halogéno-pyridine plus simple et beaucoup moins onéreux.

En accord avec la méthodologie étudiée, deux analyses bibliographiques seront tout d'abord présentées. Une première portera sur les méthodes d'activation de la pyridine *N*-oxyde, qui d'une part facilite l'addition de nucléophiles en mobilisant le doublet libre de l'oxygène, et d'autre part participe à la réaromatisation de la pyridine. La seconde sera axée sur les méthodes actuellement développées de génération d'espèces 2-azolylcuivres.

## 2. Étude bibliographique des réactions de substitution nucléophiles d'hydrogène (S<sub>N</sub>H) en série pyridines *N*-oxydes

Paradoxalement, bien que le caractère nucléophile de la pyridine *N*-oxyde soit exacerbé par les effets mésomères donateurs de l'oxygène (Figure 3.1), le caractère électrophile des positions C<sub>2</sub> et C<sub>4</sub> est également augmenté en raison de la charge partielle positive présente sur l'atome d'azote. Cette charge positive augmente également l'acidité des protons H<sub>2</sub> et H<sub>6</sub>.

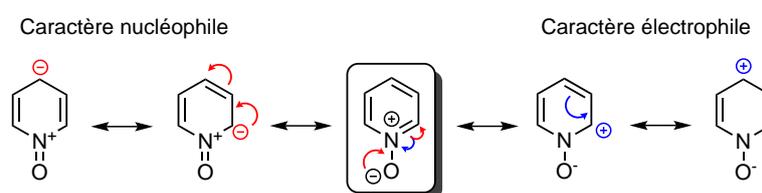


FIGURE 3.1 – Influence des différentes formes mésomères des pyridines *N*-oxydes sur leur réactivité vis-à-vis des électrophiles et des nucléophiles

Les pyridines *N*-oxydes sont facilement accessibles par oxydation, à l'aide d'oxydants tels que le peroxyde d'hydrogène,<sup>258</sup> le MeReO<sub>3</sub> en présence de peroxyde d'hydrogène,<sup>259</sup> le diméthylidioxirane (DMDO)<sup>260</sup> ou les peracides.<sup>261,262</sup> Les méthodes de déprotection sont tout aussi nombreuses, comme l'utilisation de palladium sur charbon (Pd/C)<sup>263</sup> ou de Zn,<sup>264</sup> de différents acides de BRØNSTED<sup>265</sup> ou de LEWIS,<sup>266,267</sup> ou par l'emploi d'aluminium,<sup>268</sup> de rhénium<sup>269</sup> ou de molybdène.<sup>270</sup>

### 2.1. Addition de nucléophiles sur une pyridine *N*-oxyde non activée

KATO et YAMANAKA ont étudié en 1965 l'addition de PhMgBr sur la pyridine *N*-oxyde dans le THF,<sup>271</sup> et ont proposé un intermédiaire 2-phenyl-*N*-hydroxydihydropyridine qui, après réaromatisation à l'aide d'anhydride acétique, a permis l'obtention de la 2-phénylpyridine. Cependant, BERGEN et KELLOG ont par la suite montré que le mécanisme réactionnel mis en jeu était une séquence d'ouverture/refermeture du cycle,<sup>272</sup> invalidant l'hypothèse initiale de KATO et YAMANAKA.

258. Katritzky, A. R.; Lam, J. N. *Heterocycles* **1992**, *33*, 1011–1049.

259. Copéret, C.; Adolfsson, H.; Khuong, T.-A. V.; Yudin, A. K.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1740–1741.

260. Campeau, L.-C.; Stuart, D. R.; Leclerc, J.-P. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3291–3306.

261. Rousseau, R. J.; Robins, R. K. *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, *2*, 196–201.

262. Caron, S.; Do, N. M.; Sieser, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2299–2302.

263. Campeau, L.-C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18020–18021.

264. Aoyagi, Y.; Abe, T.; Ohta, A. *Synthesis* **1997**, 891–894.

265. Youssif, S. *ARKIVOC* **2001**, (i), 242–268.

266. Balicki, R.; Kaczmarek, L.; Malinowski, M. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 897–900.

267. Saini, A.; Kumar, S.; Sandhu, J. S. *Synlett* **2006**, 395–398.

268. Konwar, D.; Boruah, R. C.; Sandhu, J. S. *Synthesis* **1990**, 337–339.

269. Wang, Y.; Espenson, J. H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3525–3526.

270. Sanz, R.; Escribano, J.; Fernández, Y. *et al. Synlett* **2005**, 1389–1392.

271. Kato, T.; Yamanaka, H. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 910–913.

272. Kellogg, R. M.; Van Bergen, T. J. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1705–1708.

Oubliée pendant près de 40 ans, cette approche a été récemment revisitée par l'équipe de ALMQVIST et OLSSON, qui ont réalisé la réaromatisation à l'aide d'anhydride acétique sous activation micro-ondes, pour accéder à la 2-phénylpyridine avec un rendement correct (Schéma 3.3).<sup>273</sup>

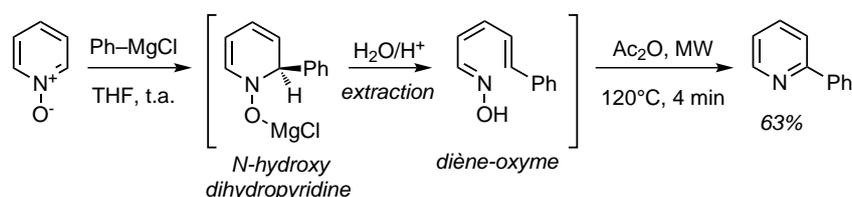
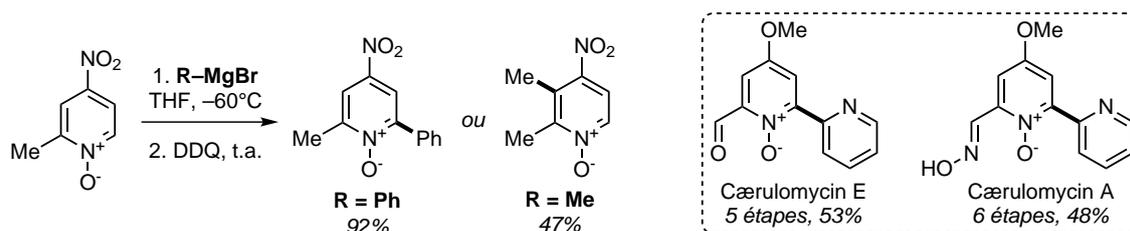
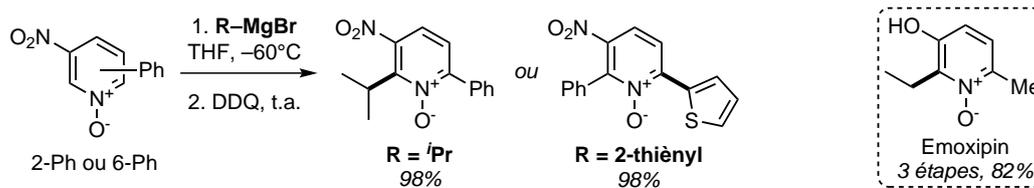


SCHÉMA 3.3 – Synthèse de pyridines 2-substituées par addition d'organomagnésiens en position C<sub>2</sub> de pyridines N-oxydes

Plus récemment, DUAN et ZHANG ont étudié l'addition d'organomagnésiens sur des 3- et 4-nitropyridines N-oxydes suivie d'une oxydation au DDQ (Schéma 3.4).<sup>274</sup> De façon surprenante, le groupement nitro est bien toléré, et a permis d'orienter la régiosélectivité de l'addition. Ainsi, en série 4-nitropyridine N-oxyde, l'addition d'organomagnésiens aromatiques a lieu préférentiellement en positions C<sub>2</sub> ou C<sub>6</sub>, tandis que les organomagnésiens aliphatiques s'additionnent en position C<sub>3</sub> (Schéma 3.4 (a)). Cette différence de régiosélectivité entre les alkyl- et arylmagnésiens n'a cependant pas été constatée en série 3-nitropyridine N-oxyde : l'effet directeur de ces deux groupements est complémentaire, et seuls les produits d'addition en C<sub>2</sub> (ou C<sub>6</sub>) ont été isolés (Schéma 3.4 (b)). Cette méthodologie a pu être appliquée avec succès à la synthèse de l'Emoxipin et des Cærulomycin A et E.



(a) Réactivité des 4-nitropyridines



(b) Réactivité des 3-nitropyridines

SCHÉMA 3.4 – Arylation et alkylation directe régiosélective de nitropyridines N-oxydes

Bien qu'elle soit généralement efficace, l'addition de nucléophiles sur des pyridines N-oxydes en l'absence d'activateur externe reste très limitée, et nécessite l'emploi d'agents organométalliques durs tels que les magnésiens et les lithiens. Par ailleurs, une étape supplémentaire de réduction est nécessaire pour générer la pyridine fonctionnalisée désirée. Les efforts ont donc été axés sur la recherche d'agents d'activation de la pyridine N-oxyde permettant l'introduction de réactifs peu nucléophiles, qui participent également à la réaromatisation du cycle pyridinique.

273. Andersson, H. ; Almqvist, F. ; Olsson, R. *Org. Lett.* 2007, 9, 1335–1337.

274. Zhang, F. ; Duan, X.-F. *Org. Lett.* 2011, 13, 6102–6105.

## 2.2. Addition de nucléophiles sur une pyridine *N*-oxyde en présence d'un activateur externe

L'utilisation d'un activateur externe de la pyridine *N*-oxyde participant à la réaromatisation du cycle pyridinique après l'addition du nucléophile permet l'obtention de la pyridine non oxydée en fin de réaction (Schéma 3.5). On rassemble ces réactions sous la dénomination de « réactions de transposition de type REISSERT ».

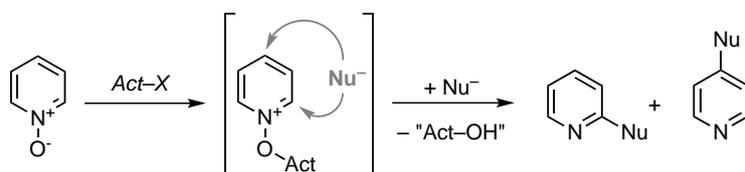


SCHÉMA 3.5 – Utilisation d'un agent d'activation (Act-X) de la pyridine *N*-oxyde permettant l'introduction de réactifs peu nucléophiles

La réaction de REISSERT, proposée en 1905, permet l'introduction d'un groupement cyanure en position C<sub>2</sub> d'une quinoléine activée à l'aide d'un chlorure d'acide.<sup>275</sup> Le produit d'addition peut ensuite facilement être réaromatisé par hydrolyse, fournissant l'acide 2-quinaldique. Cette réaction s'est toutefois avérée inefficace en série pyridinique.

FEELY et BEAVERS ont ensuite proposé en 1959 une méthode de synthèse de 2-cyanopyridines basée sur la méthylation de la pyridine *N*-oxyde à l'aide de diméthylsulfate.<sup>276</sup> Le composé activé est ensuite mis en présence d'un large excès de KCN, ce qui permet — après réaromatisation et perte de méthanol — d'obtenir un mélange de 2- et 4-cyanopyridines. D'autres groupes ont par la suite tenté d'améliorer la sélectivité de la réaction, mais sans succès (Schéma 3.6).<sup>277-279</sup>

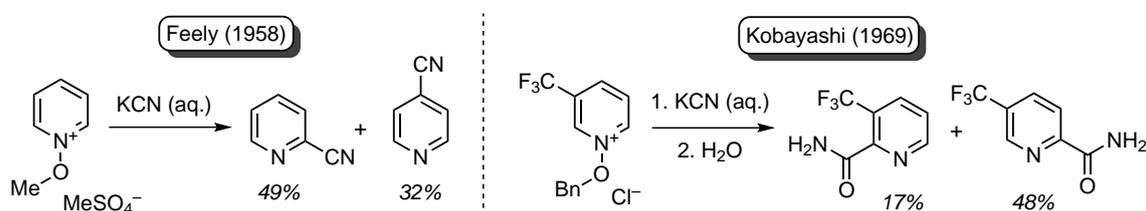
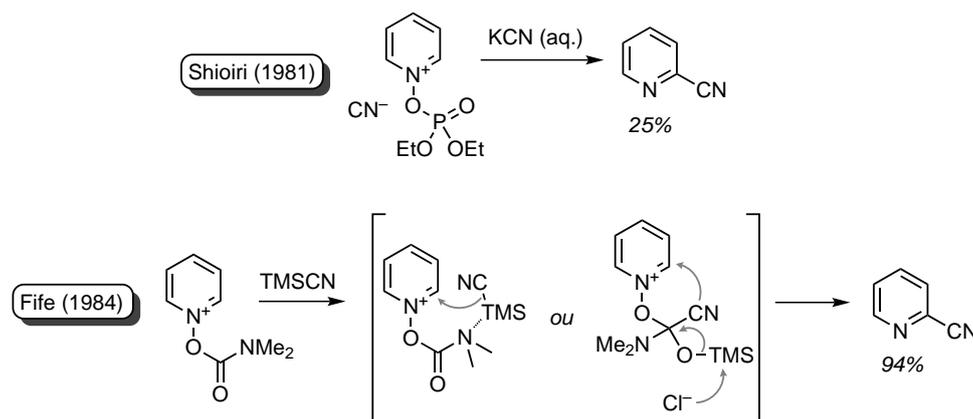


SCHÉMA 3.6 – Premières cyanation de la pyridine *N*-oxyde

Ce n'est qu'en 1981 que l'équipe de SHIOIRI a proposé une méthodologie de cyanation régiosélective en position C<sub>2</sub>, basée sur l'emploi de phosphorocyanidate de diéthyle comme groupement activateur et directeur, et utilisant le TMSCN comme source d'ion cyanure. Malgré une régiosélectivité totale pour la position C<sub>2</sub>, la 2-cyanopyridine attendue n'est obtenue qu'avec un rendement faible (Schéma 3.7).<sup>280</sup> Quelques années plus tard, FIFE a optimisé cette approche en préconisant le chlorure de diméthylcarbamoyl comme groupement activateur et directeur (Schéma 3.7).<sup>281-283</sup>

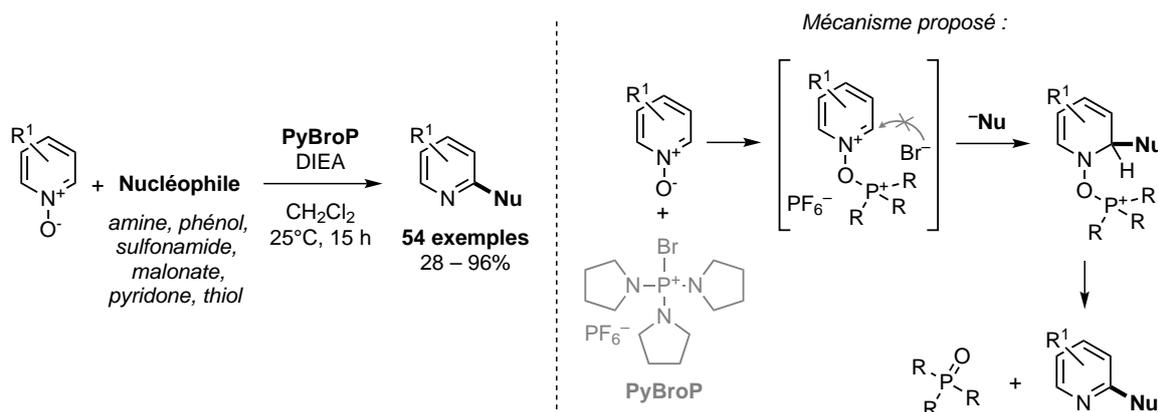
275. Reissert, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 1603–1614.  
276. Feely, W. E.; Beavers, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4004–4007.  
277. Okamoto, T.; Tani, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1959**, *7*, 130–131.  
278. Okamoto, T.; Tani, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1959**, *7*, 925–930.  
279. Kobayashi, Y.; Kumadaki, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 510–514.  
280. Harusawa, S.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Heterocycles* **1981**, *15*, 981–984.  
281. Fife, W. K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1375–1377.  
282. Fife, W. K. *Heterocycles* **1984**, *22*, 93–96.  
283. Fife, W. K.; Boyer, B. D. *Heterocycles* **1984**, *22*, 1121–1124.


 SCHÉMA 3.7 – Cyanation de la pyridine *N*-oxyde

VORBRÜGGEN et KROLIKIEWICZ ont proposé une procédure d'activation similaire qui repose uniquement sur l'utilisation de TMSCN comme agent d'activation et de cyanation.<sup>284</sup> Un excès de TMSCN est toutefois nécessaire pour piéger le TMSOH dégagé au cours de la réaction, ainsi qu'une base aminée permettant de piéger l'acide cyanhydrique formé. La réaction s'est montrée très générale, mais a néanmoins nécessité l'ajout supplémentaire de NaCN pour les pyridines *N*-oxydes désactivées.

Bien que ces méthodologies aient permis de grandes avancées dans le domaine de la fonctionnalisation directe des pyridines par des réactions de type  $S_NH$ , elles restent limitées à l'emploi de substrats et nucléophiles spécifiques et souffrent de certaines réactions parasites.

Face à ce constat, l'équipe de LONDREGAN a récemment proposé une méthode particulièrement efficace d'introduction directe d'une très grande variété de nucléophiles (amines, thiols, alcools, phénols, amines, sulfonamides, pyridones, énolates) de façon régiosélective en position  $C_2$  de pyridines et quinoléines *N*-oxydes (Schéma 3.8).<sup>285-287</sup> Cette approche repose sur l'utilisation d'un agent d'activation phosphoré, le bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate (PyBroP) (Schéma 3.8). La régiosélectivité de la réaction en position  $C_2$  est totale, et peut être expliquée par un effet directeur du complexe pyridine *N*-oxyde *O*-activé. Par ailleurs, l'addition du contre-ion  $Br^-$  n'a pas été observée.


 SCHÉMA 3.8 – Addition de nucléophiles variés en position  $C_2$  de pyridines *N*-oxydes

284. Vorbrüggen, H.; Krolkiewicz, K. *Synthesis* 1983, 316–319.

285. Londregan, A. T.; Jennings, S.; Wei, L. *Org. Lett.* 2010, 12, 5254–5257.

286. Londregan, A. T.; Jennings, S.; Wei, L. *Org. Lett.* 2011, 13, 1840–1843.

287. Londregan, A. T.; Farley, K. A.; Limberakis, C.; Mullins, P. B.; Piotrowski, D. W. *Org. Lett.* 2012, 14, 2890–2893.

### 3. Étude bibliographique des méthodes de cupratation catalytique des 1,3-diazoles

Une analyse bibliographique approfondie a révélé qu'aucune étude spécifique des réactions d'échange hydrogène-cuivre en position C<sub>2</sub> de 1,3-diazoles n'a encore été proposée. En revanche, de nombreuses méthodologies de fonctionnalisation directe de la liaison C–H sont basées sur une étape clé de cupratation catalytique en conditions basiques.<sup>188,288–293</sup> Une des méthodologies les plus représentatives est celle développée par l'équipe de DAUGULIS, qui est basée sur l'emploi d'une quantité catalytique de sel de cuivre(I) en présence d'un iodure d'aryle et d'une base forte, telle que le *tert*-butylate de potassium, dans le DMF à haute température (Schéma 3.9).<sup>289</sup>

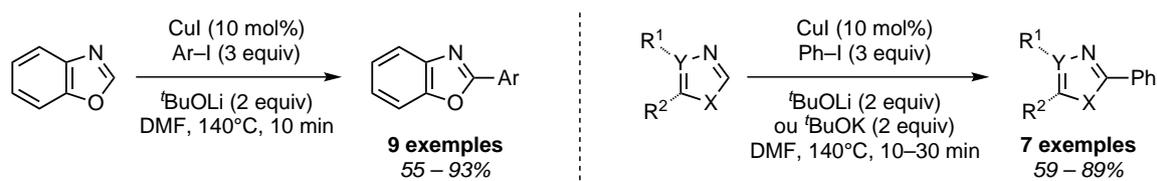


SCHÉMA 3.9 – Arylation directe de la liaison C–H en position C<sub>2</sub> d'azoles par catalyse au cuivre proposée par l'équipe de DAUGULIS

Un second exemple éloquent est l'arylation directe de la liaison C–H d'imidazoles catalysée par le cuivre avec des halogénures d'aryle proposée par l'équipe de BELLINA et ROSSI. De façon intéressante, aucune base externe n'a été utilisée. Aussi, les auteurs proposent que la chélation du cuivre à l'atome d'azote augmente significativement l'acidité du proton en position C<sub>2</sub> pour permettre la déprotonation par le DMF, employé comme solvant.<sup>291</sup>

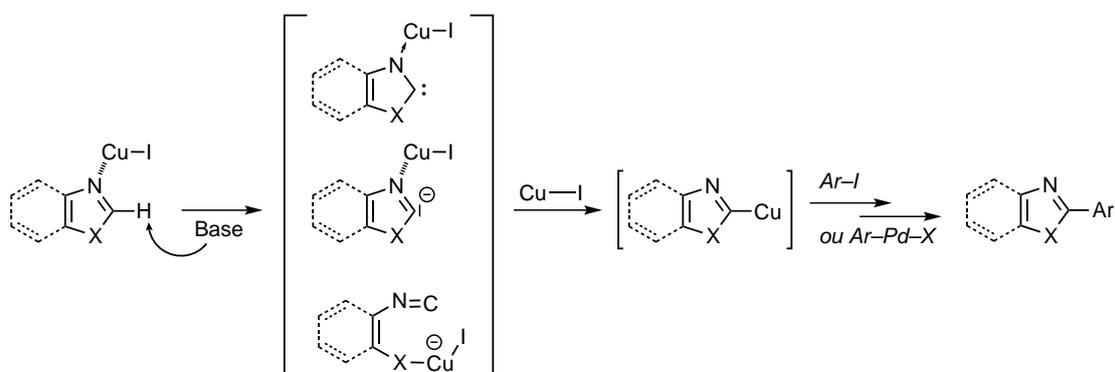


SCHÉMA 3.10 – Activation de 1,3-diazoles à l'aide de CuI proposée par l'équipe de BELLINA et ROSSI

Cependant, la grande majorité des méthodologie d'arylation directe de la liaison C–H d'hétérocycles actuellement proposées repose sur l'emploi de conditions basiques fortes (*t*BuOLi(K), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) dans des solvants polaires.<sup>188,288–293</sup>

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

289. Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12404–12405.

290. Do, H.-Q.; Khan, R. M. K.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15185–15192.

291. Bellina, F.; Caeteruccio, S.; Rossi, R. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 774–790.

292. Daugulis, O.; Do, H.-Q.; Shabashov, D. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074–1086.

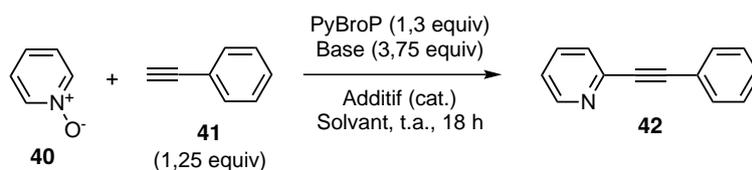
293. Besselièvre, F.; Lebrequier, S.; Mahuteau-Betzer, F.; Piguel, S. *Synthesis* **2009**, 3511–3518.

#### 4. Étude de l'addition d'organo-cuivres sur la pyridine *N*-oxyde activée par le PyBroP

Afin de valider une des étapes clé de la méthodologie étudiée, qui consiste en l'addition d'un organo-cuivre sur une pyridine *N*-oxyde activée par le PyBroP, nous avons choisi d'utiliser le phénylacétylène comme modèle d'étude, et ce pour deux raisons. La première est la facilité de génération d'une espèce alcyne-cuivre à l'aide d'une base faible, telle que la triéthylamine, et d'un sel de cuivre(I). En effet, la chélation de la triple liaison avec le cuivre permet de fragiliser et d'allonger la liaison C–H terminale de l'alcyne, facilitant ainsi sa déprotonation par une base faible.<sup>294,295</sup> La seconde raison est l'acidité proche des protons en position C<sub>2</sub> des 1,3-diazoles (p*K*<sub>A</sub> (DMSO) = 27,1 à 29,5) et terminal de l'alcyne (p*K*<sub>A</sub> (DMSO) = 28,8).<sup>296,297</sup>

Un premier essai a été réalisé dans les conditions initiales proposées par l'équipe de LONDREGAN, basées sur l'emploi d'un léger excès de PyBroP et de nucléophile, et d'un large excès de DIEA dans le dichlorométhane à température ambiante, mais n'a pas permis l'addition du phénylacétylène sur la pyridine *N*-oxyde. En revanche, ces conditions se sont immédiatement révélées concluantes en présence d'une quantité catalytique de sel de cuivre(I), le produit d'addition 2-(phényléthynyl)pyridine ayant ainsi été isolé avec un bon rendement de 67 % (Tableau 3.1, Entrées 1 et 2).

TABLEAU 3.1 – Étude préliminaire d'addition du phénylacétylène 41 sur la pyridine *N*-oxyde 40 activée par le PyBroP



Entrée	Solvant	Base	Additif (%)	42 (%)
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DIEA	-	<i>n.r.</i> <sup>a</sup>
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DIEA	CuI (20)	67
3	1,4-dioxane	DIEA	CuI (20)	< 10
4	CH <sub>3</sub> CN	DIEA	CuI (20)	24
5	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	DIEA	CuI (20)	60
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DBU	CuI (20)	<i>n.r.</i> <sup>a</sup>
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	CuI (20)	<i>n.r.</i> <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Pas de réaction.

En vue de l'extension de cette méthodologie à l'emploi de 1,3-diazoles, nous avons ensuite entrepris une étude de compatibilité de la réaction avec des bases plus fortes dans différents solvants. Cependant, le caractère oxophile du PyBroP rend l'emploi de bases oxygénées fortes (*tert*-butylates, carbonates) et de solvants aprotiques polaires (DMSO, DMF, DMA...) inadapté. En fait, seuls le 1,4-dioxane, le 1,2-dichloroéthane et l'acétonitrile ont été retenus comme solvants, et le DBU et le K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> comme bases. Les résultats rassemblés dans le Tableau 3.1 montrent qu'en définitive, seuls le dichlorométhane et le 1,2-dichloroéthane en combinaison avec la DIEA permettent de conserver une bonne efficacité de l'addition.

Trois essais d'introduction d'oxazole-4-carboxylate d'éthyle 43 et de thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle 1 et de 2-phényl-1,3,4-oxadiazole 44 ont ensuite été entrepris dans les conditions optimisées, mais n'ont pas permis d'isoler les produits de couplage 45a, 45b et 45c attendus (Schéma 3.11). En accord avec l'analyse bibliographique présentée précédemment, une des raisons de cet échec serait l'emploi de conditions trop faiblement basiques, ne permettant pas la déprotonation de l'hétérocycle.

294. Bertus, P.; Fecourt, F.; Bauder, C.; Pale, P. *New J. Chem.* 2004, 28, 12–14.

295. Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Soc. Rev.* 2011, 40, 5084–5121.

296. Bordwell, F. G.; Drucker, G. E.; Andersen, N. H.; Denniston, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 7310–7313.

297. Shen, K.; Fu, Y.; Li, J.-N.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Tetrahedron* 2007, 63, 1568–1576.

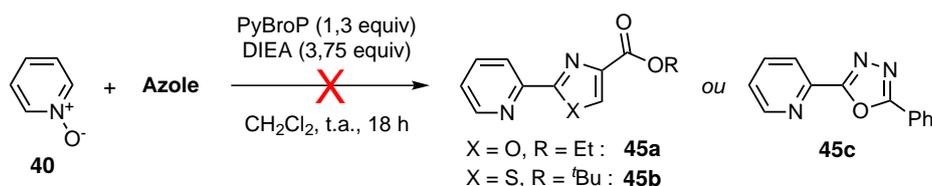


SCHÉMA 3.11 – Essais d'introduction de différents azoles sur la pyridine *N*-oxyde activée par le PyBroP

À ce stade, nous nous sommes tournés vers la possibilité d'utiliser un co-activateur de l'azole, permettant la génération de carbanions en position C<sub>2</sub> dans des milieux faiblement basiques. Nous avons alors entrepris une analyse bibliographique approfondie des méthodologies d'activation de 1,3-diazoles permettant de faciliter leur déprotonation.

#### 4.1. Étude bibliographique d'activation du processus de déprotonation de 1,3-diazoles

REGEL et BÜCHEL ont décrit en 1977 l'activation d'imidazoles, basé sur la génération d'un carbanion en position C<sub>2</sub> à l'aide d'une base aminée faible (NEt<sub>3</sub>) par quaternarisation de l'atome d'azote avec différents chlorures d'acides. Cependant, la génération de carbanion en position C<sub>2</sub> a conduit à une réaction de transposition rapide du groupement acyle, qui a pu être appliquée à la synthèse d'une très large gamme d'imidazoles 2-acylés (Schéma 3.12).<sup>298</sup>

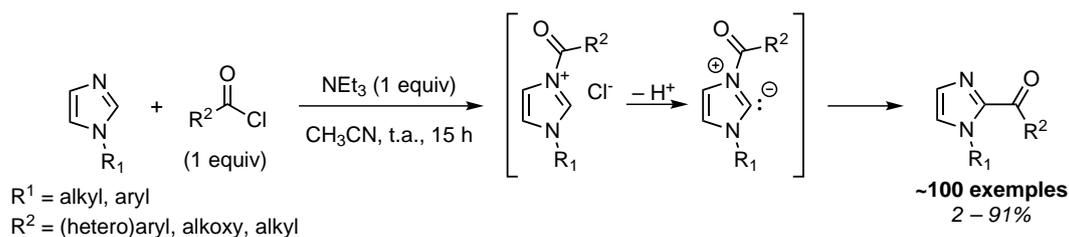


SCHÉMA 3.12 – Synthèse de 2-acyl-imidazoles proposée par REGEL et BÜCHEL

REGEL a ensuite proposé d'étendre ce procédé en séries thiazole et oxazole, mais seuls quelques exemples ont été décrit et la formation en quantité non-négligeable d'un sous produit, issu de la double addition sur le chlorure d'acide, participe à la limitation des rendements et du champ d'application de cette méthodologie (Schéma 3.13).<sup>299</sup>

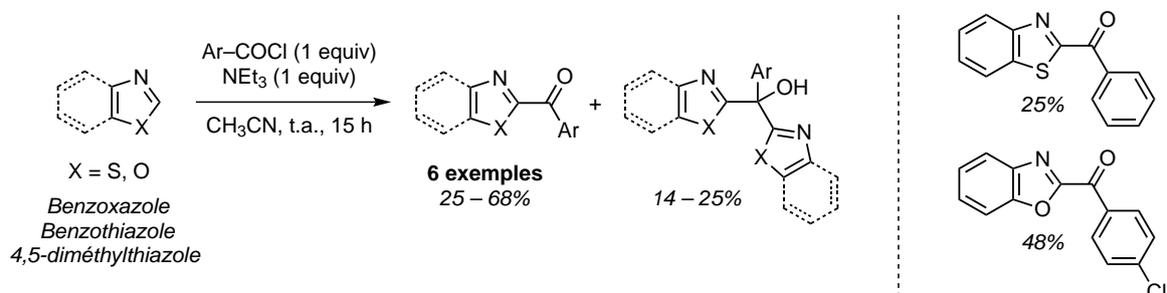


SCHÉMA 3.13 – Extension de la méthodologie en séries oxazole et thiazole

298. Regel, E.; Büchel, K.-H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1977, 145–158.

299. Regel, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1977, 159–168.

Bien que cette approche ait permis de faciliter la déprotonation d'unités 1,3-diazoles en position C<sub>2</sub> la réaction de transposition du groupement activateur reste rapide. En vue d'intercepter le carbanion intermédiaire, HLASTA a proposé en 2001 l'utilisation d'un activateur plus encombré, le chlorure de diisopropyle carbamoylé (DIPC).<sup>300</sup> Le carbanion généré a cette fois-ci pu être piégé avec différents aldéhydes et cétones, sans observer de réaction de transposition (Schéma 3.14). En revanche, l'application de cette stratégie à des 1,3-diazoles moins activés n'a été possible qu'avec le thiazole, avec une réactivité bien moindre, et l'oxazole n'a montré aucune réactivité. HLASTA et DENG ont proposé l'année suivante l'extension de cette méthodologie à la série thiazole en utilisant un chlorure de carbamoylé moins encombré, mais l'oxazole est resté non réactif.<sup>301</sup>

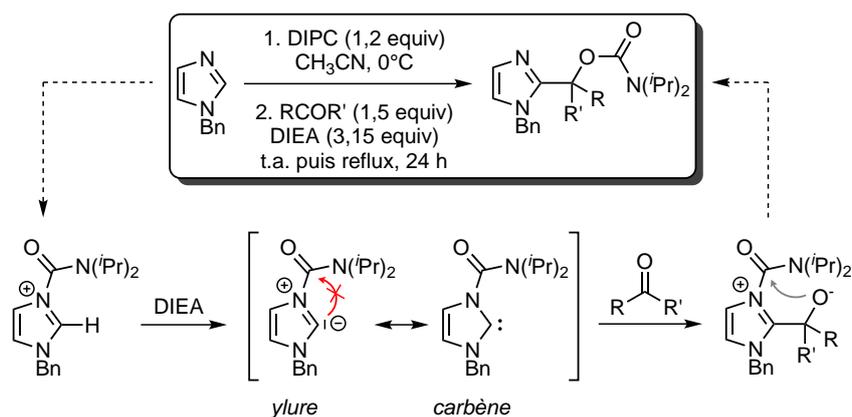


SCHÉMA 3.14 – Activation stœchiométrique du *N*-benzylimidazole à l'aide de DIPC

Cette analyse bibliographique montre qu'actuellement seule la quaternarisation de l'atome d'azote peut faciliter ensuite la déprotonation. Toutefois, il apparaît que l'étape de quaternarisation peut être limitée d'une part par l'encombrement stérique de l'activateur, et d'autre part par la nucléophilie de l'hétérocycle. Ainsi, seuls les imidazoles ont pu être activés à l'aide de chlorures d'acides et de chlorures de carbamoylés, mais la réactivité des thiazoles et oxazoles est restée plus faible avec ces activateurs. Face à ce constat, nous avons décidé d'étudier plus en avant la réaction d'acylation directe initialement décrite par REGEL et de mettre au point un protocole général d'activation sur une gamme élargie de 1,3-diazoles. En effet, la mise au point de ce protocole constitue un préalable à la génération de carbanions avec un grand nombre de 1,3-diazoles. Nous étudierons ensuite la possibilité d'intercepter les carbanions formés par condensation sur une pyridine *N*-oxyde activée par le PyBroP ou par transmétallation sur l'iodure de cuivre(I), compétitives avec la réaction de transposition de type REGEL conduisant à l'acylation (Schéma 3.15).

## 5. Étude d'une méthodologie générale de benzylation directe des 1,3-diazoles

### 5.1. Analyse bibliographique des méthodologies d'arylation directe des 1,3-diazoles

Comme nous l'avons présenté précédemment (voir page 92), REGEL et BÜCHEL ont proposé en 1977 une méthodologie générale de benzylation en série imidazole, basée sur la condensation directe de chlorures d'acides sur les 1,3-diazoles en présence d'une base aminée, mais qui est restée limitée à l'emploi de chlorures d'acides activés en séries oxazole et thiazole.<sup>298,299</sup>

Actuellement, les méthodes de benzylation des 1,3-diazoles, représentées de façon schématique dans le Schéma 3.16, sont majoritairement basées sur la métallation stœchiométrique d'azoles, engagés dans

300. Hlasta, D. *J. Org. Lett.* 2001, 3, 157–159.

301. Deng, Y.; Hlasta, D. *J. Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 189–192.

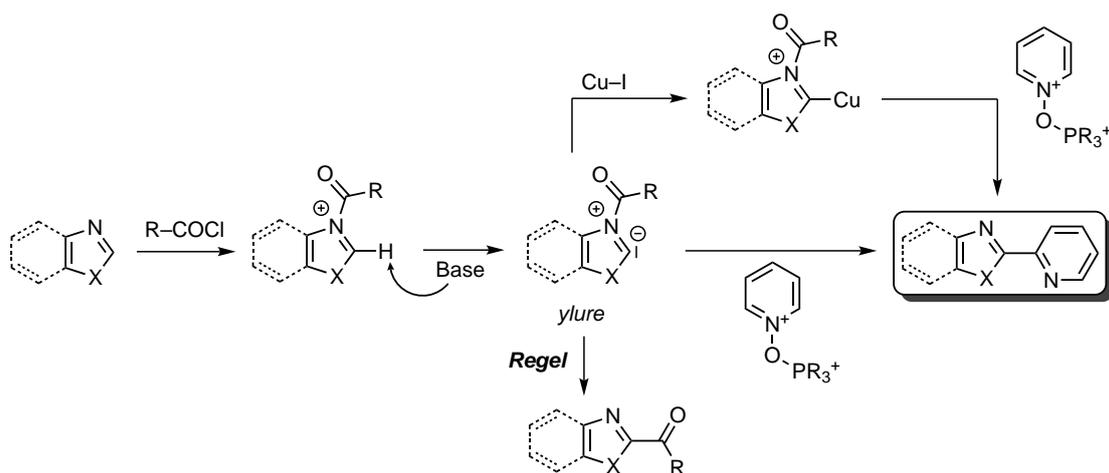


SCHÉMA 3.15 – Stratégies envisagées de réactions compétitives de piégeage du carbanion généré en position C<sub>2</sub> de 1,3-diazoles

des réactions de condensation avec des chlorures d'acide<sup>302-306</sup> ou des amides de WEINREB<sup>304,306,307</sup> après transmétallation au zinc puis au cuivre.

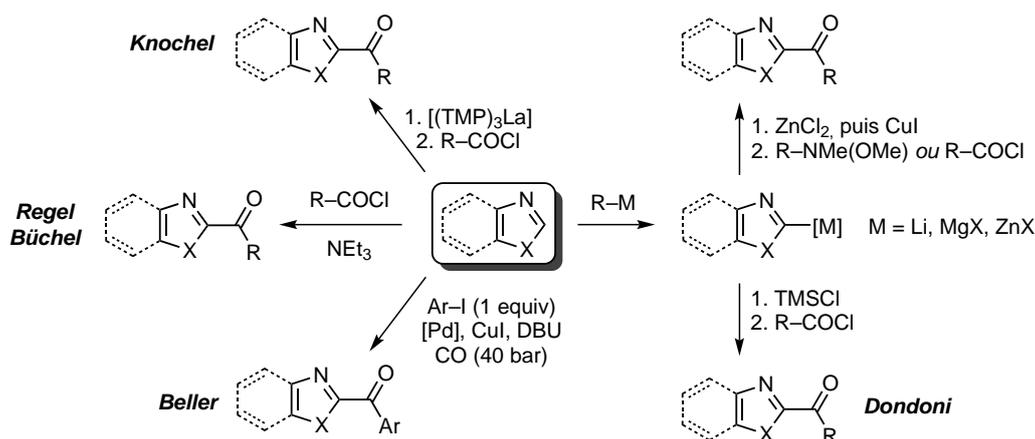


SCHÉMA 3.16 – Méthodes actuelles permettant la synthèse d'espèces 2-aroyle-1,3-diazoles

Afin d'éviter ces étapes supplémentaires de transmétallation, l'équipe de DONDONI a proposé une méthodologie originale en deux étapes.<sup>308,309</sup> La première consiste en la déprotonation d'azoles en position C<sub>2</sub> à l'aide d'une base forte, suivie d'un piégeage de l'organométallique à l'aide de chlorure de triméthylsilyle. Les dérivés silylés intermédiaires sont finalement engagés dans un processus d'ipso-désilylation en présence d'un halogénure d'acide, pour conduire aux 2-aroyle-1,3-diazoles (Schéma 3.16).

L'équipe de KNOCHEL a étudié une approche complémentaire, et proposé un nouveau type de base à base de lanthane capable de déprotoner de nombreux (hétéro)aromatique, les organo-lanthanes intermédiaires

302. Harn, N. K.; Gramer, C. J.; Anderson, B. A. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 9453-9456.

303. Couture, A.; Grandclaudeon, P.; Hoarau, C. *et al. J. Org. Chem.* 2002, 67, 3601-3606.

304. Zifcsak, C. A.; Hlasta, D. J. *Tetrahedron* 2004, 60, 8991-9016.

305. Rohbogner, C. J.; Wunderlich, S. H.; Clososki, G. C.; Knochel, P. *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 2009, 1781-1795.

306. Joule, J. A.; Mills, K., *Heterocyclic Chemistry*, 5<sup>e</sup> éd.; John Wiley & Sons : 2010, p. 763.

307. Pippel, D. J.; Mapes, C. M.; Mani, N. S. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 5828-5831.

308. Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Pedrini, P. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3413-3420.

309. Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Pedrini, P. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 1748-1761.

pouvant être directement condensés sur des chlorures d'acides (Schéma 3.16).<sup>310,311</sup>

Enfin, l'équipe de BELLER a proposé récemment un premier exemple de couplage direct carbonylant d'iodures d'aryles avec différents hétérocycles, permettant la préparation rapide et sélective de 2-aroyle-1,3-diazoles (Schéma 3.16).<sup>312</sup> D'autres protocoles moins répandus ont également été recensés, basés sur la condensation d'aminophénols avec des aldéhydes,<sup>313-316</sup> la cyclisation de thioformanilides<sup>317</sup> ou la condensation de bromo-alcynes avec des 2-aminothiophénols.<sup>318,319</sup>

## 5.2. Étude méthodologique

Le benzothiazole **46**, choisi comme modèle d'étude, a tout d'abord été engagé dans les conditions proposées par REGEL,<sup>299</sup> en présence d'un équivalent de chlorure de benzoyle et de triéthylamine dans l'acétonitrile à température ambiante (Tableau 3.2). Le 2-benzoylbenzothiazole **47a** attendu est alors isolé avec un rendement faible de 25 % en accord avec les résultats obtenus par REGEL (Tableau 3.2, Entrée 1). En présence de 2 équivalents de chlorure de benzoyle et de 3 équivalents de triéthylamine à température ambiante, le produit **47a** est obtenu avec un meilleur rendement de 48 %, et 63 % lorsque la réaction est réalisée au reflux de l'acétonitrile (Tableau 3.2, Entrées 2 et 3).

Afin de faciliter l'étape de déprotonation, d'autres bases aminées plus fortes ont été utilisées. Contre toute attente, l'utilisation de DIEA plus basique a conduit à une forte baisse de rendement, même après 72 heures d'agitation à reflux de l'acétonitrile (Tableau 3.2, Entrée 4). Par ailleurs, le DBU s'est montré totalement incompatible avec les conditions réactionnelles, puisqu'aucune conversion n'a été observée après 24 heures de réaction (Tableau 3.2, Entrée 5).

TABLEAU 3.2 – Étude de la benzoylation directe du benzothiazole

Entrée	Solvant	Base	Additif (%)	47a (%)
1	CH <sub>3</sub> CN	NEt <sub>3</sub>	-	25 <sup>a</sup>
2	CH <sub>3</sub> CN	NEt <sub>3</sub>	-	48 <sup>b</sup>
3	CH <sub>3</sub> CN	NEt <sub>3</sub>	-	63 (64) <sup>c</sup>
4	CH <sub>3</sub> CN	DIEA	-	25 <sup>c</sup>
5	CH <sub>3</sub> CN	DBU	-	<i>n.r.</i> <sup>d</sup>
6	CH <sub>3</sub> CN	NEt <sub>3</sub>	DMAP (30)	82 (54) <sup>e</sup>
7	CH <sub>3</sub> CN	NEt <sub>3</sub>	DMAP (10)	78
8	Dioxane	NEt <sub>3</sub>	DMAP (30)	48
9	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	NEt <sub>3</sub>	DMAP (30)	70
10	DMF	NEt <sub>3</sub>	DMAP (30)	68

<sup>a</sup> Benzothiazole (1 equiv), PhCOCl (1 equiv), NEt<sub>3</sub> (1 equiv), t.a., 15 h.

<sup>b</sup> Benzothiazole (1 equiv), PhCOCl (2 equiv), NEt<sub>3</sub> (3 equiv), t.a., 24 h.

<sup>c</sup> 72 h d'agitation <sup>d</sup> Pas de réaction. <sup>e</sup> PhCOCl (1,2 equiv).

310. Krasovskiy, A.; Kopp, F.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 497–500.

311. Wunderlich, S. H.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3304–3307.

312. Wu, X.-F.; Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7316–7319.

313. Hyvl, J.; Srogl, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 2849–2851.

314. Yang, X.-L.; Xu, C.-M.; Lin, S.-M. *et al. J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 37–42.

315. Fan, X.; He, Y.; Wang, Y. *et al. Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 899–902.

316. Zhu, Y.-p.; Jia, F.-c.; Liu, M.-c.; Wu, A.-x. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4414–4417.

317. Mu, X.-J.; Zou, J.-P.; Zeng, R.-S.; Wu, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4345–4347.

318. Fan, X.; He, Y.; Guo, S.; Zhang, X. *Aust. J. Chem.* **2011**, *64*, 1568–1573.

319. Fan, X.; He, Y.; Zhang, X.; Guo, S.; Wang, Y. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6369–6374.

Ayant constaté que l'emploi d'amines plus basiques ne permettait pas d'améliorer le rendement en produit 47a, nos efforts se sont tournés vers la recherche d'un activateur du chlorure d'acide permettant de faciliter l'étape de quaternarisation.

Un nouvel essai de benzylation du benzothiazole 46 a été alors entrepris en présence d'une quantité catalytique de DMAP. Son emploi s'est immédiatement montré concluant, puisque le produit d'arylation 47a a pu être isolé avec un bien meilleur rendement de 82 % (Tableau 3.2, Entrée 6). Par contre, la diminution de la quantité de chlorure de benzoyle a conduit à un plus faible rendement de 54 % (Tableau 3.2, Entrée 6). La quantité de DMAP peut quant à elle être réduite (10 mol%) tout en conservant une réactivité similaire (Tableau 3.2, Entrée 7).

La réaction a ensuite été conduite dans différents solvants polaires et apolaires, tels que le 1,4-dioxane, le DMF et le 1,2-dichloroéthane, mais aucun n'a permis d'améliorer le rendement en produit 47a (Tableau 3.2, Entrées 8 à 10).

### 5.3. Étude de généralisation des conditions de benzylation directe en série benzothiazole et thiazole

Afin d'évaluer la généralité des nouvelles conditions optimisées de benzylation directe du benzothiazole, plusieurs chlorures d'acides ont été évalués en séries thiazole et benzothiazole. Les résultats de cette étude sont rassemblés dans le Tableau 3.3.

De façon intéressante, les conditions développées se sont alors montrées particulièrement générales, et ont permis le couplage de chlorures d'acides variés. La présence de substituants électro-donneurs ou -attracteurs a peu d'influence sur l'efficacité de la réaction de benzylation du benzothiazole, les produits 47b, 47c et 47d étant obtenus avec des rendements similaires (Tableau 3.3, Entrées 2 à 5). Ce protocole s'est avéré plus efficace en série thiazole, le 2-benzoylthiazole 49a ayant été isolé avec un très bon rendement de 90 % (Tableau 3.3, Entrée 7). Il est important de noter que la régiosélectivité de la réaction est totale en faveur de la position C<sub>2</sub>, en accord avec le mécanisme précédemment évoqué d'augmentation de l'acidité du proton en position C<sub>2</sub> par quaternarisation avec l'atome d'azote.

Par ailleurs, le chlorure de 6-chloronicotinoyle et le chlorure de 2-furoyle ont pu être employés en tant qu'électrophiles, aussi bien en série thiazole que benzothiazole, et les produits 47e et 49h ont été obtenus avec des rendements satisfaisants de 58 % et 88 % respectivement (Tableau 3.3, Entrées 5 et 10).

Enfin, la benzylation directe de deux thiazoles, aussi bien le thiazole-4-carboxylate 1 désactivé que le 4,5-diméthylthiazole plus activé, a pu être réalisée avec succès. Les produits 50 et 52 correspondants ont été obtenus avec des rendements de 53 % et 76 % respectivement (Tableau 3.3, Entrées 11 et 12).

### 5.4. Étude de généralisation des conditions de benzylation directe en série (benz)oxazole et oxadiazole

Face au manque de réactivité des protocoles de HLASTA et REGEL pour l'activation de 1,3-diazoles désactivés tels que les oxazoles (voir page 92), les conditions de benzylation directe optimisées en série benzothiazole ont été appliquées en série (benz)oxazole, et les résultats de cette étude sont présentés dans le Tableau 3.4.

Là encore, l'influence de la nature électronique des substituants présents sur le chlorure d'acide n'a pas eu d'influence majeure sur le rendement de couplage, et les produits 54a, 54b, 54d et 54f sont obtenus avec des rendements proches (Tableau 3.4, Entrées 1 à 4). En fait, seule la présence d'un substituant méthoxy en *ortho* du chlorure d'acide semble induire une chute de rendement, et le produit de couplage 54g a été isolé avec un rendement modeste de 56 % (Tableau 3.4, Entrée 5). L'oxazole, tout comme le thiazole, a montré une excellente réactivité vis-à-vis des électrophiles employés (Tableau 3.4, Entrées 6 à 9).

Par ailleurs, la réaction de couplage avec des chlorures d'acides hétéro-aromatiques s'est montrée particulièrement efficace en série oxazole, exemplifié par le couplage des chlorure de 6-chloronicotinoyle et chlorure de 2-furoyle (Tableau 3.4, Entrées 8 et 10). Le plus faible rendement observé lors du couplage avec le chlorure de 5-oxazolyl (Tableau 3.4, Entrée 11) n'est pas dû à la plus faible efficacité de la réaction, mais

TABLEAU 3.3 – Généralisation de la méthodologie de benzoylation directe en séries benzothiazole et thiazole

Entrée	Produit	Rdt (%)		Entrée	Produit	Rdt (%)	
1		47a	82	7		49a	93
2		47b	64	8		49b	90
3		47c	66	9		49f	69
4		47d	65	10		49h	88
5		47f	76	11		50	53
6		47e	58	12		52	76

à la faible stabilité du chlorure d'acide, généré directement à partir de l'acide correspondant par action de chlorure d'oxalyle dans le dichlorométhane en présence d'une quantité catalytique de DMF. La réaction d'arylation a ensuite été réalisée dans le même pot, après une simple évaporation du dichlorométhane.

Face à cette excellente réactivité en série oxazole, nous avons souhaité évaluer cette méthodologie avec des oxazoles diversement substituées et 1,3,4-oxadiazoles. L'ensemble des résultats de cette étude est rassemblé dans le [Tableau 3.5](#).

Une série de 5-phényloxazoles comportant des groupements électro-donneurs ou -attracteurs a tout d'abord été réalisée avec succès les produits de couplage correspondants **61**, **62**, **63** et **64** ayant été isolés avec d'excellents rendements ([Tableau 3.5](#), Entrées 1 à 4). L'oxazole-5-carboxylate d'éthyle **65** a également montré une très bonne réactivité et le produit de couplage **66** a pu être isolé avec un bon rendement de 79 % ([Tableau 3.5](#), Entrée 5).

Le 5-(4-méthoxyphényl)oxazole-4-carboxylate d'éthyle **67** et l'oxazol-4-yl-méthanol **69** ont montré une efficacité moindre, et les produits de couplage **68** et **70** ont été isolés avec des rendements de 52 % et 54 % respectivement ([Tableau 3.5](#), Entrées 6 et 7).

En fait, seul l'emploi de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **43** a conduit à une baisse de l'efficacité de la

TABLEAU 3.4 – Généralisation de la méthodologie de benzylation directe en séries benzoxazole et oxazole

Entrée	Produit	Rdt (%)		Entrée	Produit	Rdt (%)
1		54a	66	7		56b 90
2		54b	83	8		56e 92
3		54d	72	9		56f 97
4		54f	77	10		56h 80
5		54g	56	11		56i 59
6		56a	90			

réaction, le produit de couplage 71 étant isolé en mélange avec l'anhydride benzoïque avec un rendement médiocre de 12 % (Tableau 3.5, Entrée 8).

Enfin, le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole 44 fortement désactivé a été engagé dans les conditions de benzylation. De façon inattendue, le produit benzyloxy 72 a pu être isolé avec un très bon rendement de 80 %, malgré la perte significative de nucléophilie certainement compensée par la plus forte acidité du proton en position C<sub>2</sub> facilitant l'étape de déprotonation (Tableau 3.5, Entrée 9). Cette dernière expérience révèle le lien étroit entre la nucléophilie et l'acidité intrinsèque de l'hétérocycle pour la réussite de la benzylation directe de la liaison C–H de 1,3-diazoles.

## 6. Étude préliminaire de génération d'un carbanion en position C<sub>2</sub> de 1,3-diazoles et d'interception avec la pyridine *N*-oxyde activée par le PyBroP

Un premier essai d'activation du benzothiazole dans les conditions optimisées précédemment, basées sur l'emploi d'une quantité catalytique de DMAP et d'un excès de chlorure de benzoyle et de triéthylamine

TABLEAU 3.5 – Généralisation de la méthodologie de benzoylation directe en série oxazole et oxadiazole

Entrée	Produit	Rdt (%)		Entrée	Produit	Rdt (%)	
1		61	89	6		68	52
2		62	90	7		70	54
3		63	80	8		71	12 <sup>a</sup>
4		64	96	9		72	80
5		66	79				

<sup>a</sup> Isolé sous forme d'un mélange avec l'anhydride benzoïque (rendement estimé par RMN <sup>1</sup>H après purification par colonne chromatographique).

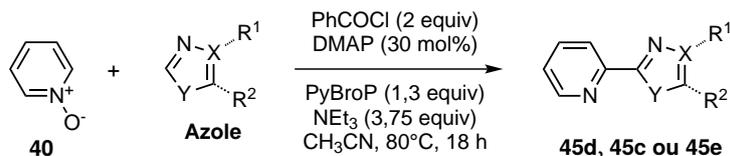
dans l'acétonitrile, a donc été entrepris en présence de pyridine *N*-oxyde activée par le PyBroP. Celui-ci s'est cependant révélé infructueux (Tableau 3.6, Entrée 1). De la même façon, le *N*-méthylimidazole plus nucléophile ou de 2-phényl-1,3,4-oxadiazole plus acide n'ont pas pu être condensés sur la pyridine *N*-oxyde activée par le PyBroP (Tableau 3.6, Entrées 2 et 3). Cependant, seuls les produits de benzoylation directe ont été obtenus, avec des rendements faibles. À ce stade, et tout comme nous l'avions observés en série acétylénique, l'utilisation d'iodure de cuivre semble nécessaire pour tenter d'intercepter et de stabiliser le carbanion en vue de sa condensation sur la pyridine *N*-oxyde activée.

## 7. Conclusion

L'objectif principal de ce projet reposait sur l'étude d'une nouvelle méthodologie originale de couplage déshydrogénéant catalysé par le cuivre d'unités 1,3-diazoles sur une pyridine *N*-oxyde activée. En s'inspirant des travaux récents de LONDREGAN, le PyBroP a été sélectionné comme agent d'activation de la pyridine *N*-oxyde. Cela nous a conduit à évaluer la viabilité d'une méthode d'addition d'azolylcuivres sur la pyridine *N*-oxyde activée par le PyBroP.

Une première étude de validation de la stratégie a été réalisée avec succès en utilisant le phénylacétylène comme modèle (Schéma 3.17). Une première extension méthodologique en série thiazole ne s'est pas montrée concluante, en raison des conditions trop faiblement basiques proposées par la première méthodologie (Schéma 3.17).

TABLEAU 3.6 – Tentatives d'interception d'un carbanion généré en position C<sub>2</sub> de 1,3-diazoles avec la pyridine N-oxyde activée par le PyBroP



Entrée	Azole	Produit	Rdt (%)
1		45d	0
2		45c	0
3		45e	0

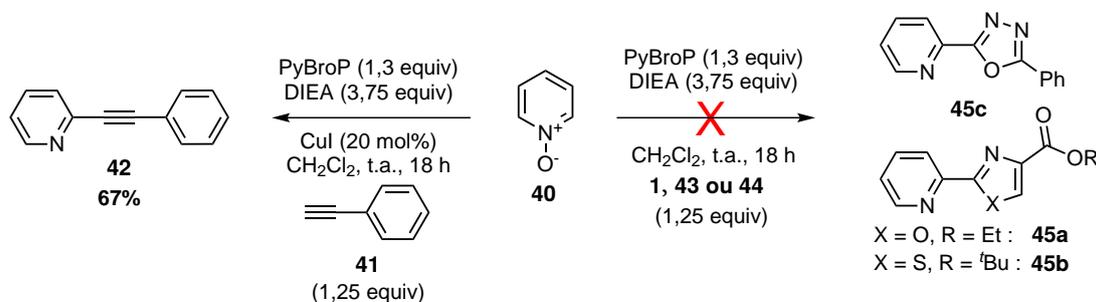


SCHÉMA 3.17 – Addition du phénylacétylène en position C<sub>2</sub> de la pyridine N-oxyde activée par le PyBroP, et premiers essais d'introduction directe de 1,3-diazoles sur la pyridine N-oxyde activée par le PyBroP

Nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation d'activateurs de 1,3-diazoles qui facilitent la génération de carbanions en position C<sub>2</sub>. Une analyse bibliographique approfondie a permis d'identifier le chlorure de benzoyle, initialement proposé par REGEL, pour l'activation directe d'imidazoles et azoles. Cependant, la quaternarisation s'accompagne, en milieu basique, d'une réaction de transposition du groupement acyle en position C<sub>2</sub>. Notre premier objectif a donc été axé sur l'optimisation de ce protocole à une gamme plus élargie de 1,3-diazoles.

Cet objectif a été atteint en employant une quantité catalytique de DMAP en présence d'un chlorure de benzoyle et de triéthylamine dans l'acétonitrile. Cette nouvelle méthodologie de benzylation directe de type REGEL a été exemplifiée sur une large gamme de chlorures de benzoyle, et s'est révélée efficace avec l'ensemble des 1,3-diazoles évalués, à savoir les (benzo)thiazoles, (benz)oxazoles et même 1,3,4-oxadiazoles (Schéma 3.18). Ces résultats sont en cours de publication.

Nous avons ensuite entrepris les premiers essais d'interception du processus de benzylation directe par une réaction d'addition du carbanion intermédiaire sur la pyridine N-oxyde activée par le PyBroP. Toutefois ces premiers essais se sont révélés infructueux.

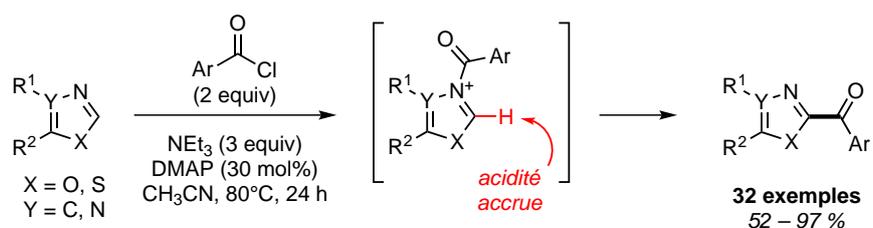


SCHÉMA 3.18 – Développement d'une méthodologie générale d'aroylation en séries (benz)oxazole, (benzo)thiazole et 1,3,4-oxadiazole



## CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

## 1. Conclusion

Les thiopeptides antibiotiques, connus depuis plus de 60 ans, suscitent actuellement un fort regain d'intérêt de la part de la communauté scientifique en raison de leur forte activité antibiotique contre des souches multirésistantes telles que les SARM ou les ERV, mais surtout pour leurs modes d'inhibition originaux de la synthèse protéique, qui restent inexploités en thérapie antibiotique humaine. Ce travail de thèse s'est inscrit dans le cadre général de développement pharmacologique des thiopeptides antibiotiques, qui repose en grande partie sur l'établissement de nouvelles stratégies de synthèse rapides et modulables de ces molécules complexes, en particulier de leur partie structurellement la plus élaborée, le cœur hétérocyclique. Dans ce contexte, notre laboratoire a récemment développé deux nouvelles méthodologies de fonctionnalisation directe en séries thiazole-4-carboxylate et 4-bromo-2-cétothiazole mises à profit pour le développement d'une synthèse rapide et efficace d'un analogue structural du cœur des micrococcines, le micrococcinate de *tert*-butyl éthyle.<sup>216</sup> Ce travail de thèse a permis l'extension de ce premier plan de synthèse au développement d'un nouveau plan de synthèse des cœurs communs aux thiopeptides antibiotiques de la série *d*<sub>3</sub>. Il a en particulier été axé sur la préparation du cœur des amythiamicines (Schéma 4.1).

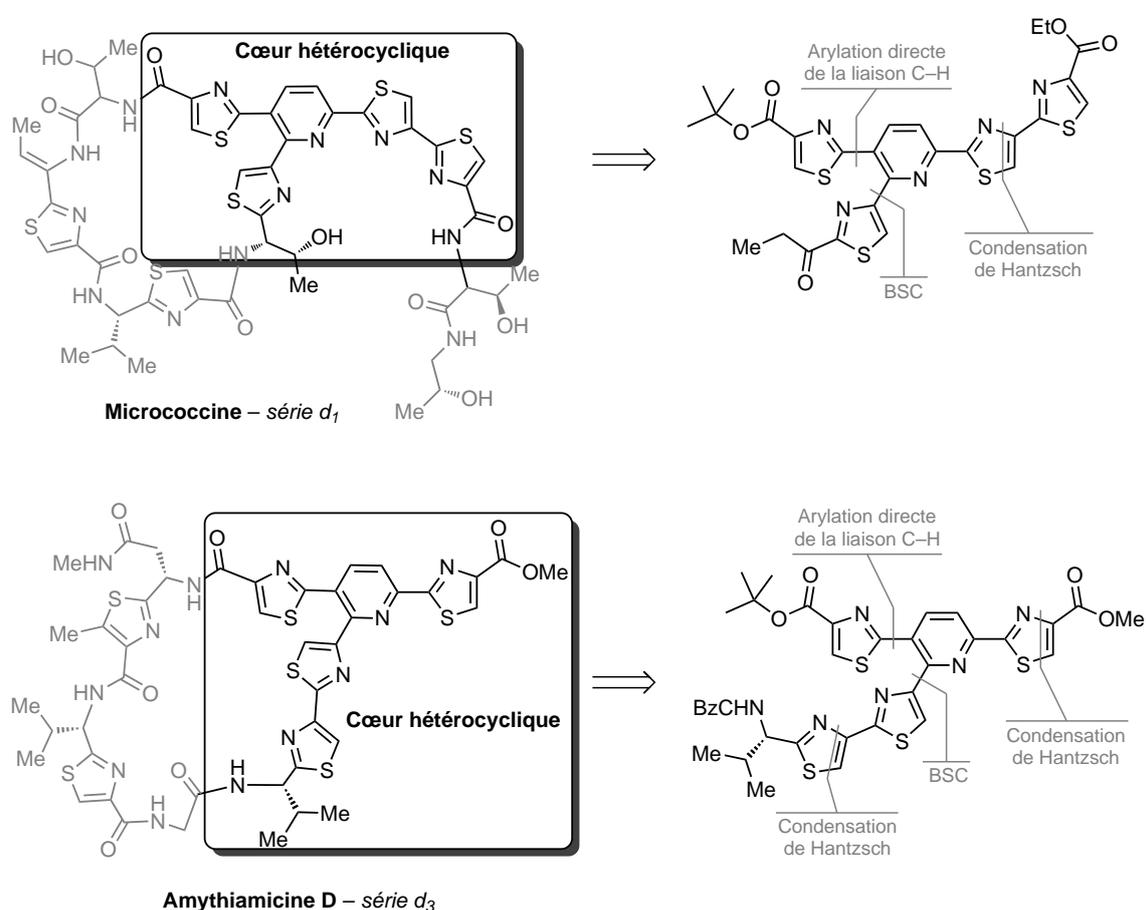


SCHÉMA 4.1 – Déconnexions clés employées lors de la synthèse du micrococcinate de *tert*-butyl éthyle (série *d*<sub>1</sub>), étendues à la préparation des cœurs de type *d*<sub>3</sub>

Ce nouveau plan d'accès repose tout d'abord sur la préparation de l'intermédiaire clé 2-chloro-3,6-dithiazolylpyridine **8a**, dont la synthèse a été envisagée selon les mêmes déconnexions que celles proposées lors de la synthèse du micrococcinate de *tert*-butyl éthyle, à partir du 5-bromopicolinate d'éthyle **2**.<sup>216</sup> La première unité thiazole a été introduite par connexion directe du thiazole-4-carboxylate de *tert*-butyle **1**, suivie de la chloration de la pyridine en position C<sub>6</sub> à l'aide d'une réaction de transposition de chlore de type REISSERT réalisée à partir d'un intermédiaire pyridine *N*-oxydé. Cette voie de synthèse a tout d'abord

été optimisée avec succès à l'échelle du gramme, en raison de nos besoins importants en cet intermédiaire 6-chloro-5-thiazolylpicolininate 5 (Schéma 4.2).

Une seconde unité thiazolique a ensuite été introduite par aménagement de la fonction ester du picolininate 5 en thioamide, suivie d'une condensation de HANTZSCH avec le 3-bromopyruvate d'éthyle 9 (Schéma 4.2).

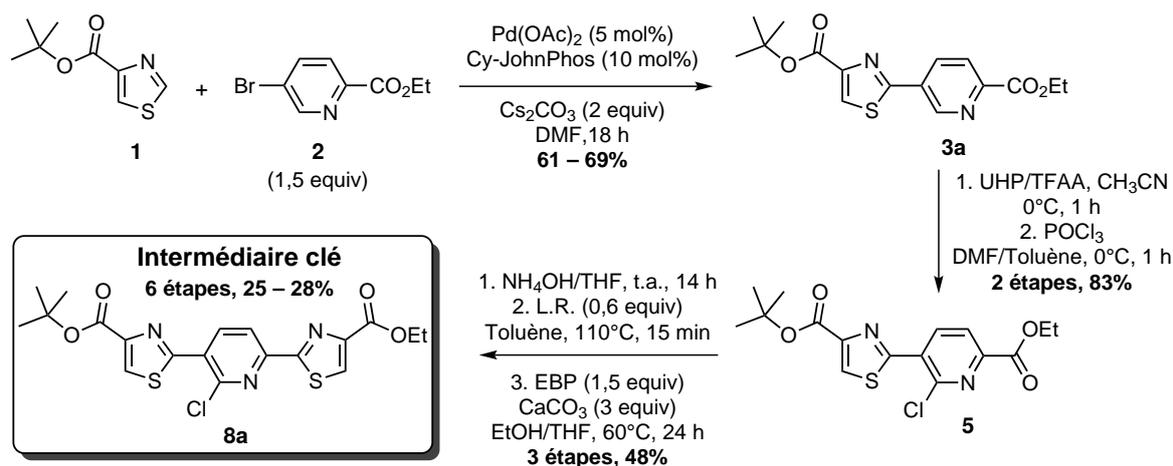


SCHÉMA 4.2 – Optimisation de la synthèse de l'intermédiaire clé 2-chloro-3,6-dithiazolylpyridine 8a

Une première synthèse du cœur commun aux amythiamicines a ensuite été mise au point, selon la stratégie suivante. Dans un premier temps, une unité 2-acétylthiazol-4-yl a été introduite en position  $\text{C}_2$  de l'intermédiaire clé 8a, en appliquant la stratégie de BSC précédemment développée au laboratoire. La méthyle cétone a ensuite été bromée, puis engagée dans une condensation thiazolique de HANTZSCH non épimérisante proposée par BAGLEY et MERRITT,<sup>104</sup> avec le thioamide adéquat 23a dérivé de la DL-valine. Cette séquence réactionnelle a été développée avec succès, et a permis de préparer le cœur des amythiamicines 31a avec un rendement global de 3,5 % sur 10 étapes de synthèse (Schéma 4.3).

Une stratégie alternative plus convergente d'accès au cœur commun aux amythiamicines a ensuite été conduite avec succès. Elle repose sur l'introduction directe de la dernière unité 2'-aminoalkyl-2,4'-bisthiazole en position  $\text{C}_2$  d'un intermédiaire clé 2-chloro-3,6-dithiazolylpyridine 8a à l'aide d'une séquence BSC. Pour mener à bien cette stratégie, une nouvelle méthodologie générale d'arylation des unités 4-bromo-2,4'-bisthiazoles selon une séquence BSC a été mise au point (Schéma 4.4). Elle a pu être étendue au couplage des unités 4-bromo-2,4'-bisthiazoles 32a et 32b comportant un groupement amino-alkyle en position  $\text{C}_2'$ , sans provoquer l'épimérisation du centre stéréogène (Schéma 4.4).

L'application de cette méthodologie au couplage du 4-bromo-2,4'-bisthiazole 32a avec l'intermédiaire clé 2-chloro-3,6-dithiazolylpyridine 8a a finalement permis de préparer à nouveau le cœur des amythiamicines 31a en version racémique avec un bon rendement de 70 %, soit 19,6 % sur 7 étapes de synthèse (Schéma 4.5).

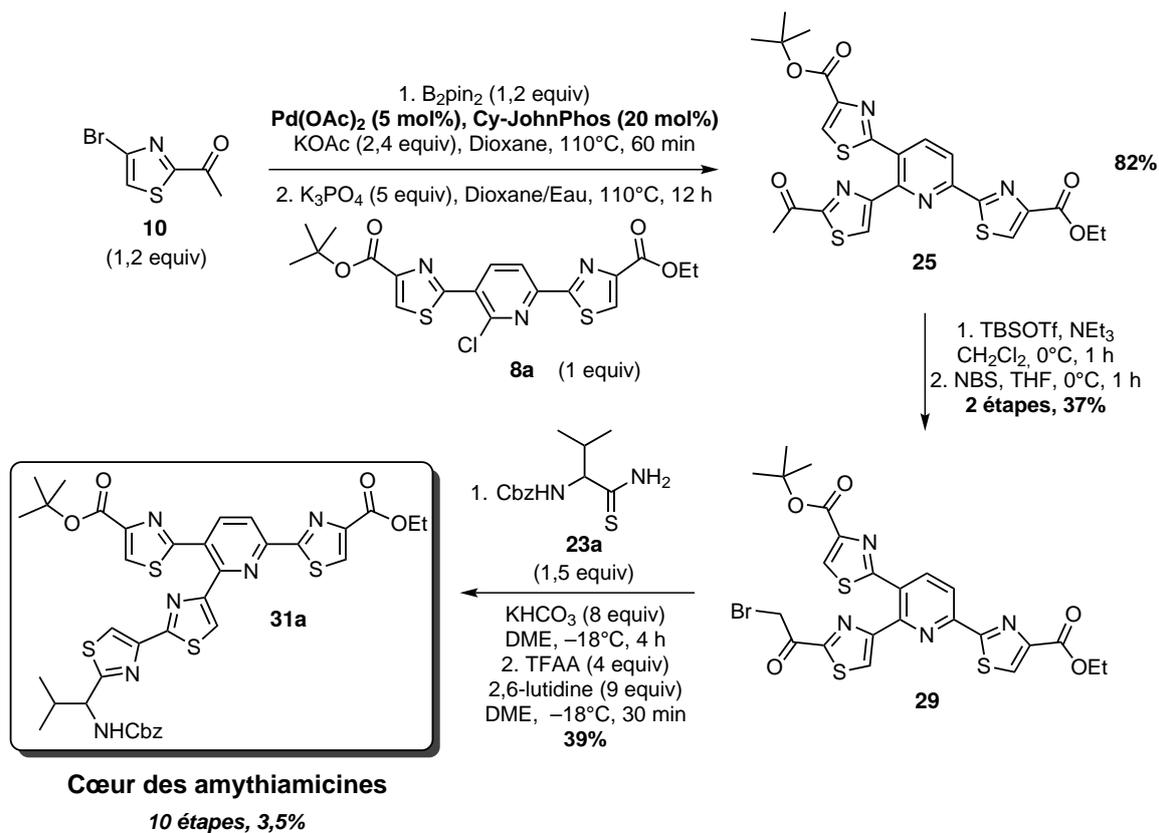


SCHÉMA 4.3 – Premier plan de synthèse du cœur commun aux amythiamicines

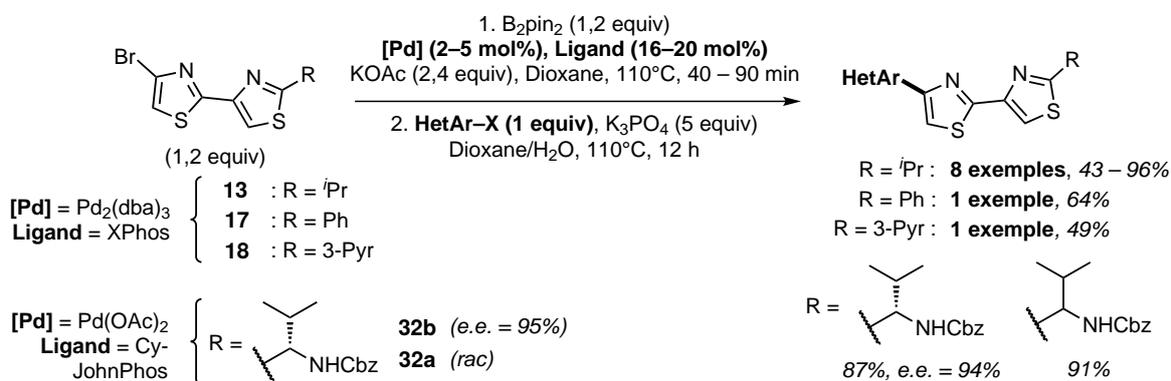


SCHÉMA 4.4 – Développement d'une nouvelle séquence BSC en série 4-bromo-2,4'-bisthiazoles

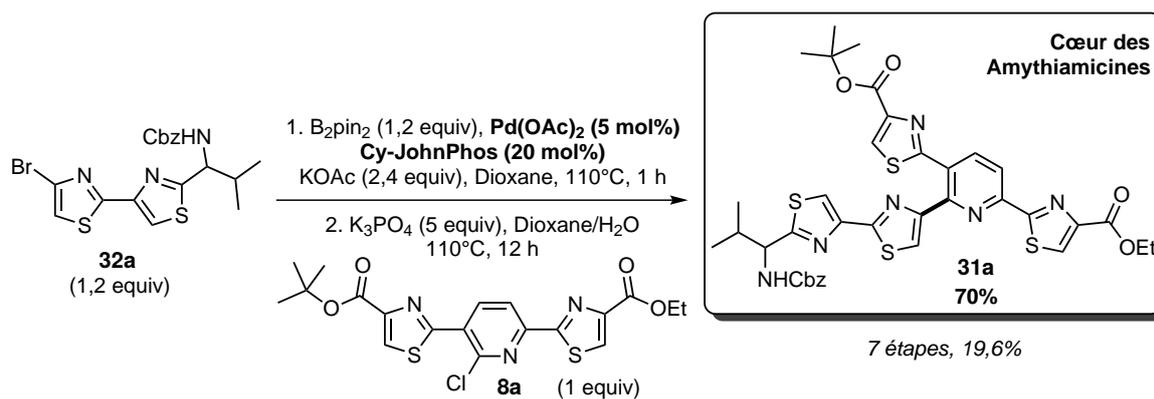
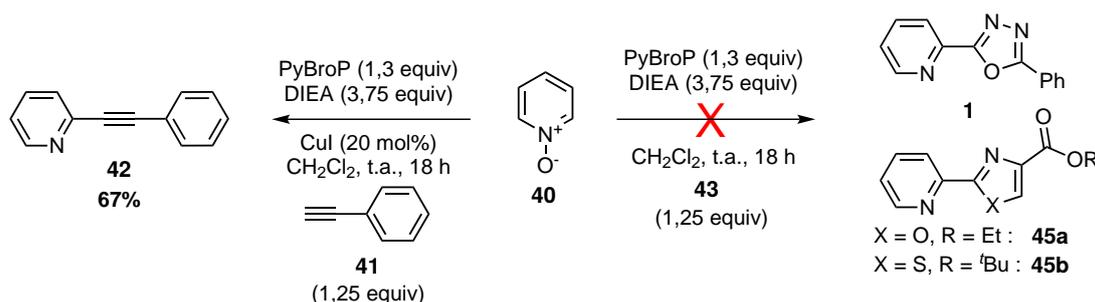


SCHÉMA 4.5 – Seconde stratégie envisagée pour l'accès au cœur commun aux amythiamicines

La seconde partie de ce travail a été consacrée à l'étude de la simplification en amont de ce premier plan de synthèse, en particulier en simplifiant l'accès à l'intermédiaire clé 2-chloro-3,6-dithiazolylpyridine **8a**. Pour cela, une méthodologie innovante de couplage déshydrogénant par catalyse au cuivre d'unités 1,3-diazoles avec une pyridine *N*-oxyde activée a été envisagée, et le  $PyBroP^{285-287}$  a été sélectionné comme agent d'activation de la pyridine *N*-oxyde.

Une étude préliminaire de validation de ce concept a été conduite avec succès en série acétylénique, choisie comme modèle de 1,3-diazoles, mais n'a pas pu être étendue à l'introduction directe de 1,3-diazoles (Schéma 4.6). Afin de faciliter la déprotonation des 1,3-diazoles en position  $C_2$  dans des conditions basiques


 SCHÉMA 4.6 – Étude de l'addition d'alcynylcuivres et azolylcuivres en position  $C_2$  de la pyridine *N*-oxyde activée par le  $PyBroP$ 

faibles, une nouvelle méthodologie d'arylation directe de type REGEL de 1,3-diazoles a été mise au point. Celle-ci s'est avérée très générale, et représente actuellement une des méthodologies d'arylation directe les plus efficace et facile à mettre en œuvre (Schéma 4.7). Ces résultats sont en cours de publication. Toutefois,

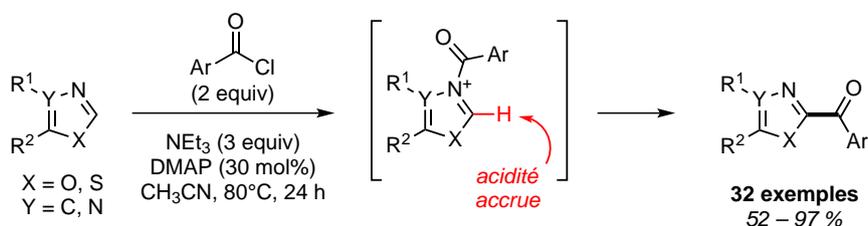


SCHÉMA 4.7 – Développement d'une méthodologie générale d'arylation en séries (benz)oxazole, (benzo)thiazole et 1,3,4-oxadiazole

les réactions compétitives de la transposition du groupement acyle par interception avec la pyridine *N*-oxyde activée par le  $PyBroP$  n'ont pas été concluantes.

## 2. Perspectives

En perspective de ce travail, la synthèse énantiosélective du cœur des amythiamicines est actuellement envisagée au laboratoire, selon la seconde stratégie plus convergente permettant l'introduction directe de l'unité 2,4'-bisthiazol-4-yl. Elle pourrait également être appliquée à la préparation du cœur des GE2270, par couplage de l'unité 2,4'-bisthiazol-4-yl adéquate (Schéma 4.8).

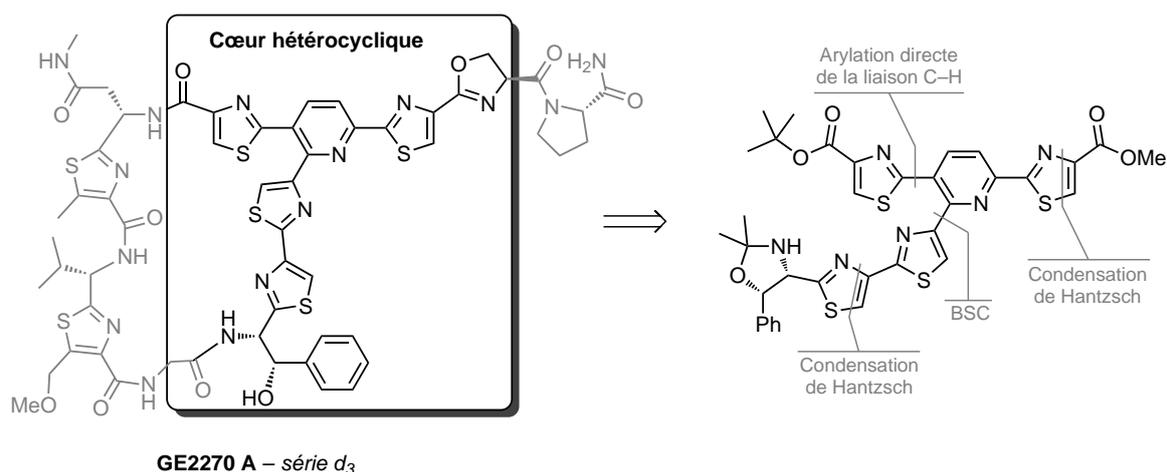


SCHÉMA 4.8 – Perspectives d'accès aux cœurs des amythiamicines et GE2270 énantioenrichis par introduction directe de l'unité 2,4'-bisthiazol-4-yl selon une séquence BSC

Il est également essentiel de mettre au point des conditions de séparation du mélange racémique du cœur des amythiamicines 31a, afin d'envisager sa préparation énantiosélective. Pour cela, nous envisageons l'utilisation de techniques de séparation plus performantes, telles que la chromatographie en phase supercritique (SFC). En cas d'échec, une dérivatisation des molécules (couplage peptidique...) par introduction d'un second centre stéréogène sera réalisée.

Le second axe envisagé en perspective de ce travail est l'étude de l'extension de la méthodologie d'alcynylation directe de la pyridine *N*-oxyde activée par le PyBroP par couplage d'une large gamme d'alcynes sur des pyridines *N*-oxydes variées (Schéma 4.9).

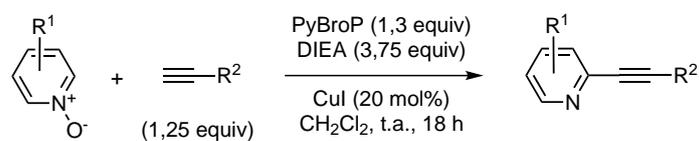


SCHÉMA 4.9 – Extension de la méthodologie de couplage du phénylacétylène aux pyridines *N*-oxydes activées par le PyBroP

Enfin, l'étude du couplage déshydrogénant de 1,3-diazoles activés par le chlorure de benzoyle, avec la pyridine *N*-oxyde activée par le PyBroP, sera poursuivie. Pour cela, une réaction de transmétallation avec l'iodure de cuivre, compétitive de la transposition du groupement acyle, sera étudiée (Schéma 4.10). De façon intéressante, la présence de DMAP pourrait permettre d'envisager une réaction catalytique en chlorure d'acide en facilitant la régénération de l'espèce active.

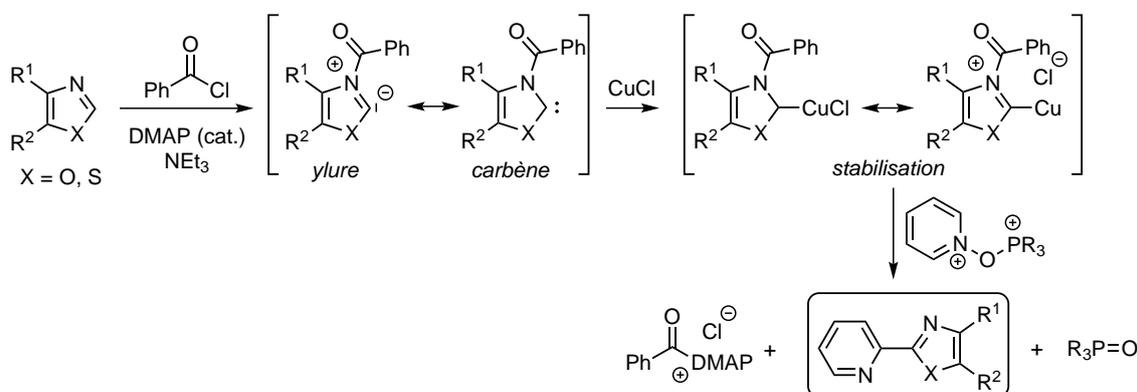


SCHÉMA 4.10 – Étude de l'interception à l'aide de sels de cuivre(I) du carbanion généré en position C<sub>2</sub> de 1,3-diazoles activés par le chlorure de benzoyle associé à la DMAP



## EXPERIMENTAL PART

---

<b>General Informations</b> . . . . .	113
Solvents and reagents . . . . .	113
Purification . . . . .	113
Spectoscopy . . . . .	113
<b>General Procedures</b> . . . . .	113
General procedure A : Modified Hantzsch thiazole synthesis . . . . .	113
General procedure B : BSC using Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> as palladium source . . . . .	113
General procedure C : BSC using Pd(OAc) <sub>2</sub> as palladium source . . . . .	114
General procedure D : Direct acylation of azoles-derivatives . . . . .	114
<b>Experimental section</b> . . . . .	115

---



## General Informations

### Solvents and reagents

All commercially available reagents were used as received, except otherwise specified. Acetonitrile, DMF, DME, dioxane and methanol were obtained from Acros Organics® in sealed bottles over 3Å or 4Å molecular sieves under N<sub>2</sub>, and were used without further purification. Toluene, dichloromethane, triethylamine were distilled from calcium hydride. DIEA and 2,6-lutidine were distilled over KOH and stored over 4Å molecular sieves under N<sub>2</sub>. Liquid or low-melting solid acyl chloride were purified by distillation under reduced pressure before each use. POCl<sub>3</sub> was stirred *in vacuo* for 15 minutes at room temperature, then distilled under reduced pressure before each use. SOCl<sub>2</sub> was carefully distilled over boiled linseed oil before each use. The purity of ethyl 3-bromopyruvate was checked by <sup>1</sup>H NMR. If impure, it was distilled three times *in vacuo*, or until no by-products were detected by <sup>1</sup>H NMR (purity > 95 % is sufficient for the Hantzsch reaction). NBS was recrystallised from water. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and KOAc were dried over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> *in vacuo* at high temperature.

### Purification

Chromatography columns were performed using silica gel (mesh size 60-80 mesh). TLC were performed on Merck® TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub> and products revealed by UV irradiation (λ = 254 nm), or using ethanolic acid vanillin solution followed by heating.

### Spectroscopy

The <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded at room temperature on a Bruker Advance spectrometer operating at 300 MHz and 75 MHz, respectively. Chemical shifts (δ) are given as ppm relative to the residual solvent peak (7.26 and 77.16 respectively for CDCl<sub>3</sub>), and coupling constants are reported in Hertz (Hz). Splitting patterns are indicated as follows: br, broad; s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; sep, septet; dd: doublet of doublet; dt: doublet of triplet; tt: triplet of triplet; app. d: apparent doublet; app. t: apparent triplet; app. qd: apparent quintet dedoubled; m, multiplet. IR spectra were obtained with Bomem MB-100 or Perkin Elmer Spectrum 100 FT IR spectrometers. Microanalyses were carried out at the analytical laboratory of our Department (IRCOF). HRMS spectra (ESI<sup>+</sup> and API<sup>+</sup>) were recorded on a LC Waters Acquity coupled to a Waters LCT Premier XE instrument. Melting points were measured on a Kofler bench and are uncorrected.

## General Procedures

### General procedure A: Modified Hantzsch thiazole synthesis

A solution of desired α-bromoketone (1.1 equiv) and thioamide (1 equiv) in EtOH (0.26 M) was heated at 70 °C until total consumption of starting material, then cooled to room temperature. The reaction mixture was filtered, diluted with EtOAc and satd. aq. NaHCO<sub>3</sub>, extracted twice with EtOAc, washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography afforded the desired product.

### General procedure B: BSC using Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> as palladium source

The required 4-bromo-2-ketothiazole or 4-bromo-2,4'-bisthiazole (0.25 mmol, 1.2 equiv) was weighed in a sealed tube, followed by bis(pinacolato)diboron (64 mg, 1.2 equiv), potassium acetate (50 mg, 2.4 equiv), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2 mol%) and the required ligand (16 mol%). In the case where the borylation process was followed by GC analysis, *n*-docosane (13 mg, 20 mol%, internal standard) was weighed at the same time. The tube was flushed with a stream of dry N<sub>2</sub>, dioxane (0.85 mL) was added and the reaction mixture

---

was heated the required time at 110 °C. After completion of starting material (checked by GC analysis or TLC), a solution of the appropriate electrophile (0.21 mmol, 1 equiv) in dioxane (0.21 mL) and an aq. soln. of K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.21 mL, 5 M, 5 equiv) were added, and the resultant mixture was stirred 12 h at 110 °C. The crude mixture was cooled to room temperature, filtered through a short pad of Celite® and washed with EtOAc (50 mL), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). After removal of the solvents *in vacuo*, the crude product was purified by flash column chromatography.

### General procedure C: BSC using Pd(OAc)<sub>2</sub> as palladium source

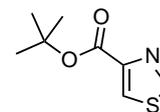
The required 4-bromo-2-ketothiazole or 4-bromo-2,4'-bisthiazole (0.25 mmol, 1.2 equiv) was weighed in a sealed tube, followed by bis(pinacolato)diboron (64 mg, 1.2 equiv), potassium acetate (50 mg, 2.4 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%) and the required ligand (20 mol%). The tube was evacuated and backfilled with N<sub>2</sub> (×3), degassed dioxane (0.85 mL) was added and the reaction mixture was heated the required time at 110 °C. After completion of starting material (checked by TLC), the sealing cap was removed and the appropriate electrophile (0.21 mmol, 1 equiv) and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.21 mL, 5 equiv) were added. The tube was resealed and flushed with a stream of dry N<sub>2</sub>, then degassed dioxane (0.21 mL) and degassed water (0.21 mL) were added, and the resultant mixture was stirred 12 h at 110 °C. The crude mixture was cooled to room temperature, filtered through a short pad of Celite® and washed with EtOAc (50 mL), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). After removal of the solvents *in vacuo*, the crude product was purified by flash column chromatography.

### General procedure D: Direct acylation of azoles-derivatives

DMAP (37 mg, 30 mol %), aroyl chloride (if solid: 2 mmol, 2 equiv) and azole (if solid: 1 mmol) were weighed in a sealable tube. The tube was sealed and flushed with a stream of dry N<sub>2</sub>. Azole (if liquid: 1 mmol) was added, followed by acetonitrile (2 mL, 0.5 M) and triethylamine (420 µL, 3 equiv). Aroyl chloride (if liquid: 2 mmol, 2 equiv) was added dropwise to the reaction mixture, and stirred 24 h at 80 °C. The mixture was then cooled to room temperature, diluted with EtOAc and satd. aq. NaHCO<sub>3</sub>, and extracted twice with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography afforded the desired product.

## Experimental section

### *tert*-butyl thiazole-4-carboxylate<sup>205</sup>



Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S  
Molecular Weight: 185,24

1

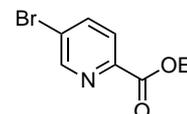
Thiazol-4-carboxylic acid (2 g, 15.5 mmol) and carbonyldiimidazole (3.78 g, 1 equiv) were stirred at 50 °C in dry DMF for 1 h. *tert*-butanol (4.42 mL, 3 equiv) and DBU (2.3 mL, 1 equiv) were then added, the reaction was warmed to 60 °C and stirred for 48 h. After cooling to room temperature, water was added to the reaction mixture and 5 % aq. HCl was added until pH = 3–4. The aqueous layer was then extracted four times with Et<sub>2</sub>O, the combined organic layers were washed twice with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. Concentration *in vacuo* afforded **1** (2.71 g, 94 %).

Aspect: colorless to pale yellow solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 1.52 (s, 9 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 160.3, 152.3, 149.4, 126.4, 82.1, 28.1.

### Ethyl 5-bromopicolinate<sup>216</sup>



Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrNO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 230,06

2

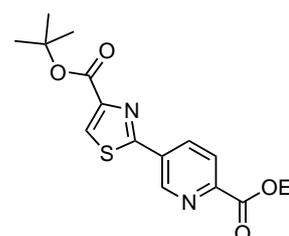
A solution of methyl 5-bromopicolinate (5 g, 23.1 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (440 mg, 10 mol%) in EtOH (230 mL) was refluxed for 48 h. After concentration *in vacuo*, the crude mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O and satd. aq. NaHCO<sub>3</sub>, and extracted four times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo* to afford **2** (4.89 g, 92 %).

Aspect: colorless solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.93 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 4.43 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 164.6, 151.1, 146.6, 139.7, 126.3, 125.0, 62.3, 14.3.

### *tert*-butyl 2-(6-(ethoxycarbonyl)pyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate<sup>216</sup>



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S  
Molecular Weight: 334,3901

3a

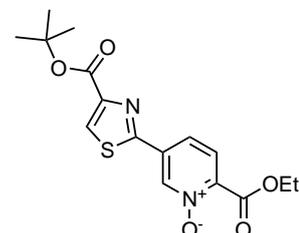
*tert*-butyl thiazole-4-carboxylate **1** (1 g, 5.4 mmol, 1 equiv), ethyl 5-bromopicolinate (1.86 g, 1.5 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (60 mg, 5 mol%), Cy-JohnPhos (189 mg, 10 mol%) and freshly dried Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.52 g, 2 equiv) were weighed in a glovebag in a 50 mL sealable tube containing a stirring bar. The tube was capped with a rubber septum, evacuated and backfilled with dry N<sub>2</sub> (×3). Dry DMF (20 mL) was then added, the tube was sealed and the reaction mixture was poured into a pre-heated oil bath (110 °C) and stirred for 18 h. The mixture was filtered through a pad of Celite® and washed with EtOAc and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The resulting filtrate was concentrated *in vacuo* and diluted with EtOAc and brine. The aqueous layer was discarded, and the organic one was washed twice with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 7/3) afforded **3a** (1.14 g, 63 %).

**Aspect:** colorless solid.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.28 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H), 8.49 (dd,  $J$  = 8.2, 1.8 Hz, 1 H), 8.21 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 4.50 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 1.62 (s, 9 H), 1.45 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 164.7, 163.8, 160.2, 150.3, 149.3, 147.9, 135.0, 131.6, 127.7, 125.4, 82.7, 62.4, 28.3, 14.4

**5-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)thiazol-2-yl)-2-(ethoxycarbonyl)pyridine  
*N*-oxide<sup>216</sup>**



Chemical Formula:  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$   
Molecular Weight: 350,3895

4

Prepared according to Caron's procedure.<sup>262</sup>

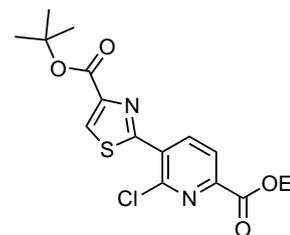
TFAA (1.64 mL, 2.1 equiv) was added dropwise to a cooled (0 °C) solution of **3a** (1.966 g, 5.88 mmol) and UHP (1.162 g, 2 equiv) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (60 mL), and the resulting yellow solution was stirred at the same temperature for 60 minutes.

The crude mixture was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  and 10 %  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aq. soln. then extracted three times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were washed twice with satd. aq.  $\text{NaHCO}_3$ , brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated *in vacuo* to afford the *N*-oxide **4** which was used directly in the next step without any further purification.

**Aspect:** light yellow amorphous solid.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.85 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.86 (dd,  $J$  = 8.2, 1.5 Hz, 1 H), 7.68 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H), 4.45 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 1.59 (s, 9 H), 1.39 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 161.2, 160.9, 159.9, 150.4, 142.1, 138.7, 133.4, 128.3, 127.2, 122.4, 82.9, 62.9, 28.2, 14.1.

**tert-butyl 2-(2-chloro-6-(ethoxycarbonyl)pyridin-3-yl)-thiazole-4-carboxylate**<sup>216</sup>

Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S  
Molecular Weight: 368,8352

5

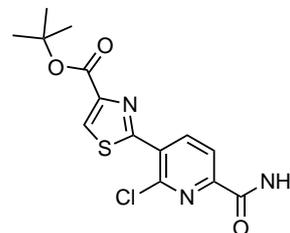
Prepared according to Fagnou's procedure.<sup>320</sup>

Freshly distilled POCl<sub>3</sub> (1.1 mL, 2 equiv) was added dropwise to a cooled (−5 to 0 °C) solution of toluene (24 mL, 0.25 M) and DMF (24 mL, 0.25 M). After 10 minutes of stirring, *N*-oxide 4 was added with 12 mL of DMF (0.5 M). The reaction progress was monitored by TLC, and typically completed in 60 minutes. Satd. aq. NaHCO<sub>3</sub> was slowly added at 0 °C until the effervescence subsides, then the mixture was diluted with EtOAc and extracted four times with EtOAc. The combined organic layers were washed twice with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The crude product was either purified by flash column chromatography or by slow addition of distilled H<sub>2</sub>O to a satd. solution of the crude 5 in DMF under sonication (1.80 g, 83 % yield over 2 steps).

**Aspect:** colorless solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 4.51 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 1.64 (s, 9 H), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 163.6, 160.8, 160.3, 149.0, 148.4, 147.9, 140.7, 131.1, 129.1, 124.0, 82.7, 62.7, 28.3, 14.4.

**tert-butyl 2-(6-carbamoyl-2-chloropyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate**<sup>216</sup>

Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S  
Molecular Weight: 339,7973

6

A solution of ester 5 (1.80 g, 4.88 mmol) in THF (65 mL, 0.075 M) and 10 % aq. soln. NH<sub>3</sub> (100 mL, 0.05 M) was stirred for 14 hours at room temperature. This solution was extracted three times with EtOAc, and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo* to afford 6 (1.36 g, 82 %).

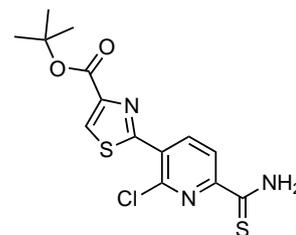
**Aspect:** colorless solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.64 (br s, 1 H, NH), 5.69 (br s, 1 H, NH), 1.64 (s, 9 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 164.8, 160.9, 160.3, 149.8, 149.0, 146.7, 141.3, 130.8, 129.0, 121.7, 82.7, 28.3.

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

***tert*-butyl 2-(6-carbamothioyl-2-chloropyridin-3-yl)-thiazole-4-carboxylate<sup>216</sup>**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 355,8629

7

A solution of picolinamide **6** (500 mg, 1.47 mmol) and Lawesson's reagent<sup>217</sup> (357 mg, 0.6 equiv) in toluene (5.5 mL, 0.27 M) was refluxed for 10–15 minutes. Water (5.5 mL) was then added, and the resulting solution was refluxed for 5 minutes.

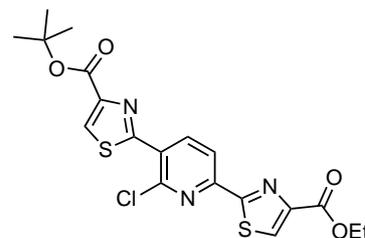
After cooling, this solution was diluted with satd. aq. NaHCO<sub>3</sub> and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified in less than 10 minutes over a short pad of SiO<sub>2</sub> (7 cm) using CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as eluant yielding the pure thioamide **7** (375 mg, 72 %).

**Aspect:** orange solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.19 (br s, 1 H, NH), 8.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 8.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.85 (br s, 1 H, NH), 1.63 (s, 9 H)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 193.1, 160.9, 160.3, 150.3, 149.0, 145.8, 140.7, 130.4, 129.0, 124.2, 82.7, 28.3.

***tert*-butyl 2-(2-chloro-6-(4-(ethoxycarbonyl)thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)thiazole-4-carboxylate**



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 451,95

8a

To a solution of thioamide **7** (232 mg, 0.652 mmol) and CaCO<sub>3</sub> (196 mg, 3 equiv) in ethanol (2.5 mL, 0.26 M) and THF (2.5 mL, 0.26 M) was added distilled ethyl 3-bromopyruvate (136 μL, 1.5 equiv), and the resulting solution was stirred for 23 hours at 60 °C.

After cooling, the solution was filtered and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 9/1 to 8/2) to afford **8a** (212 mg, 72 %).

**Aspect:** colorless solid.

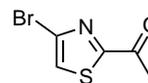
**mp** = 182–184 °C (dec.) (PE/EtOAc)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 4.47 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.64 (s, 9 H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 167.1 (C), 161.3 (C), 161.2 (C), 160.3 (C), 150.8 (C), 148.8 (C), 148.7 (C), 147.3 (C), 140.8 (CH), 130.5 (CH), 129.1 (C), 128.5 (CH), 119.2 (CH), 82.5 (C), 61.7 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>).

**IR (KBr):** 3118, 2978, 2936, 1731, 1706, 1581, 1539, 1498, 1454 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI+):** calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> 452.0500, found 452.0594.

**4-bromo-2-acetylthiazole**<sup>216</sup>

Chemical Formula: C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>BrNOS  
Molecular Weight: 206,06

**10**

Prepared according to Cossy's procedure.<sup>211</sup>

2,4-dibromothiazole (6.0 g, 24.7 mmol) was weighed in an oven dried rounded bottom flask. The flask was capped with a rubber septum, evacuated and backfilled with N<sub>2</sub> (×3), dry Et<sub>2</sub>O (60 mL) was added and the solution was cooled to -78 °C. *n*BuLi (2.5 M, 10.86 mL 1.1 equiv) was added dropwise, and the resulting yellow solution was stirred at the same temperature for 30 min. *N*-acetylmorpholine (4.3 mL, 1.5 equiv) was added dropwise, and the mixture was stirred for 1 h at -78 °C and 2 h at room temperature.

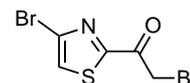
Satd. aq. NH<sub>4</sub>Cl was added, and the solution was extracted four times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*.

Purification by flash column chromatography (PE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 8/2 to 6/4) afforded **10** (4.392 g, 86 %).

**Aspect:** colorless solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.57 (s, 1 H), 2.71 (s, 3 H)

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 190.4, 166.9, 126.8, 124.9, 25.8.

**2-bromo-1-(4-bromothiazol-2-yl)ethanone**<sup>251</sup>

Chemical Formula: C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>NOS  
Molecular Weight: 284,96

**11**

Prepared according to Natile's procedure.<sup>249</sup>

4-bromo-2-acetylthiazole **10** (1.263 g, 6.13 mmol) and pyridinium bromide perbromide (2.056 g, 1.1 equiv) were weighed in a rounded bottom flask. The flask was capped with a rubber septum, evacuated and backfilled with N<sub>2</sub> (×3), THF (20 mL) was added and the solution was stirred for 14 h at 45 °C.

After cooling, the crude mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with 10 % Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. soln., brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. Purification by flash column chromatography (PE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 8:2 to 6:4) afforded **11** (1.45 g, 83 %).

*Alternative procedure:*

To a solution of **10** (500 mg, 2.43 mmol) and *N*-bromosuccinimide (476 mg, 1.1 equiv) in CH<sub>3</sub>CN (0.2 M, 13 mL) was added dropwise at room temperature TBDMSOTf (167 μL, 30 mol%). The mixture was stirred 5 min at room temperature, then heated to reflux until total consumption of starting material (checked by TLC analysis).

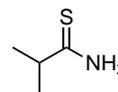
After cooling, the crude mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with 10 % Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. soln., brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. Purification by flash column chromatography (PE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 8:2 to 6:4) afforded **11** (568 mg, 82 %).

**Aspect:** colorless solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.68 (s, 1 H), 4.69 (s, 2 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 183.8, 163.6, 127.7, 126.4, 30.6.

## 2-méthylpropanethioamide<sup>321</sup>



Chemical Formula: C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NS  
Molecular Weight: 103,19

12

Prepared according to Narayana's procedure.<sup>248</sup>

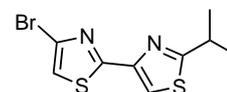
To an ice cooled solution of isobutyramide (5.00 g, 57.4 mmol) in Et<sub>2</sub>O (75 mL) was added portionwise P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> (5.20 g, 11.7 mmol), and the resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature. Solvent was removed *in vacuo*, and the resulting yellow offensive smelling oil was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Satd. aq. NaHCO<sub>3</sub> was added, and the aqueous layer was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 7/3) afforded thioisobutyramide 12 (3.83 g, 65 %).

**Aspect:** yellowish oil which solidifies on standing.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.55 (br s, 1 H), 6.86 (br s, 1 H), 2.88 (sep, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 1.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H).

IR (KBr): 3478, 3362, 1600, 1412 cm<sup>-1</sup>.

## 4-bromo-2'-isopropyl-2,4'-bithiazole



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 289,22

13

According to [general procedure A](#), using 11 (1.34 g, 4.71 mmol) and thioisobutyramide (583 mg, 1.2 equiv), CaCO<sub>3</sub> (471 mg, 1 equiv) in EtOH (18 mL), refluxed for 6 h. Standard treatment (see [general procedure A](#)), and purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 8/2) afforded 13 (1.25 g, 92 %).

**Aspect:** pale brown needles.

**mp** = 78–80 °C (Et<sub>2</sub>O).

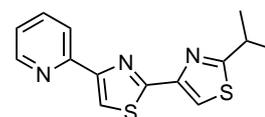
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.88 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 3.53 (sep, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 1.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 179.1 (C), 164.0 (C), 147.6 (C), 126.0 (C), 117.3 (CH), 115.8 (CH), 33.4 (CH), 23.2 (CH<sub>3</sub>).

IR (neat): 3123, 2979, 2960, 2920, 1530, 1488, 1460, 1448, 1311, 1292, 1249, 1118, 1140, 1083 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI+): calcd for C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> 288.9463, found 288.9467.

## 2'-isopropyl-4-(pyridin-2-yl)-2,4'-bithiazole



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 287,40

15a

According to [general procedure B](#), using 13 (72 mg, 0.25 mmol), 2-chloropyridine (20 μL, 1 equiv). Standard treatment (see [general procedure B](#)), and purification by flash column chromatography (PE/EtOAc, 8/2) afforded 15a (58 mg, 96 %).

**Aspect:** colorless solid.

**mp** = 113–114 °C (PE/EtOAc)

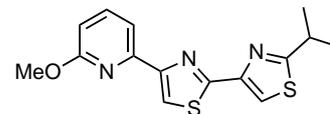
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.61 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 8.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.76 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.23–7.18 (m, 1 H), 3.37 (sep, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 1.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 6 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 178.8 (C), 163.1 (C), 156.2 (C), 152.7 (C), 149.5 (CH), 148.8 (CH),

321. Tamura, Y.; Kawasaki, T.; Adachi, M.; Kita, Y. *Synthesis* 1979, 887–889.

137.0 (CH), 128.8 (CH), 121.3 (CH), 117.6 (CH), 114.9 (CH), 33.4 (CH), 23.2 (CH<sub>3</sub>).  
 IR (neat): 3118, 3087, 2960, 2925, 2868, 1588, 1570, 1489, 1464, 1422, 1178, 1030 cm<sup>-1</sup>.  
 HRMS (ESI+): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> 288.0624, found 288.0622.

### 2'-isopropyl-4-(6-methoxypyridin-2-yl)-2,4'-bithiazole



15b

Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>  
 Molecular Weight: 317,43

According to [general procedure B](#), using **13** (72 mg, 0.25 mmol), 2-bromo-6-methoxypyridine (26 μL, 1 equiv). Standard treatment (see [general procedure B](#)), and purification by flash column chromatography (PE/EtOAc, 95/5) afforded **15b** (53 mg, 80 %).

**Aspect:** colorless solid.

**mp** = 90–91 °C (PE/EtOAc)

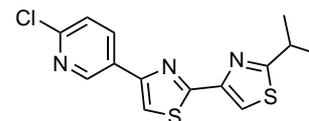
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.07 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.81 (dd, *J* = 7.5, 0.6 Hz, 1 H), 7.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.69 (dd, *J* = 7.5, 0.6 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.39 (sep, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 1.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 178.8, 163.7, 162.9, 156.3, 150.0, 148.8, 139.5, 117.4, 114.9, 113.8, 110.3, 53.3, 33.5, 23.3.

IR (neat): 3118, 2943, 2869, 2852, 1605, 1593, 1577, 1492, 1461, 1409, 1316, 1299, 1258, 1180, 1027 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI+): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub><sup>+</sup> 318.0729, found 318.0734.

### 4-(6-chloropyridin-3-yl)-2'-isopropyl-2,4'-bithiazole



15c

Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>S<sub>2</sub>  
 Molecular Weight: 321,85

According to [general procedure B](#), using **13** (72 mg, 0.25 mmol), 2-chloro-5-iodopyridine (50 mg, 1 equiv). Standard treatment (see [general procedure B](#)), and purification by flash column chromatography (PE/EtOAc, 9/1) afforded **15c** (32 mg, 48 %).

**Aspect:** colorless solid.

**mp** = 157–158 °C (PE/EtOAc)

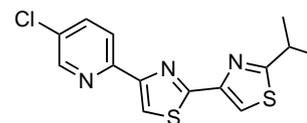
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.95 (dd, *J* = 2.5, 0.8 Hz, 1 H), 8.23 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.40 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1 H), 3.39 (sep, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 1.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 179.1, 163.9, 151.9, 150.7, 148.4, 147.6, 136.6, 129.5, 124.4, 115.5, 115.0, 33.5, 23.3.

IR (neat): 3113, 3081, 3040, 2958, 1566, 1534, 1487, 1450, 1377, 1308, 1277, 1176, 1101 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI+): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>3</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> 322.0234, found 322.0237.

#### 4-(5-chloropyridin-2-yl)-2'-isopropyl-2,4'-bithiazole

**15d**

Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>S<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 321,85

According to [general procedure B](#), using **13** (72 mg, 0.25 mmol), 2,5-dichloropyridine (31 mg, 1 equiv). Standard treatment (see [general procedure B](#)), and purification by flash column chromatography (PE/EtOAc, 9/1) afforded **15d** (29 mg, 43 %).

**Aspect:** colorless solid.

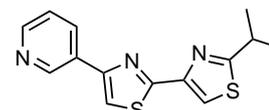
**mp** = 155–156 °C (PE/EtOAc)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.56 (dd, *J* = 2.5, 0.8 Hz, 1 H), 8.16 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.75 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1 H), 3.39 (sep, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 1.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 179.0, 163.3, 155.1, 150.9, 148.7, 148.4, 136.7, 131.0, 122.0, 118.0, 115.1, 33.5, 23.3.

IR (neat): 3123, 2969, 2865, 1581, 1539, 1491, 1455, 1369, 1306, 1172, 1105, 1011 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>3</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> 322.0234, found 322.0238.

**15e**

Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 287,40

#### 2'-isopropyl-4-(pyridin-3-yl)-2,4'-bithiazole

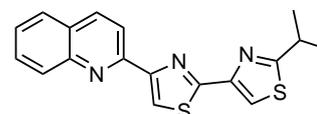
According to [general procedure B](#), using **13** (72 mg, 0.25 mmol), 3-bromopyridine (20 μL, 1 equiv). Standard treatment (see [general procedure B](#)), and purification by flash column chromatography (PE/EtOAc, 9/1) afforded **15e** (33 mg, 55 %).

**Aspect:** colorless amorphous solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.19 (dd, *J* = 2.3, 0.9 Hz, 1 H), 8.59 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1 H), 8.28 (ddd, *J* = 7.9, 2.3, 1.6 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.39 (ddd, *J* = 7.9, 4.8, 0.9 Hz, 1 H), 3.39 (sep, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 1.46 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 179.0, 163.7, 153.1, 148.9, 148.6, 147.7, 134.1, 130.6, 123.8, 115.3, 114.7, 33.5, 23.3.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> 288.0624, found 288.0623.

**15f**

Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 337,46

#### 2'-isopropyl-4-(quinolin-2-yl)-2,4'-bithiazole

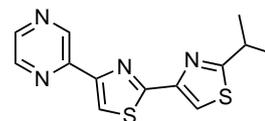
According to [general procedure B](#), using **13** (72 mg, 0.25 mmol), 2-chloroquinoline (35 mg, 1 equiv). Standard treatment (see [general procedure B](#)), and purification by flash column chromatography (PE/EtOAc, 9/1) afforded **15f** (64 mg, 90 %).

**Aspect:** colorless amorphous solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.83–7.81 (m, 1 H), 7.72 (ddd, *J* = 6.9, 6.9, 1.2 Hz, 1 H), 7.52 (ddd, *J* = 6.9, 6.9, 1.2 Hz, 1 H), 3.38 (sep, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 1.46 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H).

IR (neat): 3114, 2989, 2964, 2882, 1618, 1593, 1560, 1516, 1489, 1420, 1311, 1175, 1136 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> 338.0780, found 338.0774.

**2'-isopropyl-4-(pyrazin-2-yl)-2,4'-bithiazole****15g**

Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 288,39

According to [general procedure B](#), using **13** (72 mg, 0.25 mmol), 2-chloropyrazine (19  $\mu$ L, 1 equiv). Standard treatment (see [general procedure B](#)), and purification by flash column chromatography (PE/EtOAc, 7/3) afforded **15g** (43 mg, 72 %).

**Aspect:** colorless solid.

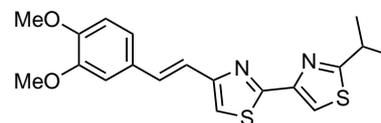
**mp** = 83–84 °C (dec.) (PE/EtOAc)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.45 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H), 8.58 (dd,  $J$  = 2.5, 1.5 Hz, 1 H), 8.53 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 3.40 (sep,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H), 1.46 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 179.1, 163.9, 153.5, 148.5, 148.2, 144.1, 143.7, 143.2, 119.4, 115.5, 33.5, 23.3.

IR (neat): 3129, 3115, 2971, 2920, 2852, 1679, 1602, 1533, 1495, 1383, 1311, 1144, 1066 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> 289.0576, found 289.0572.

**15h**

Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 372,50

**(E)-4-(3,4-dimethoxystyryl)-2'-isopropyl-2,4'-bithiazole**

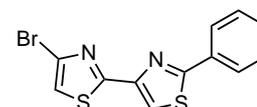
According to [general procedure B](#), using **13** (72 mg, 0.25 mmol), (*E*)-4-(2-bromovinyl)-1,2-dimethoxybenzene (51 mg, 1 equiv). Standard treatment (see [general procedure B](#)), and purification by flash column chromatography (PE/EtOAc, 8/2) afforded **15h** (40 mg, 52 %).

**Aspect:** colorless amorphous solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.90 (s, 1 H), 7.46 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.08–7.06 (m, 2 H), 7.00 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1 H), 6.85 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 3.41–3.32 (m, 1 H), 1.43 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 178.8 (C), 162.9 (C), 155.2 (C), 149.1 (C), 148.7 (C), 143.6 (C), 131.3 (CH), 130.2 (C), 120.2 (CH), 119.7 (CH), 115.0 (CH), 115.0 (CH), 111.2 (CH), 108.9 (CH), 56.0 (CH<sub>3</sub>), 55.9 (CH<sub>3</sub>), 33.4 (CH), 24.9 (CH<sub>3</sub>), 23.2 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> 373.1039, found 373.1044.

**17**

Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 323,23

**4-bromo-2'-phenyl-2,4'-bithiazole**

According to [general procedure A](#), using **11** (415 mg, 1.46 mmol) and thiobenzamide (220 mg, 1.2 equiv), CaCO<sub>3</sub> (146 mg, 1 equiv) in EtOH (6 mL), refluxed for 6 h. Standard treatment (see [general procedure A](#)), and purification by flash column chromatography (PE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 9/1 to 6/4) afforded **17** (390 mg, 83 %).

**Aspect:** colorless solid.

**mp** = 196–197 °C (PE/Et<sub>2</sub>O).

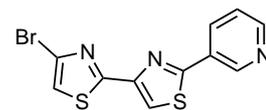
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.07–7.93 (m, 3 H), 7.54–7.41 (m, 3 H), 7.27 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 169.0, 163.8, 149.0, 132.9, 130.8, 129.2, 126.8, 126.1, 117.7, 116.7

IR (neat): 3126, 3111, 1474, 1451, 1298, 1253, 1184, 1179, 1087 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>2</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> 322.9307, found 322.9305.

#### 4-bromo-2'-(pyridin-3-yl)-2,4'-bithiazole



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>BrN<sub>3</sub>S<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 324,22

18

According to [general procedure A](#), using **11** (415 mg, 1.46 mmol) and thionicotinamide (222 mg, 1.2 equiv), CaCO<sub>3</sub> (146 mg, 1 equiv) in EtOH (6 mL), refluxed for 6 h. Standard treatment (see [general procedure A](#)), and purification by flash column chromatography (PE/EtOAc, 9/1 to 7/3) afforded **18** (306 mg, 65 %).

**Aspect:** colorless solid.

**mp** = 224–225 °C (PE/Et<sub>2</sub>O).

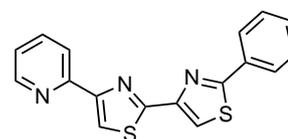
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.22 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 8.70 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1 H), 8.30 (ddd, *J* = 8.0, 2.3, 1.7 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.43 (ddd, *J* = 8.0, 4.8, 0.9 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 165.5, 163.3, 151.5, 149.5, 147.9, 133.9, 128.9, 126.3, 124.0, 118.0, 117.2.

IR (neat): 3127, 3117, 1573, 1465, 1442, 1422, 1308, 1256, 1187, 1083 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>3</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> 323.9259, found 323.9254.

#### 2'-phenyl-4-(pyridin-2-yl)-2,4'-bithiazole



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 321,42

19

According to [general procedure B](#), using **17** (81 mg, 0.25 mmol), 2-chloropyridine (20 μL, 1 equiv). Standard treatment (see [general procedure B](#)), and purification by flash column chromatography (PE/EtOAc, 8/2) afforded **19** (52 mg, 64 %).

**Aspect:** colorless solid.

**mp** = 194–195 °C (Et<sub>2</sub>O).

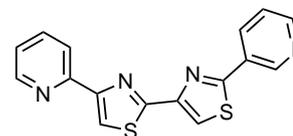
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.65 (ddd, *J* = 4.5, 1.5, 0.6 Hz, 1 H), 8.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.06–8.03 (m, 2 H), 7.81 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.51–7.47 (m, 3 H), 7.28–7.24 (m, 1 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 168.7 (C), 163.0 (C), 156.2 (C), 152.7 (C), 150.3 (C), 149.6 (CH), 137.2 (C), 133.1 (C), 130.7 (CH), 129.2 (CH), 126.8 (CH), 123.0 (CH), 121.4 (CH), 118.1 (CH), 115.9 (CH).

IR (neat): 3113, 3066, 3007, 1588, 1571, 1478, 1465, 1448, 1420, 1186 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> 322.0467, found 322.0461.

#### 4-(pyridin-2-yl)-2'-(pyridin-3-yl)-2,4'-bithiazole



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 322,41

20

According to [general procedure B](#), using **18** (81 mg, 0.25 mmol), 2-chloropyridine (20 μL, 1 equiv). Standard treatment (see [general procedure B](#)), and purification by flash column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc, 9/1) afforded **20** (33 mg, 49 %).

**Aspect:** colorless solid.

**mp** = 224–225 °C (Et<sub>2</sub>O).

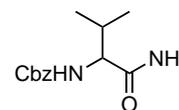
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.25 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.71 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1 H), 8.65 (d,

$J = 4.2$  Hz, 1 H), 8.36 (ddd,  $J = 8.1, 8.1, 1.8$  Hz, 1 H), 8.23 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.82 (ddd,  $J = 7.8, 7.8, 1.8$  Hz, 1 H), 7.45 (dd,  $J = 7.8, 0.6$  Hz, 1 H), 7.30–7.22 (m, 1 H).

IR (neat): 3128, 3121, 1726, 1588, 1570, 1500, 1468, 1413, 1177  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI+): calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{S}_2^+$  323.0420, found 323.0422.

### Benzyl (1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate



22a

Chemical Formula:  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$   
Molecular Weight: 250,29

According to Yu's procedure, DL-valine (4.10 g, 35 mmol) was added to an ice cooled solution ( $0^\circ\text{C}$ ) of NaOH (4.0 g, 2.85 equiv) in  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL), and stirred for 15 min. A solution of benzyl chloroformate (6.5 mL, 1.3 equiv) in dioxane (40 mL) was added dropwise, and the mixture was warmed to room temperature and stirred for 16 h. The reaction mixture was neutralized at  $0^\circ\text{C}$  with a 10 % HCl aq. soln. until pH = 3, and extracted four times with  $\text{Et}_2\text{O}$ . Combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo* to afford crude acid **21a** which was used directly in the next step without further purification.

According to Bagley's procedure,<sup>104</sup> to an ice cooled solution ( $0^\circ\text{C}$ ) of crude acid **21a** in THF were added dropwise  $\text{NEt}_3$  (4.93 mL, 1.01 equiv) and  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  (3.37 mL, 1.01 equiv) and the solution was stirred for 1 h at the same temperature.  $\text{NH}_3$  (35 % aq. soln., 25 mL) was added dropwise, and the resulting mixture was vigorously stirred at room temperature for 1 h.

The crude mixture was filtered over a sintered glass funnel and rinsed with EtOAc and  $\text{H}_2\text{O}$ . The filtrate was extracted three times with EtOAc, the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The combined solids were washed with 10 % citric acid aq. soln., satd.  $\text{NaHCO}_3$ , water and then dried over  $\text{P}_2\text{O}_5$  *in vacuo* to afford **22a** (7.01 g, 80 %).

Aspect: colorless solid.

mp = 185–186  $^\circ\text{C}$  (MeOH).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, MeOD):  $\delta$  (ppm) = 7.42–7.24 (m, 5 H), 5.10 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2 H), 3.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 2.05 (sep,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H).

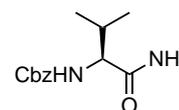
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, MeOD):  $\delta$  (ppm) = 176.9, 158.6, 138.2, 129.5, 129.0, 128.9, 67.7, 61.7, 49.2, 31.8, 19.8, 18.2.

IR (neat): 3373, 3316, 3200, 2962, 2896, 2869, 1681, 1655, 1537, 1422, 1306, 1244, 1040  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI+): calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3^+$  251.1390, found 251.1387.

HPLC: CHIRALPAK<sup>®</sup> IA, Hept/IPA (7/3),  $\lambda = 254$  nm, 1 mL/min.  $t_R = 5.69$  min (S);  $t_R = 8.59$  min (R).

### (S)-benzyl (1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate



22b

Chemical Formula:  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$   
Molecular Weight: 250,29

Prepared according to Nicolaou's procedure.<sup>141</sup>

To a solution of commercially available Z-Val-OH (10 g, 39.8 mmol) in THF (190 mL) at  $0^\circ\text{C}$  were consecutively added DCC (9.86 g, 1.2 equiv) and HOSu (5.50 g, 1.2 equiv), and the solution was stirred for 14 h at room temperature. Dicyclohexylurea was removed by filtration through a short pad of Celite<sup>®</sup>, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude succinate was dissolved in EtOAc (170 mL) at room temperature, a 25 %  $\text{NH}_3$  aq. soln. (85 mL) was added dropwise and the resulting mixture was vigorously stirred for 4 h.

Extraction, as described above for racemic amide, afforded **22b** (9.87 g, 99 %).

Aspect: colorless solid.

mp = 185–186  $^\circ\text{C}$  (MeOH).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.40–7.28 (m, 5 H), 5.10 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2 H), 3.95 (d,  $J = 6.8$  Hz,

1 H), 2.05 (sep,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H).

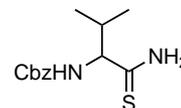
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, MeOD):  $\delta$  (ppm) = 176.9, 158.6, 138.2, 129.5, 129.0, 128.9, 67.7, 61.7, 49.2, 31.8, 19.8, 18.2.

HPLC: CHIRALPAK® IA, Hept/IPA (7/3),  $\lambda = 254$  nm, 1 mL/min.  $t_{\text{R}}$  (major) = 5.48 min (S).

*e.e.*: >99 %.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.96$  (0.51, MeOH).

### Benzyl (1-amino-3-methyl-1-thioxobutan-2-yl)carbamate



**23a**

Chemical Formula:  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$   
Molecular Weight: 266,36

A solution of amide **22a** (1 g, 4 mmol) and Lawesson's reagent (971 mg, 0.6 equiv) in DME (8 mL, 0.5 M) was stirred at 90 °C for 1 h. After cooling to room temperature, EtOAc and satd. aq.  $\text{NaHCO}_3$  were added and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 7/3) afforded **23a** (913 mg, 86 %).

Aspect: colorless solid.

mp = 125–126 °C ( $\text{Et}_2\text{O}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.90 (br s, 1 H, NH), 7.56 (br s, 1 H, NH), 7.42–7.28 (m, 5 H), 5.62 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 4.26 (app. t,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 2.13 (sep,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6 H)

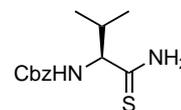
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 208.8, 156.6, 136.2, 128.7, 128.4, 127.9, 67.4, 65.7, 33.5, 19.7, 18.2.

IR (neat): 3277, 3147, 2969, 1686, 1655, 1522, 1456, 1269, 1239, 1090  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI+): calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}^+$  267.1162, found 267.1160.

HPLC: CHIRALPAK® IA, Hept/IPA (8/2),  $\lambda = 254$  nm, 1 mL/min.  $t_{\text{R}} = 6.14$  min (S);  $t_{\text{R}} = 6.97$  min (R).

### (S)-benzyl (1-amino-3-methyl-1-thioxobutan-2-yl)carbamate



**23b**

Chemical Formula:  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$   
Molecular Weight: 266,36

A solution of amide **22b** (2.50 g, 0 mmol) and Lawesson's reagent (2.43 g, 0.6 equiv) in DME (37 mL, 0.27 M) was stirred at room temperature until completion of starting material, typically 4 to 7 days. EtOAc and satd. aq.  $\text{NaHCO}_3$  were added and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 8/2 to 7/3) afforded **23b** (1.716 g, 64 %). Recrystallisation from  $\text{Et}_2\text{O}$  yielded enantiomerically pure **23b** (1.126 mg + 294 mg, 53 %).

Aspect: colorless solid.

mp = 114–115 °C ( $\text{Et}_2\text{O}$ ).

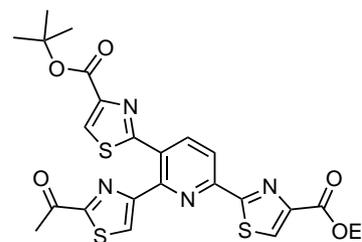
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.92 (br s, 1 H), 7.55 (br s, 1 H), 7.40–7.31 (m, 5 H), 5.62 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 4.26 (app. t,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 2.13 (sep,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6 H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 208.8, 156.6, 136.2, 128.7, 128.4, 127.9, 67.4, 65.7, 33.5, 19.7, 18.2.

HPLC: CHIRALPAK® IA, Hept/IPA (8/2),  $\lambda = 254$  nm, 1 mL/min.  $t_{\text{R}}$  (major) = 6.15 min (S).

*e.e.*: >99 %.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.4$  (1.19,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**2,3,6-trithiazolylpyridine**

Chemical Formula: C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 542,6503

25

According to [general procedure C](#), using 4-bromo-2-acetylthiazole **10** (26 mg, 1.2 equiv), bis(pinacolato)-diboron (32 mg, 1.2 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.2 mg, 5 mol%), Cy-JohnPhos (7.3 mg, 20 mol%) and KOAc (25 mg, 2.4 equiv). After 60 minutes, 6-chloro-3,5-bisthiazolylpyridine **8a** (47 mg, 1 equiv) was added, followed by K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (111 mg, 5 equiv), degassed dioxane (110 μL) and water (110 μL) as described in [general procedure C](#). Extraction followed by purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 6/4) afforded **25** (47 mg, 82 %).

**Aspect:** colorless solid.

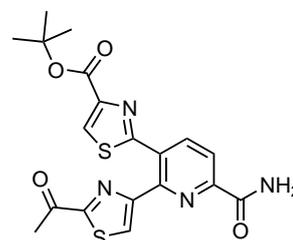
**mp** = 180–181 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 4.48 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 1.60 (s, 9 H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 191.6, 168.7, 166.1, 165.2, 161.5, 160.4, 155.0, 151.0, 150.1, 148.9, 148.8, 140.7, 130.3, 129.3, 128.5, 128.2, 119.5, 82.5, 61.9, 28.3, 25.9, 14.5.

IR (KBr): 3114, 2960, 2927, 1728, 1572, 1456 cm<sup>-1</sup>.

Elemental analysis: Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>3</sub>: 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.

**5,6-bisthiazolylpicolinamide**

Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 430,5006

26

According to [general procedure C](#), using 4-bromo-2-acetylthiazole **10** (52 mg, 1.2 equiv), bis(pinacolato)di-boron (64 mg, 1.2 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.4 mg, 5 mol%), Cy-JohnPhos (14.6 mg, 20 mol%) and KOAc (50 mg, 2.4 equiv). After 60 minutes, 6-chloro-5-thiazolylpicolinamide **6** (36 mg, 1 equiv) was added, followed by K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (223 mg, 5 equiv) and degassed dioxane (210 μL) and water (210 μL) as described in [general procedure C](#).

Extraction followed by purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 4/6) afforded **26** (89 mg, 99 %).

**Aspect:** colorless solid.

**mp** = 227–228 °C (dec.) (EtOAc).

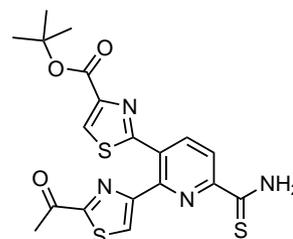
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.33 (s, 2 H), 8.32 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.83 (br s, 1 H, NH), 6.06 (br s, 1 H, NH), 2.40 (s, 3 H), 1.58 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 191.5, 166.3, 165.7, 164.7, 160.4, 154.8, 150.0, 149.4, 149.1, 140.9, 131.0, 128.4, 128.1, 122.0, 82.6, 28.3, 25.9.

IR (neat): 3440, 3191, 2924, 1716, 1689, 1559, 1477, 1457, 1394, 1366, 1344, 1235, 1158 cm<sup>-1</sup>.

Elemental analysis: Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 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.

### 5,6-bisthiazolylthiopicolinamide



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 446,5662

27

Picolinamide **26** (136 mg, 0.316 mmol) and Lawesson's reagent (77 mg, 0.6 equiv) were weighed in a rounded bottom flask and flushed with N<sub>2</sub>. Toluene (1.2 mL) was added, and the reaction mixture was stirred in a pre-heated oil bath at 110 °C until completion of the starting material (typically 10 to 15 min). Water (1 mL) was then added, and the resulting solution was refluxed for 5 minutes.

After cooling, this solution was diluted with satd. aq. NaHCO<sub>3</sub> and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified in less than 10 minutes over a short pad of SiO<sub>2</sub> (7 cm) using CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (95/5) as eluant, yielding the pure thioamide **27** (102 mg, 72 %).

**Aspect:** colorless solid.

**mp** = 188–189 °C (dec.) (PE/EtOAc).

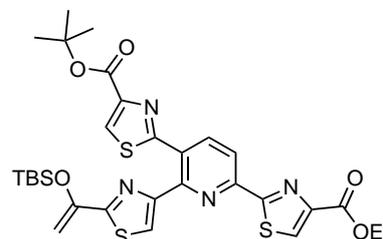
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.43 (br s, 1 H, NH), 8.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.97 (br s, 1 H, NH), 2.40 (s, 3 H), 1.59 (s, 9 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 194.2, 191.5, 166.2, 164.7, 160.4, 154.6, 150.5, 149.0, 148.2, 140.3, 130.5, 128.5, 128.3, 124.5, 82.6, 28.3, 25.9.

IR (neat): 3327, 3085, 2979, 1714, 1693, 1608, 1580, 1480, 1461, 1370, 1250, 1228, 1153 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI+): calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub><sup>+</sup> 446.0541, found 446.0547.

### 2,3,6-trithiazolypyridine enol ether



Chemical Formula: C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>3</sub>Si  
Molecular Weight: 656,9111

28

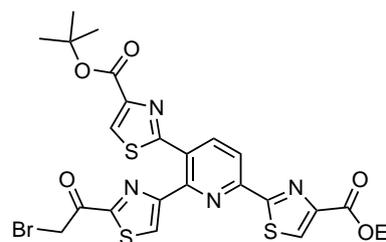
2,3,6-trithiazolypyridine **25** (20 mg, 36.9 μmol) was weighed in a flask, then cooled with an ice bath (0 °C) and flushed with N<sub>2</sub>. Distilled CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 μL) was added, followed by TBDMSOTf (19 μL, 2.2 equiv) and NEt<sub>3</sub> (17 μL, 3.2 equiv), and the resulting solution was stirred at the same temperature for 1 h until completion of the starting material.

Water was added to the reaction mixture, then extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 7/3) afforded **28** (12 mg, 51 %), which was used directly in the next step due to its low bench-stability.

**Aspect:** colorless amorphous solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.39 (s, 2 H), 8.30 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 5.12 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 4.47 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 4.38 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 1.61 (s, 9 H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.02 (s, 9 H), 0.25 (s, 6 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 169.2, 167.1, 165.2, 161.6, 160.6, 153.7, 151.1, 150.6, 149.4, 148.7, 148.5, 140.3, 130.3, 129.6, 128.5, 121.8, 119.2, 92.3, 82.2, 61.8, 28.3, 25.8, 18.3, 14.5, -4.63.

**2,3,6-trithiazolylpyridine bromoketone**

Chemical Formula:  $C_{24}H_{21}BrN_4O_5S_3$   
Molecular Weight: 621,5463

**29**

2,3,6-trithiazolylpyridine enol ether **28** (28 mg, 42.6  $\mu$ mol) and NBS (8 mg, 1 equiv) were weighed in a flask, then cooled with an ice bath (0 °C) and flushed with  $N_2$ . Distilled THF (400  $\mu$ L) was added, and the resulting solution was stirred for 2 h at the same temperature until completion of the starting material. Water was added to the reaction mixture, then extracted three times with  $CH_2Cl_2$ , washed with brine, dried over  $MgSO_4$  and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 6/4) afforded **29** (19 mg, 73 %).

**Aspect:** colorless solid.

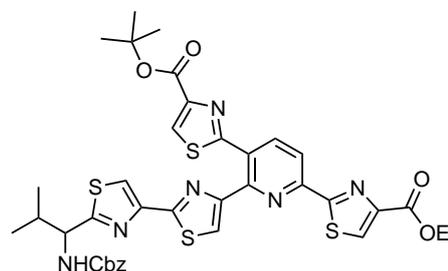
**mp** = 190–191 °C (Et<sub>2</sub>O/EtOAc).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.53 (s, 1 H), 8.43 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.21 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 4.48 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 1.61 (s, 9 H), 1.45 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 184.6, 168.5, 165.1, 162.7, 161.4, 160.3, 155.4, 151.0, 149.6, 149.1, 148.8, 140.9, 130.4, 129.6, 129.2, 128.3, 119.6, 82.6, 61.9, 30.4, 28.3, 14.5.

IR (KBr): 3099, 2977, 2931, 1707  $cm^{-1}$ .

Elemental analysis: Anal. Calcd for  $C_{24}H_{21}BrN_4O_5S_3$ : 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.

**Amythiamicin's core**

Chemical Formula:  $C_{37}H_{36}N_6O_6S_4$   
Molecular Weight: 788,9783

**31a**

Prepared according to Bagley's procedure.<sup>104</sup>

Bromo ketone **29** (30 mg, 1 equiv),  $KHCO_3$  (39 mg, 8 equiv) and thioamide **23a** (17 mg, 1.5 equiv) were weighed in a reaction vial. The vial was capped, flushed with  $N_2$ , and placed in a cooling bath at -18 °C. DME (120  $\mu$ L, 0.42 M) was added and the mixture was stirred until completion of the starting material (4 to 24 h). The raspberry-red solution is filtered through a short pad of Celite®, washed with Et<sub>2</sub>O and EtOAc, and concentrated *in vacuo* below 30 °C to avoid spontaneous dehydration of the hydroxythiazoline. The hydroxythiazoline was then transferred in a reaction vial, dissolved in DME (120  $\mu$ L, 0.42 M) and cooled to -18 °C. A pre-mixed solution of TFAA (27  $\mu$ L, 4 equiv) and 2,6-lutidine (50  $\mu$ L, 9 equiv) in DME (50  $\mu$ L) was added dropwise to the raspberry-red hydroxythiazoline solution at -18 °C, and stirred for 30 min. During the addition, a color change was observed from raspberry-red to dark yellow.

The mixture was diluted with  $CH_2Cl_2$  and  $H_2O$ , and extracted three times with  $CH_2Cl_2$ . The combined organic layers were washed with brine, dried over  $MgSO_4$  and concentrated *in vacuo*. Purification by flash

column chromatography (PE/EtOAc 65/35) afforded racemic amythiamicin's core **31a** (15 mg, 39 %).

*Second procedure:*

According to [general procedure C](#), using 4-bromo-2,4'-bisthiazole **32a** (56 mg, 1.2 equiv), bis(pinacolato)-diboron (32 mg, 1.2 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.2 mg, 5 mol%), Cy-JohnPhos (7.3 mg, 20 mol%) and KOAc (25 mg, 2.4 equiv). After 60 minutes, 6-chloro-3,5-bisthiazolylpyridine **8a** (47 mg, 1 equiv) was added, followed by K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (111 mg, 5 equiv) and degassed dioxane (110 μL) and water (110 μL) as described in [general procedure C](#).

Extraction followed by purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 8/2 to 7/3) afforded **31a** (58 mg, 70 %).

**Aspect:** colorless amorphous solid.

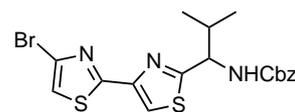
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.41 (s, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.37 (m, 5 H), 5.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 5.00–4.95 (m, 1 H), 4.47 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.42–2.34 (m, 1 H), 1.59 (s, 9 H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 171.9, 169.1, 165.2, 162.2, 161.5, 160.6, 156.2, 153.7, 150.9, 150.7, 149.2, 148.7, 148.6, 140.3, 136.2, 130.3, 129.5, 128.8, 128.5, 128.4, 122.0, 119.3, 115.8, 82.4, 67.4, 61.8, 58.5, 33.7, 29.8, 28.3, 19.4, 17.6, 14.5.

IR (neat): 3286, 3109, 2966, 2926, 2870, 2850, 1709, 1688, 1583, 1453, 1368, 1334, 1228, 1209, 1155, 1096, 1020 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>4</sub><sup>+</sup> 789.1652, found 789.1647.

**Benzyl (1-(4-bromo-[2,4'-bisthiazol]-2'-yl)-2-methylpropyl)-carbamate**



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 452,39

**32a**

According to [general procedure A](#), using **11** (86 mg, 0.30 mmol) and racemic thioamide **23a** (80 mg, 1 equiv), CaCO<sub>3</sub> (30 mg, 1 equiv) in EtOH (1.15 mL), refluxed for 6 h. Standard treatment (see [general procedure A](#)), and purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 8/2) afforded **32a** (131 mg, 96 %).

**Aspect:** colorless solid.

mp = 94–95 °C (Pentane/Et<sub>2</sub>O).

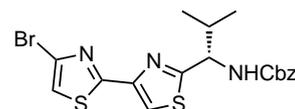
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.92 (s, 1 H), 7.37 (m, 5 H), 7.22 (s, 1 H), 5.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.98 (dd, *J* = 9, 5.7 Hz, 1 H), 2.38 (sep, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 172.2 (C), 163.5 (C), 156.1 (C), 148.3 (C), 136.2 (C), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 126.04 (C), 117.6 (CH), 116.4 (CH), 67.4 (CH<sub>2</sub>), 56.4 (CH), 33.6 (CH), 19.3 (CH<sub>3</sub>), 17.6 (CH<sub>3</sub>).

IR (neat): 3316, 3115, 3090, 2978, 2937, 2871, 1720, 1693, 1517, 1452, 1318, 1297, 1237, 1100 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> 452.0097, found 452.0095.

HPLC: CHIRALPAK<sup>®</sup> IC, Hept/IPA (9/1), λ = 254 nm, 1 mL/min. t<sub>R</sub> = 8.99 min (R); t<sub>R</sub> = 9.76 min (S).

**(S)-Benzyl (1-(4-bromo-[2,4'-bithiazol]-2'-yl)-2-methylpropyl)carbamate**

Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 452,39

**32b**

According to [general procedure A](#), using **11** (86 mg, 0.30 mmol) and enantiopure thioamide **23b** (80 mg, 1 equiv), CaCO<sub>3</sub> (30 mg, 1 equiv) in EtOH (1.15 mL), refluxed for 6 h. Standard treatment (see [general procedure A](#)), and purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 8/2) afforded **32b** (127 mg, 93 %).

Recrystallisation from Et<sub>2</sub>O/pentane afforded enantiomerically enriched **32b** (102 mg, 75 %).

**Aspect:** colorless solid.

**mp** = 91–92 °C (Pentane/Et<sub>2</sub>O).

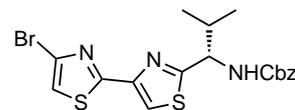
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.92 (s, 1 H), 7.37 (m, 5 H), 7.22 (s, 1 H), 5.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.98 (dd, *J* = 9, 5.7 Hz, 1 H), 2.38 (sep, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 172.2 (C), 163.5 (C), 156.1 (C), 148.3 (C), 136.2 (C), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 126.04 (C), 117.6 (CH), 116.4 (CH), 67.4 (CH<sub>2</sub>), 56.4 (CH), 33.6 (CH), 19.3 (CH<sub>3</sub>), 17.6 (CH<sub>3</sub>).

**HPLC:** CHIRALPAK® IC, Hept/IPA (9/1), λ = 254 nm, 1 mL/min. *t<sub>R</sub>* (minor) = 8.99 min (*R*); *t<sub>R</sub>* (major) = 9.76 min (*S*).

*e.e.*: 95 %.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –35.8 (0.53, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**(S)-Benzyl (1-(4-bromo-[2,4'-bithiazol]-2'-yl)-2-methylpropyl)carbamate**

Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 452,39

**32b**

Prepared according to Bagley's procedure.<sup>104</sup>

A solution of thioamide **23b** (168 mg, 1.5 equiv) and KHCO<sub>3</sub> (337 mg, 8 equiv) in DME (0.5 mL) was stirred at room temperature for 15 min, then cooled to 0 °C. A solution of bromoketone **11** (120 mg, 0.42 mmol, 1 equiv) in DME (0.5 mL) was added dropwise, and the resulting solution was stirred for 23 h at 0 °C. The crude raspberry-red solution was then filtered through a short pad of Celite®, washed with EtOAc and Et<sub>2</sub>O. Concentration *in vacuo*, below 30 °C, afforded the crude hydroxythiazoline, which was directly used in the next step without any further purification.

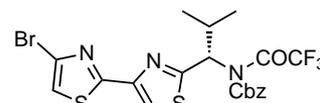
The hydroxythiazoline was dissolved in DME (1 mL) and cooled to –20 °C. A solution of TFAA (234 μL, 4 equiv) and 2,6-lutidine (416 μL, 8.5 equiv) was added dropwise at the same temperature, and stirred for 4 h. During the addition, a color change was observed from raspberry-red to dark yellow. The crude mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and satd. aq. NH<sub>4</sub>Cl, and extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with satd. aq. NaHCO<sub>3</sub>, brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 8/2) afforded a mixture of **32b** and **32c** (151 mg, ratio **32b**/**32c** = 1.56/1 determined by <sup>1</sup>H NMR, 68 % estimated yield).

**Aspect:** pale brown needles.

**mp** = 90–95 °C (PE/Et<sub>2</sub>O)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, major): δ (ppm) = 7.92 (s, 1 H), 7.37 (m, 5 H), 7.23 (s, 1 H), 5.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 4.98 (dd, *J* = 9.0, 5.4 Hz, 1 H), 2.44–2.34 (m, 1 H), 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H).

**(S)-Benzyl (1-(4-bromo-[2,4'-bithiazol]-2'-yl)-2-methylpropyl)(2,2,2-trifluoroacetyl)carbamate**



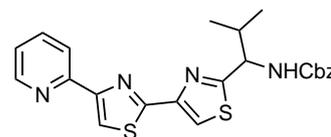
**32c**

Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 548,40

Minor isomer of the previous reported procedure.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, **minor**): δ (ppm) = 7.92 (s, 1 H), 7.37 (m, 5 H), 7.23 (s, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 4.76 (dd, *J* = 9.3, 6.6 Hz, 1 H), 2.10–1.99 (m, 1 H), 1.08 (dd, *J* = 6.6, 5.1 Hz, 6 H).

**Benzyl (2-methyl-1-(4-(pyridin-2-yl)-[2,4'-bithiazol]-2'-yl)-propyl)carbamate**



**35a**

Chemical Formula: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 450,58

According to [general procedure C](#), using 4-bromo-2,4'-bisthiazole **32a** (56 mg, 1.2 equiv), bis(pinacolato)-diboron (32 mg, 1.2 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.2 mg, 5 mol%), Cy-JohnPhos (7.3 mg, 20 mol%) and KOAc (25 mg, 2.4 equiv). After 60 minutes, 2-chloropyridine (11 μL, 1 equiv) was added, followed by K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (111 mg, 5 equiv) and degassed dioxane (110 μL) and water (110 μL) as described in [general procedure C](#).

The crude product was purified after treatment by flash column chromatography (PE/EtOAc 8/2), and afforded **35a** (43 mg, 91 %).

**Aspect:** colorless solid.

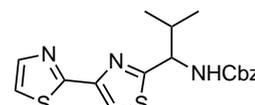
**mp** = 79–80 °C (dec.) (Et<sub>2</sub>O).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.64 (dd, *J* = 4.8, 0.6 Hz, 1 H), 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.80 (ddd, *J* = 7.8, 1.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.37–7.23 (m, 6 H), 5.60 (app. d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 5.03–4.98 (m, 1 H), 2.42 (m, 1 H), 0.99 (dd, *J* = 15.6, 6.9 Hz, 6 H)

IR (**neat**): 3311, 3118, 2961, 2871, 1699, 1587, 1497, 1454, 1418, 1231, 1091 cm<sup>-1</sup>.

HPLC: CHIRALPAK® IA, Hept/IPA (8/2), λ = 254 nm, 1 mL/min. t<sub>R</sub> = 9.99 min (*R*); t<sub>R</sub> = 12.12 min (*S*).

**Benzyl (1-([2,4'-bithiazol]-2'-yl)-2-methylpropyl)carbamate**



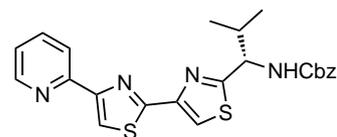
**36a**

Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 373,49

Obtained as a byproduct in the aforementioned procedure.

**Aspect:** colorless solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.86 (s, 1 H), 7.84 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.35–7.27 (m, 6 H), 5.58 (app. d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 5.01–4.97 (m, 1 H), 2.44–2.35 (m, 1 H), 0.98 (dd, *J* = 15.0, 6.9 Hz, 6 H).

**(S)-Benzyl (2-methyl-1-(4-(pyridin-2-yl)-[2,4'-bithiazol]-2'-yl)propyl)carbamate**

Chemical Formula: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 450,58

**37a**

According to [general procedure C](#), using 4-bromo-2,4'-bisthiazole **32b** (56 mg, 1.2 equiv, *e.e.* = 95 %), bis-(pinacolato)diboron (32 mg, 1.2 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.2 mg, 5 mol%), Cy-JohnPhos (7.3 mg, 20 mol%) and KOAc (25 mg, 2.4 equiv). After 60 minutes, 2-chloropyridine (11 μL, 1 equiv) was added, followed by K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (111 mg, 5 equiv) and degassed dioxane (110 μL) and water (110 μL) as described in [general procedure C](#).

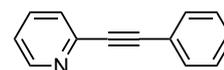
The crude product was purified after treatment by flash column chromatography (PE/EtOAc 8/2), and afforded **37a** (41 mg, 87 %).

**Aspect:** colorless solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.64 (dd, *J* = 4.8, 0.6 Hz, 1 H), 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.80 (ddd, *J* = 7.8, 1.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.37–7.23 (m, 6 H), 5.60 (app. d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 5.03–4.98 (m, 1 H), 2.42 (m, 1 H), 0.99 (dd, *J* = 15.6, 6.9 Hz, 6 H)

HPLC: CHIRALPAK® IA, Hept/IPA (8/2), λ = 254 nm, 1 mL/min. *t<sub>R</sub>* (minor) = 10.21 min (*R*); *t<sub>R</sub>* (major) = 12.12 min (*S*).

*e.e.*: 94 %.

**2-(phenylethynyl)pyridine<sup>322</sup>**

Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N  
Molecular Weight: 179,22

**42**

Pyridine *N*-oxide **40** (24 mg, 0.25 mmol), PyBroP (154 mg, 1.3 equiv) and CuI (10 mg, 20 mol%) were weighed in a sealable tube. The tube was capped with a rubber septum, and flushed with a stream of dry N<sub>2</sub>. Distilled CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) was added, followed by phenylacetylene (35 μL, 1.25 equiv) and DIEA (155 μL, 3.75 equiv), and the resulting solution was stirred 14 h at room temperature.

The crude mixture was partitioned between CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and satd. aq. NaHCO<sub>3</sub>, and extracted twice with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 9/1) afforded **42** (30 mg, 67 %).

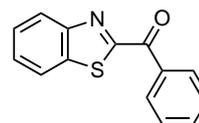
**Aspect:** pale yellow solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 7.68 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.62–7.58 (m, 2 H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.37–7.35 (m, 3 H), 7.24–7.28 (m, 1 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 145.3, 143.4, 135.9, 132.0, 128.8, 128.3, 127.1, 122.6, 122.3, 89.1, 88.6.

322. Moon, J.; Jang, M.; Lee, S. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 1403–1406.

### Benzothiazol-2-yl-(phenyl)methanone<sup>323</sup>

**47a**

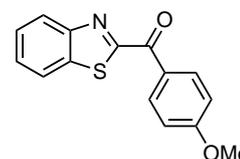
Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NOS  
Molecular Weight: 239,29

According to [general procedure D](#), using benzothiazole (110  $\mu$ L, 1 mmol), benzoyl chloride (230  $\mu$ L, 2 equiv), NEt<sub>3</sub> (420  $\mu$ L, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 96/4) afforded **47a** (197 mg, 82 %).

**Aspect:** colorless solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.56–8.55 (m, 2 H), 8.26–8.23 (m, 1 H), 8.03–7.99 (m, 1 H), 7.70–7.64 (m, 1 H), 7.61–7.51 (m, 4 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 185.4 (C), 167.2 (C), 154.0 (C), 137.1 (C), 135.1 (C), 134.0 (CH), 131.4 (CH), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 127.0 (CH), 125.8 (CH), 122.3 (CH).

**47b**

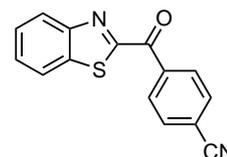
Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S  
Molecular Weight: 269,32

According to [general procedure D](#), using benzothiazole (110  $\mu$ L, 1 mmol) and 4-methoxybenzoyl chloride (270  $\mu$ L, 2 mmol), NEt<sub>3</sub> (420  $\mu$ L, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 9/1) afforded **47b** (175 mg, 64 %).

**Aspect:** colorless solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.65 (app. d,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H), 8.24–8.21 (m, 1 H), 8.02–7.98 (m, 1 H), 7.60–7.49 (m, 2 H), 7.04 (app. d,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 183.5 (C), 168.0 (C), 164.5 (C), 154.0 (C), 137.0 (C), 134.0 (CH), 127.9 (C), 127.5 (CH), 126.9 (CH), 125.6 (CH), 122.2 (CH), 114.0 (CH), 55.7 (CH<sub>3</sub>).

**47c**

Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS  
Molecular Weight: 264,30

### 4-(benzothiazole-2-carbonyl)benzonitrile<sup>319</sup>

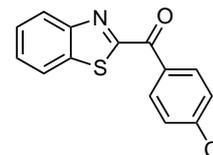
According to [general procedure D](#), using benzothiazole (110  $\mu$ L, 1 mmol) and 4-cyanobenzoyl chloride (331 mg, 2 mmol), NEt<sub>3</sub> (420  $\mu$ L, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 8/2) afforded **47c** (174 mg, 66 %).

**Aspect:** colorless solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.67 (app. d,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H), 8.26–8.23 (m, 1 H), 8.05–8.02 (m, 1 H), 7.86 (app. d,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H), 7.65–7.56 (m, 2 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 184.1 (C), 166.1 (C), 153.9 (C), 138.3 (C), 137.3 (C), 132.3 (CH), 131.7 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (CH), 126.0 (CH), 122.4 (CH), 118.2 (C), 117.0 (C).

323. Boga, C.; Stengel, R.; Abdayem, R., *et al.* *J. Org. Chem.* 2004, 69, 8903–8909.

**Benzothiazol-2-yl-(4-chlorophenyl)methanone**<sup>323</sup>**47d**

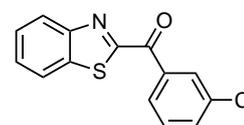
Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>ClNOS  
Molecular Weight: 273,74

According to [general procedure D](#), using benzothiazole (110  $\mu$ L, 1 mmol) and 4-chlorobenzoyl chloride (256  $\mu$ L, 2 mmol), NEt<sub>3</sub> (420  $\mu$ L, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 95/5) afforded 47d (178 mg, 65 %).

**Aspect:** colorless solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.53 (app. d,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H), 8.22–8.19 (m, 1 H), 7.99–7.96 (m, 1 H), 7.54 (app. qd,  $J$  = 7.2, 1.5 Hz, 2 H), 7.50 (app. d,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 184.1 (C), 166.9 (C), 153.9 (C), 140.7 (C), 137.1 (C), 133.3 (C), 132.8 (CH), 129.0 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 125.9 (CH), 122.3 (CH).

**47f**

Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>ClNOS  
Molecular Weight: 273,74

According to [general procedure D](#), using benzothiazole (110  $\mu$ L, 1 mmol) and 3-chlorobenzoyl chloride (256  $\mu$ L, 2 mmol), NEt<sub>3</sub> (420  $\mu$ L, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 96/4) afforded 47f (207 mg, 76 %).

**Aspect:** colorless solid.

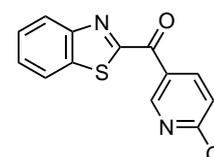
**mp** = 96–97 °C (PE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.55 (t,  $J$  = 2.1 Hz, 1 H), 8.48 (tt,  $J$  = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 8.26–8.23 (m, 1 H), 8.02–7.99 (m, 2 H), 7.65–7.53 (m, 3 H), 7.50 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 184.1 (C), 166.5 (C), 153.9 (C), 137.1 (C), 136.5 (C), 134.8 (C), 133.9 (CH), 131.2 (CH), 129.9 (CH), 129.6 (CH), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 126.0 (CH), 122.3 (CH).

IR (neat): 3086, 1651, 1637, 1586, 1564, 1485, 1462, 1423, 1293, 1265, 1132, 1122 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI+): calcd for C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClNOS<sup>+</sup> 274.0093, found 274.0092.

**Benzothiazol-2-yl-(6-chloropyridin-3-yl)methanone****47e**

Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>OS  
Molecular Weight: 274,73

According to [general procedure D](#), using benzothiazole (110  $\mu$ L, 1 mmol) and 6-chloronicotinoyl chloride (352 mg, 2 mmol), NEt<sub>3</sub> (420  $\mu$ L, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 96/4) afforded 47e (159 mg, 58 %).

**Aspect:** colorless solid.

**mp** = 120–121 °C (PE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

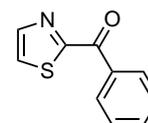
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.62 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1 H), 8.81 (dd,  $J$  = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 8.23 (dd,  $J$  = 6.6, 1.8 Hz, 1 H), 8.02 (dd,  $J$  = 6.9, 2.4 Hz, 1 H), 7.64–7.51 (m, 3 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 183.1 (C), 166.0 (C), 156.4 (C), 153.9 (C), 153.0 (CH), 141.0 (CH), 137.2 (C), 129.7 (C), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 126.1 (CH), 124.4 (CH), 122.4 (CH).

IR (neat): 3105, 3060, 3000, 1654, 1642, 1575, 1551, 1459, 1302, 1101 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI+): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub>OS<sup>+</sup> 275.0046, found 275.0038.

### Phenyl(thiazol-2-yl)methanone<sup>309</sup>



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>NOS  
Molecular Weight: 189,23

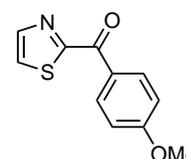
49a

According to [general procedure D](#), using thiazole (71  $\mu$ L, 1 mmol), benzoyl chloride (230  $\mu$ L, 2 equiv), NEt<sub>3</sub> (420  $\mu$ L, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 8/2) afforded **49a** (175 mg, 93 %).

**Aspect:** colorless solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.48–8.44 (m, 2 H), 8.05 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1 H), 7.68 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1 H), 7.59 (tt,  $J$  = 6.3, 1.2 Hz, 1 H), 7.51–7.46 (m, 2 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 184.0 (C), 167.8 (C), 144.8 (CH), 135.1 (C), 133.6 (CH), 131.0 (CH), 128.4 (CH), 126.3 (CH).



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S  
Molecular Weight: 219,26

49b

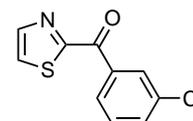
### (4-methoxyphenyl)(thiazol-2-yl)methanone<sup>312</sup>

According to [general procedure D](#), using thiazole (71  $\mu$ L, 1 mmol) and 4-methoxybenzoyl chloride (270  $\mu$ L, 2 mmol), NEt<sub>3</sub> (420  $\mu$ L, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 8/2) afforded **49b** (197 mg, 90 %).

**Aspect:** colorless solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.54 (app. d,  $J$  = 9.1 Hz, 2 H), 8.03 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1 H), 7.65 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1 H), 6.97 (app. d,  $J$  = 9.1 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 182.3 (C), 168.6 (C), 164.1 (C), 144.6 (CH), 133.7 (CH), 127.9 (C), 125.8 (CH), 113.8 (CH), 55.5 (CH<sub>3</sub>).



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>ClNOS  
Molecular Weight: 223,68

49f

### (3-chlorophenyl)(thiazol-2-yl)methanone<sup>324</sup>

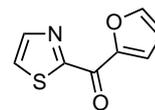
According to [general procedure D](#), using thiazole (71  $\mu$ L, 1 mmol) and 3-chlorobenzoyl chloride (256  $\mu$ L, 2 mmol), NEt<sub>3</sub> (420  $\mu$ L, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 9/1) afforded **49f** (155 mg, 69 %).

**Aspect:** colorless solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.49 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H), 8.38 (ddd,  $J$  = 7.9, 1.2, 1.2 Hz, 1 H), 8.10 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1 H), 7.75 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1 H), 7.60 (ddd,  $J$  = 7.9, 2.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.46 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 182.8 (C), 167.3 (C), 145.2 (CH), 136.7 (C), 134.7 (C), 133.6 (CH), 131.2 (CH), 129.8 (CH), 129.3 (CH), 126.8 (CH).

324. Gemma, S.; Campiani, G.; Butini, S., et al. *J. Med. Chem.* 2008, 51, 1278–1294.

**Furan-2-yl-(thiazol-2-yl)methanone****49h**

Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>S  
Molecular Weight: 179,20

According to [general procedure D](#), using thiazole (71  $\mu$ L, 1 mmol) and 2-furoyl chloride (200  $\mu$ L, 2 mmol), NEt<sub>3</sub> (420  $\mu$ L, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 8/2) afforded **49h** (157 mg, 88 %).

**Aspect:** colorless solid.

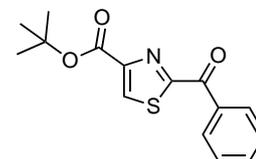
**mp** = 77–78 °C (Et<sub>2</sub>O).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.19 (dd,  $J$  = 3.6, 0.9 Hz, 1 H), 8.05 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1 H), 7.77 (dd,  $J$  = 1.5, 0.6 Hz, 1 H), 7.70 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1 H), 6.63 (dd,  $J$  = 3.6, 1.8 Hz, 1 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 171.2 (C), 166.7 (C), 150.0 (C), 148.7 (CH), 145.0 (CH), 126.1 (CH), 124.4 (CH), 112.9 (CH).

IR (neat): 3138, 3099, 3079, 2923, 1622, 1553, 1487, 1480, 1459, 1400, 1129, 1014 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI+): calcd for C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> 180.0119, found 180.0119.

**tert-butyl 2-benzoylthiazole-4-carboxylate****50**

Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S  
Molecular Weight: 289,35

According to [general procedure D](#), using *tert*-butyl thiazole-4-carboxylate (185 mg, 1 mmol), benzoyl chloride (230  $\mu$ L, 2 equiv), NEt<sub>3</sub> (420  $\mu$ L, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 8/2) afforded **50** (152 mg, 53 %).

**Aspect:** colorless solid.

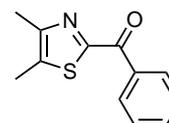
**mp** = 82–83 °C (PE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.62–8.58 (m, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 7.67–7.61 (m, 1 H), 7.55–7.50 (m, 2 H), 1.63 (s, 9 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 183.5 (C), 168.0 (C), 160.0 (C), 150.2 (C), 134.5 (C), 134.1 (CH), 132.6 (CH), 131.5 (CH), 128.7 (CH), 82.7 (C), 28.3 (CH<sub>3</sub>).

IR (neat): 3093, 2990, 2929, 1717, 1651, 1596, 1586, 1470, 1287, 1241, 1102 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI+): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>S<sup>+</sup> 290.0851, found 290.0845.

**(4,5-dimethylthiazol-2-yl)(phenyl)methanone****52**

Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NOS  
Molecular Weight: 217,29

According to [general procedure D](#), using 4,5-dimethylthiazole (106  $\mu$ L, 1 mmol), benzoyl chloride (230  $\mu$ L, 2 equiv), NEt<sub>3</sub> (420  $\mu$ L, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O 9/1) afforded **52** (166 mg, 76 %).

**Aspect:** colorless solid.

**mp** = 90–91 °C (CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.45–8.42 (m, 2 H), 7.59 (tt,  $J$  = 7.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.52–7.46 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H).

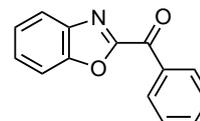
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 184.0 (C), 162.6 (C), 151.8 (C), 136.0 (C), 135.6 (C), 133.3 (CH),

131.1 (CH), 128.3 (CH), 15.2 (CH<sub>3</sub>), 12.0 (CH<sub>3</sub>).

IR (neat): 3065, 2919, 2854, 1628, 1594, 1574, 1520, 1449, 1423, 1374, 1291, 1133 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NOS<sup>+</sup> 218.0640, found 218.0633.

### Benzoxazol-2-yl-(phenyl)methanone<sup>312</sup>



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 223,23

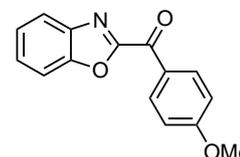
54a

According to [general procedure D](#), using benzoxazole (119 mg, 1 mmol), benzoyl chloride (230 μL, 2 equiv), NEt<sub>3</sub> (420 μL, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 9/1) afforded **54a** (167 mg, 66 %).

Aspect: colorless solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.57–8.54 (m, 2 H), 7.97–7.94 (m, 1 H), 7.74–7.70 (m, 1 H), 7.69 (tt, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.60–7.45 (m, 4 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 180.7 (C), 157.2 (C), 150.6 (C), 140.9 (C), 135.1 (CH), 134.5 (CH), 131.1 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 125.9 (CH), 122.5 (CH), 112.0 (CH).



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 253,25

54b

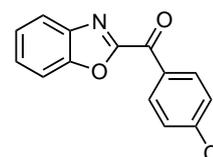
### Benzoxazol-2-yl-(4-methoxyphenyl)methanone<sup>312</sup>

According to [general procedure D](#), using benzoxazole (119 mg, 1 mmol) and 4-methoxybenzoyl chloride (270 μL, 2 mmol), NEt<sub>3</sub> (420 μL, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 85/15) afforded **54b** (209 mg, 83 %).

Aspect: colorless solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.60 (app. d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.94–7.91 (m, 1 H), 7.71–7.68 (m, 1 H), 7.55–7.42 (m, 2 H), 7.03 (app. d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 178.9 (C), 164.8 (C), 157.5 (C), 150.4 (C), 140.9 (C), 133.7 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (C), 125.7 (CH), 122.3 (CH), 114.1 (CH), 111.9 (CH), 55.7 (CH<sub>3</sub>).



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 257,67

54d

### Benzoxazol-2-yl-(4-chlorophenyl)methanone

According to [general procedure D](#), using benzoxazole (119 mg, 1 mmol) and 4-chlorobenzoyl chloride (256 μL, 2 mmol), NEt<sub>3</sub> (420 μL, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 95/5) afforded **54d** (186 mg, 72 %).

Aspect: colorless solid.

mp = 100–101 °C (PE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

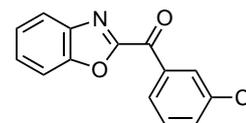
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.55 (app. d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.95–7.92 (m, 1 H), 7.72–7.69 (m, 1 H), 7.59–7.45 (m, 2 H), 7.53 (app. d, *J* = 9.0 Hz, 2 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 179.2 (C), 156.9 (C), 150.5 (C), 141.2 (C), 140.7 (C), 133.4 (C), 132.6 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 126.0 (CH), 122.5 (CH), 112.0 (CH).

IR (neat): 3102, 3064, 3028, 1657, 1582, 1523, 1477, 1381, 1208, 1154, 1093 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI+): calcd for  $C_{14}H_9ClNO_2^+$  258.0322, found 258.0320.

### Benzoxazol-2-yl-(3-chlorophenyl)methanone



54f

Chemical Formula:  $C_{14}H_8ClNO_2$   
Molecular Weight: 257,67

According to [general procedure D](#), using benzoxazole (119 mg, 1 mmol) and 3-chlorobenzoyl chloride (256  $\mu$ L, 2 mmol),  $NEt_3$  (420  $\mu$ L, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in  $CH_3CN$  (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 96/4) afforded **54f** (199 mg, 77 %).

**Aspect:** colorless solid.

**mp** = 135.5–136.5 °C (PE/ $CH_2Cl_2$ ).

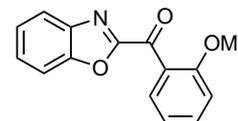
$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.57 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 1 H), 8.50 (dt,  $J$  = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.99–7.96 (m, 1 H), 7.74–7.71 (m, 1 H), 7.66 (ddd,  $J$  = 8.0, 2.2, 1.1 Hz, 1 H), 7.61–7.47 (m, 3 H).

$^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 179.3 (C), 156.8 (C), 150.6 (C), 140.8 (C), 136.5 (C), 135.0 (C), 134.4 (CH), 131.0 (CH), 130.1 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 126.1 (CH), 122.7 (CH), 112.1 (CH).

IR (neat): 3291, 3096, 3071, 3019, 1661, 1610, 1601, 1590, 1523, 1304, 1208  $cm^{-1}$ .

HRMS (ESI+): calcd for  $C_{14}H_9ClNO_2^+$  258.0322, found 258.0320.

### Benzoxazol-2-yl-(2-methoxyphenyl)methanone



54g

Chemical Formula:  $C_{15}H_{11}NO_3$   
Molecular Weight: 253,25

According to [general procedure D](#), using benzoxazole (119 mg, 1 mmol) and 2-methoxybenzoyl chloride (300  $\mu$ L, 2 mmol),  $NEt_3$  (420  $\mu$ L, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in  $CH_3CN$  (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 85/15) afforded **54g** (142 mg, 56 %).

**Aspect:** colorless solid.

**mp** = 92–93 °C (PE/ $CH_2Cl_2$ ).

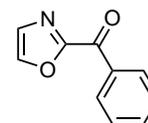
$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.88–7.85 (m, 1 H), 7.74 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.66–7.64 (m, 1 H), 7.59–7.39 (m, 3 H), 7.09 (td,  $J$  = 7.5, 0.8 Hz, 1 H), 7.0 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H).

$^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 183.1 (C), 159.1 (C), 158.4 (C), 150.6 (C), 140.9 (C), 134.5 (CH), 131.0 (CH), 128.1 (CH), 126.3 (C), 125.6 (CH), 122.3 (CH), 120.7 (CH), 112.1 (CH), 111.8 (CH), 56.0 (CH<sub>3</sub>).

IR (neat): 3070, 2960, 2933, 1669, 1596, 1578, 1535, 1462, 1245, 1160  $cm^{-1}$ .

HRMS (ESI+): calcd for  $C_{15}H_{12}NO_3^+$  254.0817, found 254.0818.

### Oxazol-2-yl-(phenyl)methanone

**56a**

Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 173,17

According to [general procedure D](#), using oxazole (66  $\mu$ L, 1 mmol), benzoyl chloride (230  $\mu$ L, 2 equiv), NEt<sub>3</sub> (420  $\mu$ L, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 9/1) afforded **56a** (160 mg, 92 %).

**Aspect:** colorless solid.

**mp** = 64–65 °C (PE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

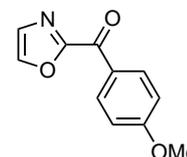
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.45–8.41 (m, 2 H), 7.88 (d,  $J$  = 0.3 Hz, 1 H), 7.60 (tt,  $J$  = 6.3, 1.2 Hz, 1 H), 7.50–7.45 (m, 2 H), 7.38 (d,  $J$  = 0.3 Hz, 1 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 178.8 (C), 157.8 (C), 141.6 (CH), 134.9 (C), 134.0 (CH), 130.8 (CH), 129.1 (CH), 128.5 (CH).

IR (neat): 3149, 3130, 3059, 1662, 1598, 1574, 1538, 1472, 1445, 1375, 1293, 1179, 1187 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> 174.0555, found 174.0557.

### (4-methoxyphenyl)(oxazol-2-yl)methanone

**56b**

Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 203,19

According to [general procedure D](#), using oxazole (66  $\mu$ L, 1 mmol) and 4-methoxybenzoyl chloride (270  $\mu$ L, 2 mmol), NEt<sub>3</sub> (420  $\mu$ L, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2/8) afforded **56b** (183 mg, 90 %).

**Aspect:** colorless solid.

**mp** = 113–114 °C (PE/Et<sub>2</sub>O).

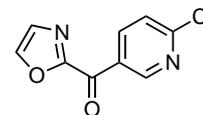
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.47 (app. d,  $J$  = 9.3 Hz, 2 H), 7.85 (d,  $J$  = 0.6 Hz, 1 H), 7.34 (d,  $J$  = 0.6 Hz, 1 H), 6.93 (app. d,  $J$  = 9.3 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 177.2 (C), 164.4 (C), 158.0 (C), 141.3 (CH), 133.4 (CH), 128.8 (CH), 127.8 (C), 113.8 (CH), 55.5 (CH<sub>3</sub>).

IR (neat): 3149, 3125, 2999, 2961, 2844, 1641, 1598, 1570, 1541, 1511, 1487, 1426, 1373, 1254, 1027 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> 204.0661, found 204.0664.

### (6-chloropyridin-3-yl)(oxazol-2-yl)methanone

**56e**

Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 208,60

According to [general procedure D](#), using oxazole (66  $\mu$ L, 1 mmol) and 6-chloronicotinoyl chloride (352 mg, 2 mmol), NEt<sub>3</sub> (420  $\mu$ L, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) afforded **56j** (192 mg, 92 %).

**Aspect:** colorless solid.

**mp** = 95–96 °C (CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.50 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1 H), 8.74 (dd,  $J$  = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.48 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H).

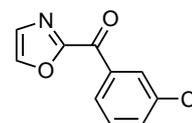
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 176.2 (C), 157.2 (C), 156.5 (C), 152.6 (CH), 142.4 (CH), 140.7

(CH), 129.6 (CH), 129.5 (C), 124.4 (CH).

IR (neat): 3154, 3133, 3076, 1667, 1650, 1571, 1556, 1479, 1468, 1451, 1381, 1359, 1286, 1186, 1104, 1026  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI+): calcd for  $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClN}_2\text{O}_2^+$  209.0118, found 209.0122.

### (3-chlorophenyl)(oxazol-2-yl)methanone



Chemical Formula:  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClNO}_2$   
Molecular Weight: 207,61

56f

According to [general procedure D](#), using oxazole (66  $\mu\text{L}$ , 1 mmol) and 3-chlorobenzoyl chloride (256  $\mu\text{L}$ , 2 mmol),  $\text{NEt}_3$  (420  $\mu\text{L}$ , 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 8/2) afforded **56f** (200 mg, 97 %).

Aspect: pale yellow solid.

mp = 106–107  $^\circ\text{C}$  (PE/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

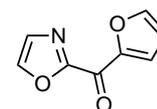
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.50 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H), 8.41 (ddd,  $J$  = 7.8, 1.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.93 (d,  $J$  = 0.6 Hz, 1 H), 7.62 (ddd,  $J$  = 7.8, 1.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.48 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 7.45 (d,  $J$  = 0.6 Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 177.5 (C), 157.5 (C), 142.0 (CH), 136.5 (C), 134.9 (C), 134.1 (CH), 130.9 (CH), 130.0 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (CH).

IR (neat): 3154, 3135, 3095, 3071, 1651, 1566, 1481, 1374, 1291, 1274, 1124  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI+): calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClNO}_2^+$  208.0165, found 208.0173.

### Furan-2-yl-(oxazol-2-yl)methanone



Chemical Formula:  $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_3$   
Molecular Weight: 163,13

56h

According to [general procedure D](#), using oxazole (66  $\mu\text{L}$ , 1 mmol) and 2-furoyl chloride (200  $\mu\text{L}$ , 2 mmol),  $\text{NEt}_3$  (420  $\mu\text{L}$ , 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  8/2) afforded **56h** (135 mg, 83 %).

Aspect: colorless solid.

mp = 124–125  $^\circ\text{C}$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ ).

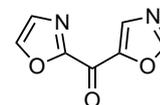
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.08 (dd,  $J$  = 3.6, 0.6 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.76 (dd,  $J$  = 1.5, 0.6 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 6.61 (dd,  $J$  = 3.6, 1.5 Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 165.9 (C), 157.1 (C), 150.2 (C), 149.1 (CH), 141.8 (CH), 129.3 (CH), 124.4 (CH), 113.0 (CH).

IR (neat): 3145, 3124, 2922, 1643, 1554, 1541, 1485, 1454, 1398, 1298, 1222, 1025  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI+): calcd for  $\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_3^+$  164.0348, found 164.0341.

### Oxazol-2-yl-(oxazol-5-yl)methanone



Chemical Formula:  $\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_3$   
Molecular Weight: 164,12

56i

To a solution of oxazole-5-carboxylic acid (226 mg, 2 mmol) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) was added dropwise oxalyl chloride (343  $\mu\text{L}$ , 4 mmol), followed by a drop of DMF. The reaction mixture was stirred 3.5 h (until no effervescence was observed by addition of a drop of anhydrous DMF) and the solvent was evaporated. The crude acid chloride (4 mmol) was allowed to react with oxazole (66  $\mu\text{L}$ , 2 mmol),  $\text{NEt}_3$  (420  $\mu\text{L}$ , 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 mL) according to [general procedure D](#). Purification

by flash column chromatography (PE/EtOAc 7/3) afforded **56i** (96 mg, 59 %).

**Aspect:** colorless solid.

**mp** = 128–129 °C (CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O).

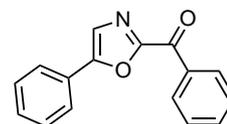
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.60 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 165.4 (C), 156.4 (C), 154.9 (CH), 147.6 (C), 142.5 (CH), 138.6 (CH), 129.6 (CH).

IR (neat): 3148, 3122, 1665, 1650, 1638, 1560, 1458, 1401, 1320, 1224, 1138, 1090 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI+): calcd for C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> 165.0300, found 165.0297.

### Phenyl(5-phenyloxazol-2-yl)methanone<sup>308</sup>



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 249,26

61

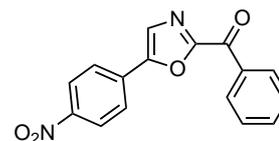
According to [general procedure D](#), using 5-phenyloxazole (145 mg, 1 mmol), benzoyl chloride (230 μL, 2 equiv), NEt<sub>3</sub> (420 μL, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 9/1) afforded **61** (222 mg, 89 %).

**Aspect:** colorless solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.49–8.46 (m, 2 H), 7.82–7.79 (m, 2 H), 7.63 (tt, *J* = 7.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.54–7.40 (m, 5 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 178.6 (C), 157.0 (C), 154.1 (C), 135.3 (C), 133.8 (CH), 130.8 (CH), 130.0 (CH), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 126.7 (C), 125.4 (CH), 124.0 (CH).

### (5-(4-nitrophenyl)oxazol-2-yl)(phenyl)methanone



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 294,26

62

According to [general procedure D](#), using 5-(4-nitrophenyl)oxazole (190 mg, 1 mmol), benzoyl chloride (230 μL, 2 equiv), NEt<sub>3</sub> (420 μL, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN 249/1) afforded **62** (266 mg, 90 %).

**Aspect:** colorless solid.

**mp** = 192–193 °C (melts/resolidifies); second mp = 197–198 °C (CH<sub>3</sub>CN).

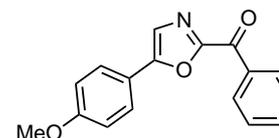
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.51–8.47 (m, 2 H), 8.35 (app. d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 8.00 (app. d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (tt, *J* = 6.3, 1.2 Hz, 1 H), 7.58–7.53 (m, 2 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 178.7 (C), 158.0 (C), 151.8 (C), 148.3 (C), 135.0 (C), 134.4 (CH), 132.5 (C), 131.0 (CH), 128.8 (CH), 126.7 (CH), 126.1 (CH), 124.7 (CH).

IR (neat): 3139, 3113, 3084, 1637, 1602, 1573, 1516, 1473, 1447, 1416, 1325, 1297 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (API+): calcd for C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> 295.0719, found 295.0709.

### (5-(4-methoxyphenyl)oxazol-2-yl)(phenyl)methanone



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 279,29

63

According to [general procedure D](#), using 5-(4-methoxyphenyl)oxazole (175 mg, 1 mmol), benzoyl chloride (230 μL, 2 equiv), NEt<sub>3</sub> (420 μL, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by

flash column chromatography (PE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3/7) afforded **63** (222 mg, 80 %).

**Aspect:** yellow solid.

**mp** = 133–134 °C (CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O).

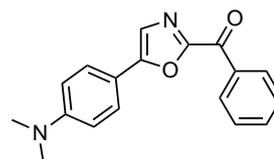
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.48–8.44 (m, 2 H), 7.75 (app. d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.63 (tt, *J* = 6.3, 1.2 Hz, 1 H), 7.53–7.49 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 6.98 (app. d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 178.7 (C), 161.1 (C), 156.7 (C), 154.5 (C), 135.6 (C), 133.7 (CH), 130.8 (CH), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 122.7 (CH), 119.4 (C), 114.7 (CH), 55.5 (CH<sub>3</sub>).

IR (neat): 3113, 3011, 2920, 2846, 1649, 1610, 1576, 1564, 1477, 1426, 1367, 1248, 1172 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI+): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> 280.0974, found 280.0973.

### (5-(4-(dimethylamino)phenyl)oxazol-2-yl)(phenyl)methanone



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 292,33

64

According to [general procedure D](#), using 5-(4-(dimethylamino)phenyl)oxazole (188 mg, 1 mmol), benzoyl chloride (230 μL, 2 equiv), NEt<sub>3</sub> (420 μL, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 7/3) afforded **64** (281 mg, 96 %).

**Aspect:** orange solid.

**mp** = 144–145 °C (CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O).

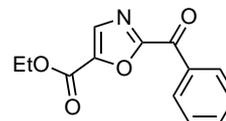
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.47–8.44 (m, 2 H), 7.69 (app. d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.65–7.60 (m, 1 H), 7.52 (app. t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 6.73 (app. d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 3.03 (s, 6 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 178.5 (C), 156.3 (C), 155.7 (C), 151.4 (C), 135.9 (C), 133.5 (CH), 130.8 (CH), 128.5 (CH), 126.9 (CH), 121.6 (CH), 114.3 (C), 112.1 (CH), 40.2 (CH<sub>3</sub>).

IR (neat): 3130, 3070, 2905, 2816, 1641, 1610, 1597, 1575, 1552, 1474, 1360, 1230, 1167 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI+): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> 293.1290, found 293.1289.

### Ethyl 2-benzoyloxazole-5-carboxylate



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 245,23

66

According to [general procedure D](#), using ethyl oxazole-5-carboxylate (152 mg, 1 mmol), benzoyl chloride (230 μL, 2 equiv), NEt<sub>3</sub> (420 μL, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) afforded **66** (193 mg, 79 %).

**Aspect:** pale yellow oil.

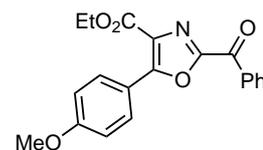
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.44–8.40 (m, 2 H), 7.94 (s, 1H), 7.65 (tt, *J* = 6.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.55–7.49 (m, 2 H), 4.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 178.6 (C), 158.3 (C), 157.2 (C), 144.2 (C), 134.6 (C), 134.5 (CH), 134.4 (CH), 131.0 (CH), 128.7 (CH), 62.3 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>).

IR (neat): 3151, 3072, 2984, 1724, 1667, 1598, 1577, 1563, 1448, 1360, 1280, 1262 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI+): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup> 246.0753, found 246.0766.

### Ethyl 2-benzoyl-5-(4-methoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate

**68**

Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 351,35

According to [general procedure D](#), using ethyl 5-(4-methoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate (124 mg, 0.5 mmol), benzoyl chloride (120  $\mu$ L, 1 mmol), NEt<sub>3</sub> (210  $\mu$ L, 3 equiv) and DMAP (18 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (1 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 95/5) afforded **68** (91 mg, 52 %).

**Aspect:** colorless solid.

**mp** = 119–120 °C (CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O).

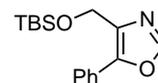
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.49 (app. d,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H), 8.19 (app. d,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H), 7.65 (app. t,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 7.54 (app. t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H), 7.00 (app. d,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H), 4.45 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H), 1.42 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 178.6 (C), 162.1 (C), 162.0 (C), 157.6 (C), 154.3 (C), 134.9 (C), 134.2 (CH), 131.1 (CH), 131.0 (CH), 128.7 (CH), 127.2 (C), 118.5 (C), 114.1 (CH), 61.7 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>).

IR (neat): 3067, 2974, 2933, 2841, 1713, 1655, 1607, 1596, 1579, 1565, 1504, 1170 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI+): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup> 352.1185, found 352.1169.

### 4-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-5-phenyloxazole

**69**

Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>Si  
Molecular Weight: 289,44

To a mixture of (5-phenyloxazol-4-yl)methanol (200 mg, 1.14 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.2 mL) were added dropwise distilled 2,6-lutidine (330  $\mu$ L, 2.85 mmol) and TBSOTf (400  $\mu$ L, 1.71 mmol), and the reaction was stirred for 2.5 h at room temperature. The mixture was diluted with satd. aq. NaHCO<sub>3</sub> and extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 95/5) afforded **69** (302 mg, 92 %).

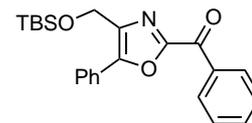
**Aspect:** colorless oil.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.84 (s, 1 H), 7.78–7.75 (m, 2 H), 7.47–7.42 (m, 2 H), 7.39–7.33 (m, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 0.91 (s, 9 H), 0.13 (s, 6 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 148.9 (CH), 148.6 (C), 134.4 (C), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (C), 126.4 (CH), 58.2 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (C), -5.0 (CH<sub>3</sub>).

IR (neat): 2953, 2928, 2884, 2856, 1509, 1471, 1463, 1254, 1076, 1058 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI+): calcd for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>Si<sup>+</sup> 290.1576, found 290.1568.

**(4-(((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)-5-phenyloxazol-2-yl)-phenyl)methanone**

Chemical Formula: C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>Si  
Molecular Weight: 393,55

**70**

According to [general procedure D](#), using **69** (146 mg, 0.5 mmol), benzoyl chloride (120 μL, 1 mmol), NEt<sub>3</sub> (210 μL, 3 equiv) and DMAP (18 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (1 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 95/5) afforded **70** (106 mg, 54 %).

**Aspect:** colorless solid.

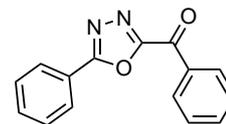
**mp** = 67–68 °C (Et<sub>2</sub>O).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.54–8.51 (m, 2 H), 7.97–7.94 (m, 2 H), 7.65 (tt, *J* = 6.3, 1.2 Hz, 1 H), 7.56–7.42 (m, 5 H), 4.89 (s, 2 H), 0.94 (s, 9 H), 0.17 (s, 6 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 178.8 (C), 155.2 (C), 151.5 (C), 137.2 (C), 135.4 (C), 133.8 (CH), 131.0 (CH), 129.9 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 127.3 (CH), 127.3 (C) 58.3 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (C), –4.9 (CH<sub>3</sub>).

IR (neat): 3073, 3059, 2952, 2928, 2856, 1653, 1598, 1588, 1577, 1447, 1325, 1176 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>Si<sup>+</sup> 394.1838, found 394.1838.



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 250,25

**72****Phenyl(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methanone<sup>325</sup>**

According to [general procedure D](#), using 2-phenyl-1,3,4-oxadiazole (146 mg, 1 mmol), benzoyl chloride (230 μL, 2 equiv), NEt<sub>3</sub> (420 μL, 3 equiv) and DMAP (37 mg, 30 mol%) in CH<sub>3</sub>CN (2 mL). Purification by flash column chromatography (PE/EtOAc 85/15) afforded **72** (201 mg, 80 %).

**Aspect:** colorless solid.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.60–8.57 (m, 2 H), 8.26–8.22 (m, 2 H), 7.72 (tt, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.66–7.54 (m, 5 H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 177.6 (C), 166.0 (C), 161.0 (C), 134.9 (CH), 134.3 (C), 132.9 (CH), 131.0 (CH), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 127.9 (CH), 122.9 (C).

325. Kudelko, A. *Tetrahedron* 2011, 67, 8502–8508.



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] WAKSMAN, S. A. ; WOODRUFF, H. B. *J. Bacteriol.* 1941, 42, 231–249, URL : <http://www.jbc.org/cgi/ijlink?linkType=PDF&journalCode=jb&resid=42/2/231> (cité page 3)
- [2] WAKSMAN, S. A. ; TISHLER, M. « The chemical nature of actinomycin, an anti-microbial substance produced by actinomyces antibioticus » *J. Biol. Chem.* 1942, 142, 519–528, URL : <http://www.jbc.org/content/142/2/519.short> (cité page 3)
- [3] WAKSMAN, S. A. « What is an antibiotic or an antibiotic substance? » *Mycologia* 1947, 39, 565–569, URL : <http://www.jstor.org/stable/3755196> (cité page 3)
- [4] LANDSBERG, H. « Prelude to the Discovery of Penicillin » *Isis* 1949, 40, 225–227, URL : <http://www.jstor.org/stable/227238> (cité page 3)
- [5] PIERRE, J. « E. Duchesne, précurseur négligé de l'antibiothérapie : Jean Pouillard, « Une découverte oubliée : la thèse de médecine du docteur Ernest Duchesne (1874-1912) », in *Hist. Sci. Méd.*, t. XXXVI, n° 1, 2002 » *Revue d'histoire de la pharmacie* 2002, 90, 523–524, URL : [http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/pharm\\_0035-2349\\_2002\\_num\\_90\\_335\\_5418\\_t1\\_0523\\_0000\\_4](http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/pharm_0035-2349_2002_num_90_335_5418_t1_0523_0000_4) (cité page 3)
- [6] PROJAN, S. J. « New (and not so new) antibacterial targets – from where and when will the novel drugs come? » *Curr. Opin. Pharmacol.* 2002, 2, 513–522, DOI : 10.1016/S1471-4892(02)00197-2 (cité page 3)
- [7] DREWS, J. « Drug Discovery: A Historical Perspective » *Science* 2000, 287, 1960–1964, DOI : 10.1126/science.287.5460.1960 (cité page 3)
- [8] VON NUSSBAUM, F. ; BRANDS, M. ; HINZEN, B. ; WEIGAND, S. ; HÄBICH, D. « Antibacterial Natural Products in Medicinal Chemistry – Exodus or Revival? » *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 5072–5129, DOI : 10.1002/anie.200600350 (cité page 3)
- [9] DIBNER, J. J. ; RICHARDS, J. D. « Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action » *Poult. Sci.* 2005, 84, 634–643, URL : <http://ps.fass.org/content/84/4/634.abstract> (cité page 4)
- [10] MOORE, P. R. ; EVENSON, A. ; LUCKEY, T. D. ; MCCOY, E. ; ELVEHJEM, C. A. ; HART, E. B. « Use of sulfasuxidine, streptothricin, and streptomycin in nutritional studies with the chick » *J. Biol. Chem.* 1946, 165, 437–441, URL : <http://www.jbc.org/content/165/2/437.short> (cité page 4)
- [11] JUKES, T. H. ; STOKSTAD, E. L. R. ; TAYLOE, R. R. ; CUNHA, T. J. ; EDWARDS, H. M. ; MEADOWS, G. B. « Growth-promoting effect of aureomycin on pigs » *Arch. Biochem.* 1950, 26, 324–325, URL : <http://www.cabdirect.org/abstracts/19501401877.html;jsessionid=2151B693A3C854282103FF3C048C4F2A#> (cité page 4)
- [12] BARKER, K. F. « Antibiotic resistance: a current perspective » *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999, 48, 109–124, DOI : 10.1046/j.1365-2125.1999.00997.x (cité page 5, 7)
- [13] WALSH, C. ; WRIGHT, G. « Introduction: Antibiotic Resistance » *Chem. Rev.* 2005, 105, 391–394, DOI : 10.1021/cr030100y (cité page 5)
- [14] WALSH, C. « Where will new antibiotics come from? » *Nat. Rev. Microbiol.* 2003, 1, 65–70, DOI : 10.1038/nrmicro727 (cité page 5)
- [15] WALSH, F. M. ; AMYES, S. G. B. « Microbiology and drug resistance mechanisms of fully resistant pathogens » *Curr. Opin. Microbiol.* 2004, 7, 439–444, DOI : 10.1016/j.mib.2004.08.007 (cité page 7)
- [16] CATTOIR, V. « Pompes d'efflux et résistance aux antibiotiques chez les bactéries » *Pathol. Biol.* 2004, 52, 607–616, DOI : 10.1016/j.patbio.2004.09.001 (cité page 7)
- [17] SHAW, K. J. ; RATHER, P. N. ; HARE, R. S. ; MILLER, G. H. « Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes » *Microbiol. Rev.* 1993, 138–163, URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC372903/> (cité page 8)
- [18] WRIGHT, G. D. « Aminoglycoside-modifying enzymes » *Curr. Opin. Microbiol.* 1999, 2, 499–503, DOI : 10.1016/S1369-5274(99)00007-7 (cité page 8)
- [19] SERPERSU, E. H. ; ÖZEN, C. ; WRIGHT, E. « Studies of Enzymes That Cause Resistance to Aminoglycosides Antibiotics » *Methods Mol. Med.* 2008, 142, 261–271, DOI : 10.1007/978-1-59745-246-5\_20 (cité page 8)

- [20] MARTINEZ, J. L. ; VICENTE, M. F. ; DELGADO-IRIBARREN, A. ; PEREZ-DIAZ, J. C. ; BAQUERO, F. « Small plasmids are involved in amoxicillin-clavulanate resistance in *Escherichia coli*. » *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989, 33, 595, DOI : [10.1128/AAC.33.4.595-a](https://doi.org/10.1128/AAC.33.4.595-a) (cité page 8)
- [21] BUGG, T. D. H. ; WRIGHT, G. D. ; DUTKA-MALEN, S. ; ARTHUR, M. ; COURVALIN, P. ; WALSH, C. T. « Molecular basis for vancomycin resistance in *Enterococcus faecium* BM4147: biosynthesis of a depsipeptide peptidoglycan precursor by vancomycin resistance proteins VanH and VanA » *Biochemistry* 1991, 30, 10408–10415, DOI : [10.1021/bi00107a007](https://doi.org/10.1021/bi00107a007) (cité page 8)
- [22] ARTHUR, M. ; COURVALIN, P. « Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in Enterococci. » *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993, 37, 1563–1571, DOI : [10.1128/AAC.37.8.1563](https://doi.org/10.1128/AAC.37.8.1563) (cité page 8)
- [23] WALSH, C. T. ; FISHER, S. L. ; PARK, I.-S. ; PRAHALAD, M. ; WU, Z. « Bacterial resistance to vancomycin: five genes and one missing hydrogen bond tell the story » *Chem. Biol.* 1996, 3, 21–28, DOI : [10.1016/S1074-5521\(96\)90079-4](https://doi.org/10.1016/S1074-5521(96)90079-4) (cité page 8)
- [24] WRIGHT, G. D. « Antibiotics: A New Hope » *Chem. Biol.* 2012, 19, 3–10, DOI : [10.1016/j.chembiol.2011.10.019](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2011.10.019) (cité page 8)
- [25] BUSH, K. ; COURVALIN, P. ; DANTAS, G. ; DAVIES, J. ; EISENSTEIN, B. ; HUOVINEN, P. ; JACOBY, G. A. ; KISHONY, R. ; KREISWIRTH, B. N. ; KUTTER, E. ; LERNER, S. A. ; LEVY, S. ; LEWIS, K. ; LOMOVSKAYA, O. ; MILLER, J. H. ; MOBASHERY, S. ; PIDDOCK, L. J. V. ; PROJAN, S. ; THOMAS, C. M. ; TOMASZ, A. ; TULKENS, P. M. ; WALSH, T. R. ; WATSON, J. D. ; WITKOWSKI, J. ; WITTE, W. ; WRIGHT, G. ; YEH, P. ; ZGURSKAYA, H. I. « Tackling antibiotic resistance » *Nat. Rev. Microbiol.* 2011, 9, 894–896, DOI : [10.1038/nrmicro2693](https://doi.org/10.1038/nrmicro2693) (cité page 9)
- [26] SPELLBERG, B. ; POWERS, J. H. ; BRASS, E. P. ; MILLER, L. G. ; EDWARDS, J. E. « Trends in Antimicrobial Drug Development: Implications for the Future » *Clin. Infect. Dis.* 2004, 38, 1279–1286, DOI : [10.1086/420937](https://doi.org/10.1086/420937) (cité page 9)
- [27] PROJAN, S. J. « Why is big Pharma getting out of antibacterial drug discovery? » *Curr. Opin. Microbiol.* 2003, 6, 427–430, DOI : [10.1016/j.mib.2003.08.003](https://doi.org/10.1016/j.mib.2003.08.003) (cité page 9)
- [28] OVERBYE, K. M. ; BARRETT, J. F. « Antibiotics: Where did we go wrong? » *Drug Discovery Today* 2005, 10, 45–52, DOI : [10.1016/S1359-6446\(04\)03285-4](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(04)03285-4) (cité page 9)
- [29] PROJAN, S. J. ; BRADFORD, P. A. « Late stage antibacterial drugs in the clinical pipeline » *Curr. Opin. Microbiol.* 2007, 10, 441–446, DOI : [10.1016/j.mib.2007.08.007](https://doi.org/10.1016/j.mib.2007.08.007) (cité page 9)
- [30] « Principales causes de décès dans le monde, Aide-mémoire N°310 », URL : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/index.html> (visité le 27/06/2012) (cité page 9)
- [31] BARRETT, J. F. « Can biotech deliver new antibiotics? » *Curr. Opin. Microbiol.* 2005, 8, 498–503, DOI : [10.1016/j.mib.2005.08.007](https://doi.org/10.1016/j.mib.2005.08.007) (cité page 9)
- [32] BAGLEY, M. C. ; DALE, J. W. ; MERRITT, E. A. ; XIONG, X. « Thiopeptide Antibiotics » *Chem. Rev.* 2005, 105, 685–714, DOI : [10.1021/cr0300441](https://doi.org/10.1021/cr0300441) (cité page 10)
- [33] HUGHES, R. A. ; MOODY, C. J. « From Amino Acids to Heteroaromatics–Thiopeptide Antibiotics, Nature’s Heterocyclic Peptides » *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 7930–7954, DOI : [10.1002/anie.200700728](https://doi.org/10.1002/anie.200700728) (cité pages 10, 23, 152)
- [34] SU, T. L. « Micrococcin, an antibacterial substance formed by a strain of *Micrococcus* » *Br. J. Exp. Pathol.* 1948, 29, 473–481, URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2073138/> (cité page 10)
- [35] 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. « Isolation, Structure, and Antibacterial Activity of Philipimycin, A Thiazolyl Peptide Discovered from *Actinoplanes philippinensis* MA7347 » *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 12102–12110, DOI : [10.1021/ja803183u](https://doi.org/10.1021/ja803183u) (cité pages 10, 16)
- [36] 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. « Ribosomally Synthesized Thiopeptide Antibiotics Targeting Elongation Factor Tu » *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 5946–5955, DOI : [10.1021/ja900488a](https://doi.org/10.1021/ja900488a) (cité pages 10, 14, 16)
- [37] HENSENS, O. D. ; ALBERS-SCHÖNBERG, G. « Total structure of the peptide antibiotic components of thiopeptin by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy » *Tetrahedron Lett.* 1978, 19, 3649–3652, DOI : [10.1016/S0040-4039\(01\)95020-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)95020-8) (cité page 10)
- [38] FAVRET, M. E. ; PASCHAL, J. W. ; ELZEY, T. K. ; BOECK, L. D. « Biosynthesis Of Thiopeptide Antibiotic A10255: Incorporation Of Isotopically-labeled Precursors » *J. Antibiot.* 1992, 45, 1499–1511, DOI : [10.7164/antibiotics.45.1499](https://doi.org/10.7164/antibiotics.45.1499) (cité page 10)
- [39] MOCEK, U. ; KNAGGS, A. R. ; TSUCHIYA, R. ; NGUYEN, T. ; BEALE, J. M. ; FLOSS, H. G. « Biosynthesis of the modified peptide antibiotic nosiheptide in *Streptomyces actuosus* » *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 7557–7568, DOI : [10.1021/ja00070a001](https://doi.org/10.1021/ja00070a001) (cité pages 10, 14)

- [40] MOCEK, U.; ZENG, Z.; O'HAGAN, D.; ZHOU, P.; FAN, L. D. G.; BEALE, J. M.; FLOSS, H. G. « Biosynthesis of the modified peptide antibiotic thiostrepton in *Streptomyces azureus* and *Streptomyces laurentii* » *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 7992–8001, DOI : [10.1021/ja00071a009](https://doi.org/10.1021/ja00071a009) (cité page 10)
- [41] LAU, R. C. M.; RINEHART, K. L. « Biosynthesis of berninamycin: Incorporation of <sup>13</sup>C-labeled amino acids » *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 7606–7610, DOI : [10.1021/ja00134a004](https://doi.org/10.1021/ja00134a004) (cité page 10)
- [42] FATE, G. D.; BENNER, C. P.; GRODE, S. H.; GILBERTSON, T. J. « The Biosynthesis of Sulfomycin Elucidated by Isotopic Labeling Studies » *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 11363–11368, DOI : [10.1021/ja961864g](https://doi.org/10.1021/ja961864g) (cité page 10)
- [43] DE PIETRO, M. T.; MARAZZI, A.; SOSIO, M.; DONADIO, S.; LANCINI, G. « Biosynthesis of the Thiazolylpeptide Antibiotic GE2270 » *J. Antibiot.* 2008, 54, 1066–1071, DOI : [10.7164/antibiotics.54.1066](https://doi.org/10.7164/antibiotics.54.1066) (cité page 10)
- [44] SINGH, S. B.; HERATH, K.; YU, N. X.; WALKER, A. A.; CONNORS, N. « Biosynthetic studies of Nocathiacin-I » *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 6265–6268, DOI : [10.1016/j.tetlet.2008.08.031](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.08.031) (cité page 10)
- [45] BYCROFT, B. W.; GOWLAND, M. S. « The structures of the highly modified peptide antibiotics micrococcin P1 and P2 » *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1978, 256–258, DOI : [10.1039/C39780000256](https://doi.org/10.1039/C39780000256) (cité page 13)
- [46] ARNDT, H.-D.; SCHOOF, S.; LU, J.-Y. « Thiopeptide Antibiotic Biosynthesis » *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 6770–6773, DOI : [10.1002/anie.200901808](https://doi.org/10.1002/anie.200901808) (cité page 13)
- [47] WALSH, C. T.; MALCOLMSON, S. J.; YOUNG, T. S. « Three Ring Posttranslational Circuses: Insertion of Oxazoles, Thiazoles, and Pyridines into Protein-Derived Frameworks » *ACS Chem. Biol.* 2012, 7, 429–442, DOI : [10.1021/cb200518n](https://doi.org/10.1021/cb200518n) (cité page 13)
- [48] WIELAND BROWN, L. C.; ACKER, M. G.; CLARDY, J.; WALSH, C. T.; FISCHBACH, M. A. « Thirteen posttranslational modifications convert a 14-residue peptide into the antibiotic thiocillin » *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009, 106, 2549–2553, DOI : [10.1073/pnas.0900008106](https://doi.org/10.1073/pnas.0900008106) (cité page 14)
- [49] KELLY, W. L.; PAN, L.; LI, C. « Thiostrepton Biosynthesis: Prototype for a New Family of Bacteriocins » *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 4327–4334, DOI : [10.1021/ja807890a](https://doi.org/10.1021/ja807890a) (cité page 14)
- [50] LIAO, R.; DUAN, L.; LEI, C.; PAN, H.; DING, Y.; ZHANG, Q.; CHEN, D.; SHEN, B.; YU, Y.; LIU, W. « Thiopeptide Biosynthesis Featuring Ribosomally Synthesized Precursor Peptides and Conserved Posttranslational Modifications » *Chem. Biol.* 2009, 16, 141–147, DOI : [10.1016/j.chembiol.2009.01.007](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2009.01.007) (cité page 14)
- [51] KIM, J. « Cancer Therapeutic Agent Comprising Thiopeptide With Multiple Thiazole Rings » PCT Int. Appl. WO 2002066046, 2002, URL : [http://www.patentlens.net/patentlens/patent/WO\\_2002\\_066046\\_A1/en/](http://www.patentlens.net/patentlens/patent/WO_2002_066046_A1/en/) (cité page 14)
- [52] ROGERS, M. J.; CUNDLIFFE, E.; MCCUTCHAN, T. F. « The Antibiotic Micrococcin Is a Potent Inhibitor of Growth and Protein Synthesis in the Malaria Parasite » *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998, 42, 715–716, URL : <http://aac.asm.org/content/42/3/715.abstract> (cité page 14)
- [53] PORSE, B. T.; LEVIEV, I.; MANKIN, A. S.; GARRETT, R. A. « The antibiotic thiostrepton inhibits a functional transition within protein L11 at the ribosomal GTPase centre » *J. Mol. Biol.* 1998, 276, 391–404, DOI : [10.1006/jmbi.1997.1541](https://doi.org/10.1006/jmbi.1997.1541) (cité page 15)
- [54] PORSE, B. T.; CUNDLIFFE, E.; GARRETT, R. A. « The antibiotic micrococcin acts on protein L11 at the ribosomal GTPase centre » *J. Mol. Biol.* 1999, 287, 33–45, DOI : [10.1006/jmbi.1999.2600](https://doi.org/10.1006/jmbi.1999.2600) (cité page 15)
- [55] LENTZEN, G.; KLINCK, R.; MATASSOVA, N.; ABOUL-ELA, F.; MURCHIE, A. I. « Structural Basis for Contrasting Activities of Ribosome Binding Thiazole Antibiotics » *Chem. Biol.* 2003, 10, 769–778, DOI : [10.1016/S1074-5521\(03\)00173-X](https://doi.org/10.1016/S1074-5521(03)00173-X) (cité page 15)
- [56] HARMS, J. M.; WILSON, D. N.; SCHLUENZEN, F.; CONNELL, S. R.; STACHELHAUS, T.; ZABOROWSKA, Z.; SPAHN, C. M.; FUCINI, P. « Translational Regulation via L11: Molecular Switches on the Ribosome Turned On and Off by Thiostrepton and Micrococcin » *Mol. Cell* 2008, 30, 26–38, DOI : [10.1016/j.molcel.2008.01.009](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.01.009) (cité page 15)
- [57] ANBORGH, P. H.; PARMEGGIANI, A. « New antibiotic that acts specifically on the GTP-bound form of elongation factor Tu » *EMBO J.* 1991, 10, 779–784, URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC452716/> (cité page 15)
- [58] HEFFRON, S. E.; JURNAK, F. « Structure of an EF-Tu Complex with a Thiazolyl Peptide Antibiotic Determined at 2.35 Å Resolution: Atomic Basis for GE2270A Inhibition of EF-Tu » *Biochemistry* 2000, 39, 37–45, DOI : [10.1021/bi9913597](https://doi.org/10.1021/bi9913597) (cité page 15)
- [59] BUTLER, M. S.; BUSS, A. D. « Natural products – The future scaffolds for novel antibiotics? » *Biochem. Pharmacol.* 2006, 71, 919–929, DOI : [10.1016/j.bcp.2005.10.012](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.10.012) (cité page 15)
- [60] LEET, J. E.; AX, H. A.; GUSTAVSON, D. R.; BROWN, D. M.; TURNER, L.; BROWN, K.; LI, W.; LAM, K. S. « Nocathiacin antibiotics » U.S. Patent, 6218398, 2001, URL : <http://www.freepatentsonline.com/6218398.html> (cité page 16)

- [61] CONSTANTINE, K. L. ; MUELLER, L. ; HUANG, S. ; ABID, S. ; LAM, K. S. ; LI, W. ; LEET, J. E. « Conformation and Absolute Configuration of Nocathiacin I Determined by NMR Spectroscopy and Chiral Capillary Electrophoresis » *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7284–7285, DOI : [10.1021/ja026249t](https://doi.org/10.1021/ja026249t) (cité page 16)
- [62] LI, W. ; LEET, J. E. ; AX, H. A. ; GUSTAVSON, D. R. ; BROWN, D. M. ; TURNER, L. ; BROWN, K. ; CLARK, J. ; YANG, H. ; FUNG-TOMC, J. ; LAM, K. S. « Nocathiacins, New Thiazolyl Peptide Antibiotics from *Nocardia* sp. I. Taxonomy, Fermentation and Biological Activities » *J. Antibiot.* 2003, 56, 226–231, DOI : [10.7164/antibiotics.56.226](https://doi.org/10.7164/antibiotics.56.226) (cité page 16)
- [63] LEET, J. E. ; LI, W. ; AX, H. A. ; MATSON, J. A. ; HUANG, S. ; HUANG, R. ; CANTONE, J. L. ; DREXLER, D. ; DALTE-RIO, R. A. ; LAM, K. S. « Nocathiacins, New Thiazolyl Peptide Antibiotics from *Nocardia* sp. II. Isolation, Characterization, and Structure Determination » *J. Antibiot.* 2003, 56, 232–242, DOI : [10.7164/antibiotics.56.232](https://doi.org/10.7164/antibiotics.56.232) (cité page 16)
- [64] ENGELHARDT, K. ; DEGNE, K. F. ; KEMMLER, M. ; BREDHOLT, H. ; FJÆRVIK, E. ; KLINKENBERG, G. ; SLETTA, H. ; ELLINGSEN, T. E. ; ZOTCHEV, S. B. « Production of a New Thiopeptide Antibiotic, TP-1161, by a Marine *Nocardiosis* Species » *Appl. Environ. Microbiol.* 2010, 76, 4969–4976, DOI : [10.1128/AEM.00741-10](https://doi.org/10.1128/AEM.00741-10) (cité page 16)
- [65] LAMARCHE, M. J. ; LEEDS, J. A. ; DZINK-FOX, J. ; GUNDERSON, K. ; KRASTEL, P. ; MEMMERT, K. ; PATANE, M. A. ; RANN, E. M. ; SCHMITT, E. ; TIAMFOOK, S. ; WANG, B. « 4-Aminothiazolyl Analogues of GE2270 A: Antibacterial Lead Finding » *J. Med. Chem.* 2011, 54, 2517–2521, DOI : [10.1021/jm101602q](https://doi.org/10.1021/jm101602q) (cité page 16)
- [66] LAMARCHE, M. J. ; LEEDS, J. A. ; AMARAL, K. ; BREWER, J. T. ; BUSHELL, S. M. ; DEWHURST, J. M. ; DZINK-FOX, J. ; GANGL, E. ; GOLDOVITZ, J. ; JAIN, A. ; MULLIN, S. ; NECKERMANN, G. ; OSBORNE, C. ; PALESTRANT, D. ; PATANE, M. A. ; RANN, E. M. ; SACHDEVA, M. ; SHAO, J. ; TIAMFOOK, S. ; WHITEHEAD, L. ; YU, D. « Antibacterial Optimization of 4-Aminothiazolyl Analogues of the Natural Product GE2270 A: Identification of the Cycloalkylcarboxylic Acids » *J. Med. Chem.* 2011, 54, 8099–8109, DOI : [10.1021/jm200938f](https://doi.org/10.1021/jm200938f) (cité page 16)
- [67] LEEDS, J. A. ; LAMARCHE, M. J. ; BREWER, J. T. ; BUSHELL, S. M. ; DENG, G. ; DEWHURST, J. M. ; DZINK-FOX, J. ; GANGL, E. ; JAIN, A. ; LEE, L. ; LILLY, M. ; MANNI, K. ; MULLIN, S. ; NECKERMANN, G. ; OSBORNE, C. ; PALESTRANT, D. ; PATANE, M. A. ; RAIMONDI, A. ; RANJITKAR, S. ; RANN, E. M. ; SACHDEVA, M. ; SHAO, J. ; TIAMFOOK, S. ; WHITEHEAD, L. ; YU, D. « In Vitro and In Vivo Activities of Novel, Semisynthetic Thiopeptide Inhibitors of Bacterial Elongation Factor Tu » *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011, 55, 5277–5283, DOI : [10.1128/AAC.00582-11](https://doi.org/10.1128/AAC.00582-11) (cité page 16)
- [68] LAMARCHE, M. J. ; LEEDS, J. A. ; AMARAL, A. ; BREWER, J. T. ; BUSHELL, S. M. ; DENG, G. ; DEWHURST, J. M. ; DING, J. ; DZINK-FOX, J. ; GAMBER, G. ; JAIN, A. ; LEE, K. ; LEE, L. ; LISTER, T. ; MCKENNEY, D. ; MULLIN, S. ; OSBORNE, C. ; PALESTRANT, D. ; PATANE, M. A. ; RANN, E. M. ; SACHDEVA, M. ; SHAO, J. ; TIAMFOOK, S. ; TR-ZASKO, A. ; WHITEHEAD, L. ; YIFRU, A. ; YU, D. ; YAN, W. ; ZHU, Q. « Discovery of LFF571: An Investigational Agent for *Clostridium difficile* Infection » *J. Med. Chem.* 2012, 55, 2376–2387, DOI : [10.1021/jm201685h](https://doi.org/10.1021/jm201685h) (cité page 16)
- [69] LAMARCHE, M. J. ; LEEDS, J. A. ; DZINK-FOX, J. ; GANGL, E. ; KRASTEL, P. ; NECKERMANN, G. ; PALESTRANT, D. ; PATANE, M. A. ; RANN, E. M. ; TIAMFOOK, S. ; YU, D. « Antibiotic Optimization and Chemical Structure Stabilization of Thiomuracin A » *J. Med. Chem.* 2012, 55, 6934–6941, DOI : [10.1021/jm300783c](https://doi.org/10.1021/jm300783c) (cité page 16)
- [70] ACKER, M. G. ; BOWERS, A. A. ; WALSH, C. T. « Generation of Thiocillin Variants by Prepeptide Gene Replacement and in Vivo Processing by *Bacillus cereus* » *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 17563–17565, DOI : [10.1021/ja908777t](https://doi.org/10.1021/ja908777t) (cité page 16)
- [71] BOWERS, A. A. ; ACKER, M. G. ; KOGLIN, A. ; WALSH, C. T. « Manipulation of Thiocillin Variants by Prepeptide Gene Replacement: Structure, Conformation, and Activity of Heterocycle Substitution Mutants » *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 7519–7527, DOI : [10.1021/ja102339q](https://doi.org/10.1021/ja102339q) (cité page 16)
- [72] BOWERS, A. A. ; ACKER, M. G. ; YOUNG, T. S. ; WALSH, C. T. « Generation of Thiocillin Ring Size Variants by Prepeptide Gene Replacement and in Vivo Processing by *Bacillus cereus* » *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 10313–10316, DOI : [10.1021/ja302820x](https://doi.org/10.1021/ja302820x) (cité page 17)
- [73] YOUNG, T. S. ; WALSH, C. T. « Identification of the thiazolyl peptide GE37468 gene cluster from *Streptomyces* ATCC 55365 and heterologous expression in *Streptomyces lividans* » *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2011, 108, 13053–13058, DOI : [10.1073/pnas.1110435108](https://doi.org/10.1073/pnas.1110435108) (cité page 17)
- [74] LEFRANC, D. ; CIUFOLINI, M. A. « Total Synthesis and Stereochemical Assignment of Micrococcin P1 » *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 4198–4201, DOI : [10.1002/anie.200900621](https://doi.org/10.1002/anie.200900621) (cité pages 17, 25)
- [75] AULAKH, V. S. ; CIUFOLINI, M. A. « Total Synthesis and Complete Structural Assignment of Thiocillin I » *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 5900–5904, DOI : [10.1021/ja110166x](https://doi.org/10.1021/ja110166x) (cité page 17)

- [76] SAKAKURA, A.; KONDO, R.; ISHIHARA, K. « Molybdenum Oxides as Highly Effective Dehydrative Cyclization Catalysts for the Synthesis of Oxazolines and Thiazolines » *Org. Lett.* 2005, 7, 1971–1974, DOI : [10.1021/ol050543j](https://doi.org/10.1021/ol050543j) (cité page 18)
- [77] SAKAKURA, A.; KONDO, R.; UMEMURA, S.; ISHIHARA, K. « Dehydrative cyclization of serine, threonine, and cysteine residues catalyzed by molybdenum(VI) oxo compounds » *Tetrahedron* 2009, 65, 2102–2109, DOI : [10.1016/j.tet.2008.12.074](https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.12.074) (cité page 18)
- [78] SHIN, C.-G.; NAKAMURA, Y.; OKUMURA, K. « Practical Synthesis of Oxazoles Incorporated in  $\alpha$ -Dehydroamino Acid and Dehydropeptide Structures » *Chem. Lett.* 1993, 22, 1405–1408, DOI : [10.1246/cl.1993.1405](https://doi.org/10.1246/cl.1993.1405) (cité page 18)
- [79] HAMADA, Y.; SHIBATA, M.; SUGIURA, T.; KATO, S.; SHIOIRI, T. « New methods and reagents in organic synthesis. 67. A general synthesis of derivatives of optically pure 2-(1-aminoalkyl)thiazole-4-carboxylic acids » *J. Org. Chem.* 1987, 52, 1252–1255, DOI : [10.1021/jo00383a014](https://doi.org/10.1021/jo00383a014) (cité page 18)
- [80] ROBINSON, R. « CCXXXII.-A new synthesis of oxazole derivatives » *J. Chem. Soc., Trans.* 1909, 95, 2167–2174, DOI : [10.1039/CT9099502167](https://doi.org/10.1039/CT9099502167) (cité page 19)
- [81] GABRIEL, S. « Eine Synthese von Oxazolen und Thiazolen. I » *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1910, 43, 134–138, DOI : [10.1002/cber.19100430117](https://doi.org/10.1002/cber.19100430117) (cité page 19)
- [82] GABRIEL, S. « Synthese von Oxazolen und Thiazolen II » *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1910, 43, 1283–1287, DOI : [10.1002/cber.19100430219](https://doi.org/10.1002/cber.19100430219) (cité page 19)
- [83] BAGLEY, M. C.; BUCK, R. T.; HIND, S. L.; MOODY, C. J. « Synthesis of functionalised oxazoles and bis-oxazoles » *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1998, 591–600, DOI : [10.1039/A704093H](https://doi.org/10.1039/A704093H) (cité page 19)
- [84] WIPF, P.; MILLER, C. P. « A new synthesis of highly functionalized oxazoles » *J. Org. Chem.* 1993, 58, 3604–3606, DOI : [10.1021/jo00066a004](https://doi.org/10.1021/jo00066a004) (cité page 19)
- [85] BAGLEY, M. C.; BASHFORD, K. E.; HESKETH, C. L.; MOODY, C. J. « Total Synthesis of the Thiopeptide Promothiocin A » *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 3301–3313, DOI : [10.1021/ja994247b](https://doi.org/10.1021/ja994247b) (cité pages 19, 21, 26)
- [86] HUGHES, R. A.; THOMPSON, S. P.; ALCARAZ, L.; MOODY, C. J. « Total synthesis of the thiopeptide amythiamicin D » *Chem. Commun.* 2004, 946–948, DOI : [10.1039/B401580K](https://doi.org/10.1039/B401580K) (cité pages 19, 29)
- [87] HUGHES, R. A.; THOMPSON, S. P.; ALCARAZ, L.; MOODY, C. J. « Total Synthesis of the Thiopeptide Antibiotic Amythiamicin D » *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 15644–15651, DOI : [10.1021/ja0547937](https://doi.org/10.1021/ja0547937) (cité pages 19, 29)
- [88] AMMER, C.; BACH, T. « Total Syntheses of the Thiopeptides Amythiamicin C and D » *Chem. Eur. J.* 2010, 16, 14083–14093, DOI : [10.1002/chem.201002144](https://doi.org/10.1002/chem.201002144) (cité pages 19, 24)
- [89] DEAN, B. M.; MIJOVIC, M. P. V.; WALKER, J. « 660. Chemistry of micrococcin P. Part VI. Racemisation of 2-(1-amino-2-methylpropyl)thiazole-4-carboxylic acid, and related studies » *J. Chem. Soc.* 1961, 3394–3400, DOI : [10.1039/JR9610003394](https://doi.org/10.1039/JR9610003394) (cité page 19)
- [90] SETO, Y.; TORII, K.; BORI, K.; INABATA, K.; KUWATA, S.; WATANABE, H. « Studies of Unusual Amino Acids and Their Peptides. V. The Synthesis and the Absolute Configuration of  $\beta$ (2-Thiazolyl)- $\beta$ -alanine Present in Botromycin » *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1974, 47, 151–155, DOI : [10.1246/bcsj.47.151](https://doi.org/10.1246/bcsj.47.151) (cité page 19)
- [91] PETTIT, G. R.; NELSON, P. S.; HOLZAPFEL, C. W. « Antineoplastic agents. 109. Structural biochemistry. 24. Synthesis of the cyclo-[(gly)Thz-(R)- and (S)-(gln)Thz-L-Val-L-Leu-L-Pro] isomers of dolastatin 3 » *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2654–2659, DOI : [10.1021/jo00215a012](https://doi.org/10.1021/jo00215a012) (cité page 19)
- [92] SCHMIDT, U.; GLEICH, P.; GRIESSER, H.; UTZ, R. « Amino Acids and Peptides; 58 Synthesis of Optically Active 2-(1-Hydroxyalkyl)-thiazole-4-carboxylic Acids and 2-(1-Aminoalkyl)-thiazole-4-carboxylic Acids » *Synthesis* 1986, 992–998, DOI : [10.1055/s-1986-31847](https://doi.org/10.1055/s-1986-31847) (cité pages 20, 25)
- [93] BREDENKAMP, M. W.; HOLZAPFEL, C. W.; VAN ZYL, W. J. « The Chiral Synthesis of Thiazole Amino Acid Enantiomers » *Synth. Commun.* 1990, 20, 2235–2249, DOI : [10.1080/00397919008053164](https://doi.org/10.1080/00397919008053164) (cité page 21)
- [94] BREDENKAMP, M. W.; HOLZAPFEL, C. W.; SNYMAN, R. M.; VAN ZYL, W. J. « Observations on the Hantzsch Reaction: Synthesis of *N-t*-Boc-(S)-Dolaphenine » *Synth. Commun.* 1992, 22, 3029–3039, DOI : [10.1080/00397919209409251](https://doi.org/10.1080/00397919209409251) (cité page 21)
- [95] PATTENDEN, G.; THOM, S. M. « Polyene Macrolactam Construction Using a Stille Vinyl-Vinyl Coupling Protocol: An Approach to the Antitumour Antibiotic Substance Leinamycin » *Synlett* 1993, 215–216, DOI : [10.1055/s-1993-22407](https://doi.org/10.1055/s-1993-22407) (cité page 21)
- [96] MARTIN, B. J.; CLOUGH, J. M.; PATTENDEN, G.; WALDRON, I. R. « Total synthesis of the  $\beta$ -methoxyacrylate-based fungicide myxothiazol » *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 5151–5154, DOI : [10.1016/S0040-4039\(00\)60700-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)60700-1) (cité page 21)
- [97] AGUILAR, E.; MEYERS, A. « Reinvestigation of a modified Hantzsch thiazole synthesis » *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 2473–2476, DOI : [10.1016/S0040-4039\(00\)77147-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)77147-4) (cité page 21)
- [98] AGUILAR, E.; MEYERS, A. « Total synthesis of (–)-bistatramide C » *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 2477–2480, DOI : [10.1016/S0040-4039\(00\)77148-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)77148-6) (cité pages 21, 37)

- [99] BODEN, C. D. J.; PATTENDEN, G.; YE, T. « The Synthesis of Optically Active Thiazoline and Thiazole Derived Peptides from *N*-Protected  $\alpha$ -Amino Acids » *Synlett* 1995, 417–419, DOI : [10.1055/s-1995-4993](https://doi.org/10.1055/s-1995-4993) (cité page 22)
- [100] SOWINSKI, J. A.; TOOGOOD, P. L. « Synthetic studies towards keramamide F » *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 67–70, DOI : [10.1016/0040-4039\(94\)02213-U](https://doi.org/10.1016/0040-4039(94)02213-U) (cité page 22)
- [101] 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. « Total Synthesis of Thiostrepton. Retrosynthetic Analysis and Construction of Key Building Blocks » *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 11159–11175, DOI : [10.1021/ja0529337](https://doi.org/10.1021/ja0529337) (cité pages 22, 28)
- [102] NICOLAOU, K. C.; ZAK, M.; SAFINA, B. S.; ESTRADA, A. A.; LEE, S. H.; NEVALAINEN, M. « Total Synthesis of Thiostrepton. Assembly of Key Building Blocks and Completion of the Synthesis » *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 11176–11183, DOI : [10.1021/ja052934z](https://doi.org/10.1021/ja052934z) (cité pages 22, 28)
- [103] MERRITT, E. A.; BAGLEY, M. C. « Convergent Synthesis of the Central Heterocyclic Domain of Micrococcin P1 » *Synlett* 2007, 954–958, DOI : [10.1055/s-2007-973870](https://doi.org/10.1055/s-2007-973870) (cité page 22)
- [104] MERRITT, E. A.; BAGLEY, M. C. « Holzapfel-Meyers-Nicolaou Modification of the Hantzsch Thiazole Synthesis » *Synthesis* 2007, 3535–3541, DOI : [10.1055/s-2007-990851](https://doi.org/10.1055/s-2007-990851) (cité pages 22, 67, 68, 73, 75, 105, 125, 129, 131)
- [105] BRUNO, P.; PEÑA, S.; JUST-BARINGO, X.; ALBERICIO, F.; ÁLVAREZ, M. « Total Synthesis of Aeruginazole A » *Org. Lett.* 2011, 13, 4648–4651, DOI : [10.1021/ol2018592](https://doi.org/10.1021/ol2018592) (cité page 22)
- [106] MOODY, C. J.; HUNT, J. C. A. « Addition of 2-Lithiothiazoles to ROPHy/SOPHy Aldoximes: Asymmetric Synthesis of 1-(2-Thiazolyl)ethylamines » *Synlett* 1999, 984–986, DOI : [10.1055/s-1999-3109](https://doi.org/10.1055/s-1999-3109) (cité page 23)
- [107] MOODY, C. J.; HUNT, J. C. A. « Synthesis of Virenamide B, a Cytotoxic Thiazole-Containing Peptide » *J. Org. Chem.* 1999, 64, 8715–8717, DOI : [10.1021/jo9908694](https://doi.org/10.1021/jo9908694) (cité page 23)
- [108] LARIGO, A. S., résultats non publiés (voir référence [33]) (cité page 23)
- [109] COOPER, T. S.; LARIGO, A. S.; LAURENT, P.; MOODY, C. J.; TAKLE, A. K. « *O*-(1-Phenylbutyl)benzyloxy-acetaldoxime, a Versatile Reagent for the Asymmetric Synthesis of Protected 1,2-Aminoalcohols and 2-Hydroxymethyl Nitrogen Heterocycles » *Synlett* 2002, 1730–1732, DOI : [10.1055/s-2002-34235](https://doi.org/10.1055/s-2002-34235) (cité page 23)
- [110] SPIESS, A.; HECKMANN, G.; BACH, T. « Regio- and Stereoselective Synthesis of  $\alpha$ -Chiral 2-Substituted 4-Bromothiazoles from 2,4-Dibromothiazole by Bromine-Magnesium Exchange. Building Blocks for the Synthesis of Thiazolyl Peptides and Dolabellin » *Synlett* 2004, 131–133, DOI : [10.1055/s-2003-43361](https://doi.org/10.1055/s-2003-43361) (cité page 23)
- [111] DELGADO, O.; HECKMANN, G.; MÜLLER, H. M.; BACH, T. « Synthesis and Configurational Assignment of the Amino Alcohol in the Eastern Fragment of the GE2270 Antibiotics by Regio- and Stereoselective Addition of 2-Metalated 4-Bromothiazoles to  $\alpha$ -Chiral Electrophiles » *J. Org. Chem.* 2006, 71, 4599–4608, DOI : [10.1021/jo060462g](https://doi.org/10.1021/jo060462g) (cité page 23)
- [112] COGAN, D. A.; LIU, G.; ELLMAN, J. « Asymmetric synthesis of chiral amines by highly diastereoselective 1,2-additions of organometallic reagents to *N*-*tert*-butanesulfinylimines » *Tetrahedron* 1999, 55, 8883–8904, DOI : [10.1016/S0040-4020\(99\)00451-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(99)00451-2) (cité page 24)
- [113] MORI, T.; HIGASHIBAYASHI, S.; GOTO, T.; KOHNO, M.; SATOUCHI, Y.; SHINKO, K.; SUZUKI, K.; SUZUKI, S.; TOHMIYA, H.; HASHIMOTO, K.; NAKATA, M. « Total Synthesis of Siomycin A: Construction of Synthetic Segments » *Chem. Asian J.* 2008, 3, 984–1012, DOI : [10.1002/asia.200800032](https://doi.org/10.1002/asia.200800032) (cité page 24)
- [114] MORI, T.; HIGASHIBAYASHI, S.; GOTO, T.; KOHNO, M.; SATOUCHI, Y.; SHINKO, K.; SUZUKI, K.; SUZUKI, S.; TOHMIYA, H.; HASHIMOTO, K.; NAKATA, M. « Total Synthesis of Siomycin A: Completion of the Total Synthesis » *Chem. Asian J.* 2008, 3, 1013–1025, DOI : [10.1002/asia.200800033](https://doi.org/10.1002/asia.200800033) (cité page 24)
- [115] HIGASHIBAYASHI, S.; KOHNO, M.; GOTO, T.; SUZUKI, K.; MORI, T.; HASHIMOTO, K.; NAKATA, M. « Synthetic studies on thiostrepton family of peptide antibiotics: synthesis of the pentapeptide segment containing dihydroxyisoleucine, thiazoline and dehydroamino acid » *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3707–3712, DOI : [10.1016/j.tetlet.2004.03.099](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.03.099) (cité page 24)
- [116] SHIMAMURA, H.; GOUDA, H.; NAGAI, K.; HIROSE, T.; ICHIOKA, M.; FURUYA, Y.; KOBAYASHI, Y.; HIRONO, S.; SUNAZUKA, T.; ÔMURA, S. « Structure Determination and Total Synthesis of Bottromycin A2: A Potent Antibiotic against MRSA and VRE » *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 914–917, DOI : [10.1002/anie.200804138](https://doi.org/10.1002/anie.200804138) (cité page 24)
- [117] GROSS, S.; HEUSER, S.; AMMER, C.; HECKMANN, G.; BACH, T. « 2,4-Disubstituted Thiazoles by Regioselective Cross-Coupling or Bromine-Magnesium Exchange Reactions of 2,4-Dibromothiazole » *Synthesis* 2011, 199–206, DOI : [10.1055/s-0030-1258373](https://doi.org/10.1055/s-0030-1258373) (cité page 24)

- [118] POP, L.; LASSALAS, P.; BENCZE, L. C.; TOŞA, M. I.; NAGY, B.; IRIMIE, F. D.; HOARAU, C. « Chemoenzymatic synthesis of highly enantiomerically enriched secondary alcohols with a thiazolic core » *Tetrahedron: Asymmetry* 2012, 23, 474–481, DOI : [10.1016/j.tetasy.2012.03.014](https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2012.03.014) (cité page 25)
- [119] KRASOVSKIY, A.; KNOCHEL, P. « A LiCl-Mediated Br/Mg Exchange Reaction for the Preparation of Functionalized Aryl- and Heteroarylmagnesium Compounds from Organic Bromides » *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 3333–3336, DOI : [10.1002/anie.200454084](https://doi.org/10.1002/anie.200454084) (cité page 25)
- [120] CIUFOLINI, M. A.; SHEN, Y. C. « Studies toward Thiostrepton Antibiotics: Assembly of the Central Pyridine–Thiazole Cluster of Micrococins » *J. Org. Chem.* 1997, 62, 3804–3805, DOI : [10.1021/jo9704422](https://doi.org/10.1021/jo9704422) (cité page 25)
- [121] CIUFOLINI, M. A.; SHEN, Y.-C. « Synthesis of the Bycroft–Gowland Structure of Micrococcin P1 » *Org. Lett.* 1999, 1, 1843–1846, DOI : [10.1021/ol991115e](https://doi.org/10.1021/ol991115e) (cité page 25)
- [122] BOHLMANN, F.; RAHTZ, D. « Über eine neue Pyridinsynthese » *Chem. Ber.* 1957, 90, 2265–2272, DOI : [10.1002/cber.19570901021](https://doi.org/10.1002/cber.19570901021) (cité page 26)
- [123] MOODY, C. J.; BAGLEY, M. C. « Studies on Thiopeptide Antibiotics: Synthesis of an Oxazole–Thiazole–Pyridine Fragment related to Promothiocin A » *Synlett* 1998, 361–362, DOI : [10.1055/s-1998-1670](https://doi.org/10.1055/s-1998-1670) (cité page 26)
- [124] BAGLEY, M. C.; GLOVER, C.; MERRITT, E. A. « The Bohlmann–Rahtz Pyridine Synthesis: From Discovery to Applications » *Synlett* 2007, 2459–2482, DOI : [10.1055/s-2007-986674](https://doi.org/10.1055/s-2007-986674) (cité page 26)
- [125] BAGLEY, M. C.; DALE, J. W.; BOWER, J. « A New Modification of the Bohlmann–Rahtz Pyridine Synthesis » *Synlett* 2001, 1149–1151, DOI : [10.1055/s-2001-15140](https://doi.org/10.1055/s-2001-15140) (cité page 26)
- [126] BAGLEY, M. C.; DALE, J. W.; BOWER, J. « A new one-pot three-component condensation reaction for the synthesis of 2,3,4,6-tetrasubstituted pyridines » *Chem. Commun.* 2002, 1682–1683, DOI : [10.1039/B203900A](https://doi.org/10.1039/B203900A) (cité page 26)
- [127] BAGLEY, M. C.; HUGHES, D. D.; SABO, H. M.; TAYLOR, P. H.; XIONG, X. « One-Pot Synthesis of Pyridines or Pyrimidines by Tandem Oxidation–Heteroannulation of Propargylic Alcohols » *Synlett* 2003, 1443–1446, DOI : [10.1055/s-2003-40827](https://doi.org/10.1055/s-2003-40827) (cité page 27)
- [128] XIONG, X.; BAGLEY, M. C.; CHAPANERI, K. « A new mild method for the one-pot synthesis of pyridines » *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6121–6124, DOI : [10.1016/j.tetlet.2004.06.061](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.06.061) (cité page 27)
- [129] BAGLEY, M. C.; GLOVER, C.; MERRITT, E. A.; XIONG, X. « New N-Halosuccinimide-Mediated Reactions for the Synthesis of Pyridines » *Synlett* 2004, 0811–0814, DOI : [10.1055/s-2004-820019](https://doi.org/10.1055/s-2004-820019) (cité page 27)
- [130] BAGLEY, M. C.; GLOVER, C.; CHEVIS, D. « Iodine-Catalysed Bohlmann–Rahtz Cyclodehydration Reactions » *Synlett* 2005, 649–651, DOI : [10.1055/s-2005-863712](https://doi.org/10.1055/s-2005-863712) (cité page 27)
- [131] BAGLEY, M. C.; XIONG, X. « Stereoselective Synthesis of the  $\gamma$ -Lactam Hydrolysate of the Thiopeptide Cyclothiazomycin » *Org. Lett.* 2004, 6, 3401–3404, DOI : [10.1021/ol0485870](https://doi.org/10.1021/ol0485870) (cité page 27)
- [132] BAGLEY, M. C.; DALE, J. W.; XIONG, X.; BOWER, J. « Synthesis of Dimethyl Sulfomycinamate » *Org. Lett.* 2003, 5, 4421–4424, DOI : [10.1021/ol0357144](https://doi.org/10.1021/ol0357144) (cité page 27)
- [133] BAGLEY, M. C.; CHAPANERI, K.; DALE, J. W.; XIONG, X.; BOWER, J. « One-Pot Multistep Bohlmann–Rahtz Heteroannulation Reactions: Synthesis of Dimethyl Sulfomycinamate » *J. Org. Chem.* 2005, 70, 1389–1399, DOI : [10.1021/jo048106q](https://doi.org/10.1021/jo048106q) (cité page 27)
- [134] BAGLEY, M. C.; DALE, J. W.; JENKINS, R. L.; BOWER, J. « First synthesis of an amythiamicin pyridine cluster » *Chem. Commun.* 2004, 102–103, DOI : [10.1039/B310944E](https://doi.org/10.1039/B310944E) (cité page 27)
- [135] AULAKH, V. S.; CIUFOLINI, M. A. « An Improved Synthesis of Pyridine–Thiazole Cores of Thiopeptide Antibiotics » *J. Org. Chem.* 2009, 74, 5750–5753, DOI : [10.1021/jo900950x](https://doi.org/10.1021/jo900950x) (cité page 28)
- [136] NICOLAOU, K. C.; NEVALAINEN, M.; SAFINA, B. S.; ZAK, M.; BULAT, S. « A Biomimetically Inspired Synthesis of the Dehydropiperidine Domain of Thiostrepton » *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 1941–1945, URL : <http://doi.org/c7gwg> (cité page 28)
- [137] MOODY, C. J.; HUGHES, R. A.; THOMPSON, S. P.; ALCARAZ, L. « Biosynthesis inspired Diels–Alder route to pyridines: synthesis of the 2,3-dithiazolylpyridine core of the thiopeptide antibiotics » *Chem. Commun.* 2002, 1760–1761, DOI : [10.1039/B204868J](https://doi.org/10.1039/B204868J) (cité page 28)
- [138] NICOLAOU, K. C.; SAFINA, B. S.; ZAK, M.; ESTRADA, A. A.; LEE, S. H. « Total Synthesis of Thiostrepton, Part 1: Construction of the Dehydropiperidine/Thiazoline-Containing Macrocycle » *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 5087–5092, DOI : [10.1002/anie.200461340](https://doi.org/10.1002/anie.200461340) (cité page 28)
- [139] NICOLAOU, K. C.; ZAK, M.; SAFINA, B. S.; LEE, S. H.; ESTRADA, A. A. « Total Synthesis of Thiostrepton, Part 2: Construction of the Quinaldic Acid Macrocycle and Final Stages of the Synthesis » *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 5092–5097, DOI : [10.1002/anie.200461341](https://doi.org/10.1002/anie.200461341) (cité page 28)
- [140] NICOLAOU, K. C.; ZOU, B.; DETHE, D. H.; LI, D. B.; CHEN, D. Y.-K. « Total Synthesis of Antibiotics GE2270A and GE2270T » *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 7786–7792, DOI : [10.1002/anie.200602798](https://doi.org/10.1002/anie.200602798) (cité page 28)

- [141] NICOLAOU, K. C. ; DETHE, D. H. ; LEUNG, G. Y. C. ; ZOU, B. ; CHEN, D. Y.-K. « Total Synthesis of Thiopeptide Antibiotics GE2270A, GE2270T, and GE2270C1 » *Chem. Asian J.* 2008, 3, 413–429, DOI : [10.1002/asia.200700361](https://doi.org/10.1002/asia.200700361) (cité pages 28, 68, 125)
- [142] NICOLAOU, K. C. ; DETHE, D. H. ; CHEN, D. Y.-K. « Total syntheses of amythiamicins A, B and C » *Chem. Commun.* 2008, 2632–2634, DOI : [10.1039/B805069B](https://doi.org/10.1039/B805069B) (cité page 28)
- [143] ZOU, Y. ; LIU, Q. ; DEITERS, A. « Synthesis of the Pyridine Core of Cyclothiazomycin » *Org. Lett.* 2011, 13, 4352–4355, DOI : [10.1021/ol201682k](https://doi.org/10.1021/ol201682k) (cité page 30)
- [144] SHIN, C.-G. ; SAITO, H. ; YONEZAWA, Y. « Useful Synthesis of the Main Central 2,3,6-Trisubstituted Pyridine Skeleton of Various Thiostrepton-Type Macrocyclic Antibiotics » *Heterocycles* 2003, 61, 45–50, DOI : [10.3987/COM-03-S27](https://doi.org/10.3987/COM-03-S27) (cité page 30)
- [145] UMEMURA, K. ; IKEDA, S. ; YOSHIMURA, J. ; OKUMURA, K. ; SAITO, H. ; SHIN, C.-G. « Synthesis of the Central Heterocyclic Skeleton of an Antibiotic, A10255 » *Chem. Lett.* 1997, 26, 1203–1204, DOI : [10.1246/cl.1997.1203](https://doi.org/10.1246/cl.1997.1203) (cité page 30)
- [146] OKABE, A. ; ITO, A. ; OKUMURA, K. ; SHIN, C.-G. « Convenient Synthesis of a Central 2,3,6-Trisubstituted Pyridine Skeleton of a Macrobicyclic Antibiotic, Cyclothiazomycin » *Chem. Lett.* 2001, 30, 380–381, DOI : [10.1246/cl.2001.380](https://doi.org/10.1246/cl.2001.380) (cité page 30)
- [147] SHIN, C.-G. ; OKABE, A. ; ITO, A. ; ITO, A. ; YONEZAWA, Y. « Novel Synthesis of the Main Central 2,3,6-Trisubstituted Pyridine Skeleton [Fragment A-B-C] of a Macrobicyclic Antibiotic, Cyclothiazomycin » *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2002, 75, 1583–1596, DOI : [10.1246/bcsj.75.1583](https://doi.org/10.1246/bcsj.75.1583) (cité page 30)
- [148] ENDOH, N. ; YONEZAWA, Y. ; SHIN, C.-G. « Asymmetric Synthesis of the Main Pyridine Skeleton for a Macrobicyclic Antibiotic, Cyclothiazomycin » *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2003, 76, 643–644 (cité page 30)
- [149] OKUMURA, K. ; SHIGEKUNI, M. ; NAKAMURA, Y. ; SHIN, C.-G. « Useful Synthesis of 2,3,6-Polythiazolesubstituted Pyridine Skeleton [Fragment A-C] of Peptide Antibiotic, Micrococcin P » *Chem. Lett.* 1996, 25, 1025–1026, DOI : [10.1246/cl.1996.1025](https://doi.org/10.1246/cl.1996.1025) (cité page 30)
- [150] SUZUKI, S. ; YONEZAWA, Y. ; SHIN, C.-G. « Useful Synthesis of Fragment A-C-D of a Thiostrepton-type Macrocyclic Antibiotic, Thiocilline I » *Chem. Lett.* 2004, 33, 814–815, DOI : [10.1246/cl.2004.814](https://doi.org/10.1246/cl.2004.814) (cité page 30)
- [151] OKUMURA, K. ; SAITO, H. ; SHIN, C.-G. ; UMEMURA, K. ; YOSHIMURA, J. « Convenient Synthesis of the Central 3,6-Di(2-thiazolyl)-2-(4-thiazolyl)pyridine Skeleton of a Macrocyclic Antibiotic, GE 2270 A » *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1998, 71, 1863–1870, DOI : [10.1246/bcsj.71.1863](https://doi.org/10.1246/bcsj.71.1863) (cité page 30)
- [152] OKUMURA, K. ; SUZUKI, T. ; SHIN, C.-G. « Convenient Synthesis of a 2,3,6-Tristhiazolylsubstituted Pyridine Skeleton [Fragment A-C] of a Macrocyclic Antibiotic, GE 2270 A » *Heterocycles* 2000, 53, 765–770, DOI : [10.3987/COM-99-8818](https://doi.org/10.3987/COM-99-8818) (cité page 30)
- [153] SUZUKI, T. ; NAGASAKI, A. ; OKUMURA, K. ; SHIN, C.-G. « Convenient Syntheses of Fragment B and Linear Main Skeleton [Fragment A-B-C'] Derivatives of an Antibiotic, GE 2270 A » *Heterocycles* 2001, 55, 835–840, DOI : [10.3987/COM-01-9172](https://doi.org/10.3987/COM-01-9172) (cité page 30)
- [154] KELLY, T. R. ; JAGOE, C. T. ; GU, Z. « Synthesis of micrococcin acid » *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 4263–4266, DOI : [10.1016/S0040-4039\(00\)92144-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)92144-0) (cité pages 30, 42)
- [155] HECKMANN, G. ; BACH, T. « Synthesis of the Heterocyclic Core of the GE 2270 Antibiotics and Structure Elucidation of a Major Degradation Product » *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 1199–1201, DOI : [10.1002/anie.200461715](https://doi.org/10.1002/anie.200461715) (cité page 31)
- [156] MÜLLER, H. M. ; DELGADO, O. ; BACH, T. « Total Synthesis of the Thiazolyl Peptide GE2270 A » *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 4771–4774, DOI : [10.1002/anie.200700684](https://doi.org/10.1002/anie.200700684) (cité page 31)
- [157] DELGADO, O. ; MÜLLER, H. M. ; BACH, T. « Concise Total Synthesis of the Thiazolyl Peptide Antibiotic GE2270 A » *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 2322–2339, DOI : [10.1002/chem.200701823](https://doi.org/10.1002/chem.200701823) (cité page 31)
- [158] SNIECKUS, V. « Directed ortho metalation. Tertiary amide and O-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics » *Chem. Rev.* 1990, 90, 879–933, DOI : [10.1021/cr00104a001](https://doi.org/10.1021/cr00104a001) (cité page 35)
- [159] NEGISHI, E.-I. ; LIU, F. in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2007, p. 1–47, DOI : [10.1002/9783527612222.ch1](https://doi.org/10.1002/9783527612222.ch1) (cité page 35)
- [160] MONGIN, F. ; QUÉGUINER, G. « Advances in the directed metallation of azines and diazines (pyridines, pyrimidines, pyrazines, pyridazines, quinolines, benzodiazines and carbolines). Part 1: Metallation of pyridines, quinolines and carbolines » *Tetrahedron* 2001, 57, 4059–4090, DOI : [10.1016/S0040-4020\(01\)00100-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00100-4) (cité page 35)
- [161] TURCK, A. ; PLÉ, N. ; MONGIN, F. ; QUÉGUINER, G. « Advances in the directed metallation of azines and diazines (pyridines, pyrimidines, pyrazines, pyridazines, quinolines, benzodiazines and carbolines). Part 2: Metallation of pyrimidines, pyrazines, pyridazines and benzodiazines » *Tetrahedron* 2001, 57, 4489–4505, DOI : [10.1016/S0040-4020\(01\)00225-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00225-3) (cité page 35)

- [162] SCHLOSSER, M. « The Organometallic Approach to Molecular Diversity – Halogens as Helpers » *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 2001, 3975–3984, URL : <http://doi.org/dv5dds> (cité page 35)
- [163] CLAYDEN, J., *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*; Pergamon : 2002, URL : <http://www.sciencedirect.com/science/bookseries/14601567/23> (cité page 35)
- [164] SCHLOSSER, M., *Organometallics in Synthesis: A Manual*; John Wiley & Sons : 2004, URL : <http://www.wiley.com/legacy/wileychi/eros/schlosser.html> (cité page 35)
- [165] NÁJERA, C.; SANSANO, J. M.; YUS, M. « Recent synthetic uses of functionalised aromatic and heteroaromatic organolithium reagents prepared by non-deprotonating methods » *Tetrahedron* 2003, 59, 9255–9303, DOI : [10.1016/j.tet.2003.09.065](https://doi.org/10.1016/j.tet.2003.09.065) (cité page 35)
- [166] DIEDERICH, F.; STANG, P., *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; John Wiley & Sons : 2004 (cité page 35)
- [167] EPSZTAJN, J.; JOZWIAK, A.; SZCZESNIAK, A. K. « Secondary Amides as ortho-Directed Metallation Groups for Arenes; a Useful Construction Way of the Polysubstituted Aromatic and Heteroaromatic Systems » *Curr. Org. Chem.* 2006, 10, 1817–1848, DOI : [doi:10.2174/138527206778249883](https://doi.org/10.2174/138527206778249883) (cité page 35)
- [168] SCHLOSSER, M.; MONGIN, F. « Pyridine elaboration through organometallic intermediates: regiochemical control and completeness » *Chem. Soc. Rev.* 2007, 36, 1161–1172, DOI : [10.1039/B706241A](https://doi.org/10.1039/B706241A) (cité page 35)
- [169] MULVEY, R. E.; MONGIN, F.; UCHIYAMA, M.; KONDO, Y. « Deprotonative Metalation Using Ate Compounds: Synergy, Synthesis, and Structure Building » *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 3802–3824, DOI : [10.1002/anie.200604369](https://doi.org/10.1002/anie.200604369) (cité page 36)
- [170] WENCEL-DELORD, J.; DROGE, T.; LIU, F.; GLORIUS, F. « Towards mild metal-catalyzed C-H bond activation » *Chem. Soc. Rev.* 2011, 40, 4740–4761, DOI : [10.1039/C1CS15083A](https://doi.org/10.1039/C1CS15083A) (cité page 36)
- [171] ALBERICO, D.; SCOTT, M. E.; LAUTENS, M. « Aryl–Aryl Bond Formation by Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation » *Chem. Rev.* 2007, 107, 174–238, DOI : [10.1021/cr0509760](https://doi.org/10.1021/cr0509760) (cité page 36)
- [172] BALCELLS, D.; CLOT, E.; EISENSTEIN, O. « C–H Bond Activation in Transition Metal Species from a Computational Perspective » *Chem. Rev.* 2010, 110, 749–823, DOI : [10.1021/cr900315k](https://doi.org/10.1021/cr900315k) (cité page 36)
- [173] LAPOINTE, D.; FAGNOU, K. « Overview of the Mechanistic Work on the Concerted Metallation-Deprotonation Pathway » *Chem. Lett.* 2010, 39, 1118–1126, DOI : [10.1246/cl.2010.1118](https://doi.org/10.1246/cl.2010.1118) (cité page 36)
- [174] ACKERMANN, L. « Carboxylate-Assisted Transition-Metal-Catalyzed C–H Bond Functionalizations: Mechanism and Scope » *Chem. Rev.* 2011, 111, 1315–1345, DOI : [10.1021/cr100412j](https://doi.org/10.1021/cr100412j) (cité page 36)
- [175] SEREGIN, I. V.; GEVORGYAN, V. « Direct transition metal-catalyzed functionalization of heteroaromatic compounds » *Chem. Soc. Rev.* 2007, 36, 1173–1193, DOI : [10.1039/B606984N](https://doi.org/10.1039/B606984N) (cité page 36)
- [176] THEVEAU, L.; VERRIER, C.; LASSALAS, P.; MARTIN, T.; DUPAS, G.; MARSAIS, F.; HOARAU, C.; QUÉGUINER, O.; VAN HIJFTE, L. « Mechanism selection for regiocontrol in base-assisted, palladium-catalysed direct C–H coupling with halides: First approach for oxazole- and thiazole-4-carboxylates » *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 14450–14463, DOI : [10.1002/chem.201101615](https://doi.org/10.1002/chem.201101615) (cité page 36)
- [177] BAYH, O.; AWAD, H.; MONGIN, F.; HOARAU, C.; BISCHOFF, L.; TRÉCOURT, F.; QUÉGUINER, G.; MARSAIS, F.; BLANCO, F.; ABARCA, B.; BALLESTEROS, R. « Deprotonation of Benzoxazole and Oxazole Using Lithium Magnesates » *J. Org. Chem.* 2005, 70, 5190–5196, DOI : [10.1021/jo050493w](https://doi.org/10.1021/jo050493w) (cité page 36)
- [178] ROBERT, N.; HOARAU, C.; CÉLANIRE, S.; RIBÉREAU, P.; GODARD, A.; QUÉGUINER, G.; MARSAIS, F. « Efficient and fast Heck vinylation of 2-bromo-6-methyl pyridines with methylacrylate. Application to the synthesis of 6-methyl cyclopenta[b]pyridinone » *Tetrahedron* 2005, 61, 4569–4576, DOI : [10.1016/j.tet.2005.03.008](https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.03.008) (cité page 36)
- [179] BAYH, O.; AWAD, H.; MONGIN, F.; HOARAU, C.; TRÉCOURT, F.; QUÉGUINER, G.; MARSAIS, F.; BLANCO, F.; ABARCA, B.; BALLESTEROS, R. « Deprotonation of thiophenes using lithium magnesates » *Tetrahedron* 2005, 61, 4779–4784, DOI : [10.1016/j.tet.2005.03.024](https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.03.024) (cité page 36)
- [180] LAZAAR, J.; HOARAU, C.; MONGIN, F.; TRÉCOURT, F.; GODARD, A.; QUÉGUINER, G.; MARSAIS, F. « 'One-pot' four-step synthesis of cerpegin » *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 3811–3813, DOI : [10.1016/j.tetlet.2005.03.176](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.03.176) (cité page 36)
- [181] ROBERT, N.; BONNEAU, A.-L.; HOARAU, C.; MARSAIS, F. « Unusual Sterically Controlled Regioselective Lithiation of 3-Bromo-5-(4,4'-dimethyl)oxazolinyropyridine. Straightforward Access to Highly Substituted Nicotinic Acid Derivatives » *Org. Lett.* 2006, 8, 6071–6074, DOI : [10.1021/ol062556i](https://doi.org/10.1021/ol062556i) (cité page 36)
- [182] BONNEAU, A.-L.; ROBERT, N.; HOARAU, C.; BAUDOIN, O.; MARSAIS, F. « A new synthetic approach to biaryls of the rhazinilam type. Application to synthesis of three novel phenylpyridine-carbamate analogues » *Org. Biomol. Chem.* 2007, 5, 175–183, DOI : [10.1039/B613173E](https://doi.org/10.1039/B613173E) (cité page 36)
- [183] ROBERT, N.; HOARAU, C.; MARSAIS, F. « Neat total synthesis of six monoterpene alkaloids of the actinidine series » *Tetrahedron* 2007, 63, 3702–3706, DOI : [10.1016/j.tet.2007.02.090](https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.02.090) (cité page 36)

- [184] HAWAD, H.; BAYH, O.; HOARAU, C.; TRÉCOURT, F.; QUÉGUINER, G.; MARSAIS, F. « Deprotonation of pyridine carboxamides using lithium magnesiate bases » *Tetrahedron* 2008, 64, 3236–3245, DOI : [10.1016/j.tet.2008.01.064](https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.01.064) (cité page 36)
- [185] 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, DOI : [10.1016/j.tetlet.2008.12.068](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.12.068) (cité page 36)
- [186] BELLAMY, E.; BAYH, O.; HOARAU, C.; TRÉCOURT, F.; QUÉGUINER, G.; MARSAIS, F. « Ortho-directed functionalization of arenes using magnesate bases » *Chem. Commun.* 2010, 46, 7043–7045, DOI : [10.1039/C0CC01731K](https://doi.org/10.1039/C0CC01731K) (cité page 36)
- [187] ZHAO, D.; YOU, J.; HU, C. « Recent Progress in Coupling of Two Heteroarenes » *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 5466–5492, DOI : [10.1002/chem.201003039](https://doi.org/10.1002/chem.201003039) (cité page 37)
- [188] VERRIER, C.; LASSALAS, P.; THÉVEAU, L.; QUÉGUINER, G.; TRÉCOURT, F.; MARSAIS, F.; HOARAU, C. « Recent advances in direct C–H arylation: Methodology, selectivity and mechanism in oxazole series » *Beilstein J. Org. Chem.* 2011, 7, 1584–1601, DOI : [10.3762/bjoc.7.187](https://doi.org/10.3762/bjoc.7.187) (cité pages 37, 39, 90)
- [189] YEUNG, C. S.; DONG, V. M. « Catalytic Dehydrogenative Cross-Coupling: Forming Carbon–Carbon Bonds by Oxidizing Two Carbon–Hydrogen Bonds » *Chem. Rev.* 2011, 111, 1215–1292, DOI : [10.1021/cr100280d](https://doi.org/10.1021/cr100280d) (cité page 37)
- [190] NISHIDA, A.; FUWA, M.; FUJIKAWA, Y.; NAKAHATA, E.; FURUNO, A.; NAKAGAWA, M. « First total synthesis of martefragin A, a potent inhibitor of lipid peroxidation isolated from sea alga » *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5983–5986, DOI : [10.1016/S0040-4039\(98\)01228-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)01228-3) (cité page 37)
- [191] AXELROD, B.; BELZILE, J. « Notes - Isolation of an Alkaloid Annuloline, from the Roots of *Lolium Multiflorum* » *J. Org. Chem.* 1958, 23, 919–920, DOI : [10.1021/jo01100a617](https://doi.org/10.1021/jo01100a617) (cité pages 37, 42)
- [192] RUDI, A.; STEIN, Z.; GREEN, S.; GOLDBERG, I.; KASHMAN, Y.; BENAYAHU, Y.; SCHLEYER, M. « Phorbazoles A–D, novel chlorinated phenylpyrrolyloxazoles from the marine sponge phorbas aff. clathrata » *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 2589–2592, DOI : [10.1016/S0040-4039\(00\)77179-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)77179-6) (cité page 38)
- [193] LOUGHLIN, W. A.; MUDERAWAN, I. W.; MCCLEARY, M. A.; VOLTER, K. E.; KING, M. D. « Studies Towards the Synthesis of Phorbazoles A–D: Formation of the Pyrrole Oxazole Skeleton » *Aust. J. Chem.* 1999, 52, 231–234, DOI : [10.1071/C98169](https://doi.org/10.1071/C98169) (cité page 38)
- [194] OJIKI, M.; SUZUKI, Y.; TSUKAMOTO, A.; SAKAGAMI, Y.; FUDOU, R.; YOSHIMURA, T.; YAMANAKA, S. « Cystothiazoles A and B, New Bithiazole-type Antibiotics from the Myxobacterium *Cystobacter fuscus* » *J. Antibiot.* 1998, 51, 275–281, DOI : [10.7164/antibiotics.51.275](https://doi.org/10.7164/antibiotics.51.275) (cité pages 38, 41, 60)
- [195] SUZUKI, Y.; OJIKI, M.; SAKAGAMI, Y.; FUDOU, R.; YAMANAKA, S. « Cystothiazoles C–F, new bithiazole-type antibiotics from the myxobacterium *Cystobacter fuscus* » *Tetrahedron* 1998, 54, 11399–11404, DOI : [10.1016/S0040-4020\(98\)00694-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(98)00694-2) (cité pages 38, 41, 60)
- [196] ICHIBA, T.; YOSHIDA, W. Y.; SCHEUER, P. J.; HIGA, T.; GRAVALOS, D. G. « Hennoxazoles, bioactive bisoxazoles from a marine sponge » *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 3173–3174, DOI : [10.1021/ja00008a056](https://doi.org/10.1021/ja00008a056) (cité page 38)
- [197] SHIN-YA, K.; WIERZBA, K.; MATSUO, K.-I.; OHTANI, T.; YAMADA, Y.; FURIHATA, K.; HAYAKAWA, Y.; SETO, H. « Telomestatin, a Novel Telomerase Inhibitor from *Streptomyces anulatus* » *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 1262–1263, DOI : [10.1021/ja005780q](https://doi.org/10.1021/ja005780q) (cité page 38)
- [198] LINDQUIST, N.; FENICAL, W.; VAN DUYN, G. D.; CLARDY, J. « Isolation and structure determination of diazonamides A and B, unusual cytotoxic metabolites from the marine ascidian *Diazona chinensis* » *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 2303–2304, DOI : [10.1021/ja00006a060](https://doi.org/10.1021/ja00006a060) (cité page 38)
- [199] CRUZ-MONSERRATE, Z.; VERVOORT, H. C.; BAI, R.; NEWMAN, D. J.; HOWELL, S. B.; LOS, G.; MULLANEY, J. T.; WILLIAMS, M. D.; PETTIT, G. R.; FENICAL, W.; HAMEL, E. « Diazonamide A and a Synthetic Structural Analog: Disruptive Effects on Mitosis and Cellular Microtubules and Analysis of Their Interactions with Tubulin » *Mol. Pharmacol.* 2003, 63, 1273–1280, DOI : [10.1124/mol.63.6.1273](https://doi.org/10.1124/mol.63.6.1273) (cité page 38)
- [200] HOARAU, C.; DU FOU DE Kerdaniel, A.; BRACQ, N.; GRANDCLAUDON, P.; COUTURE, A.; MARSAIS, F. « Regioselective palladium-catalyzed phenylation of ethyl 4-oxazolecarboxylate » *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 8573–8577, DOI : [10.1016/j.tetlet.2005.09.192](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.09.192) (cité page 38)
- [201] VERRIER, C.; MARTIN, T.; HOARAU, C.; MARSAIS, F. « Palladium-Catalyzed Direct (Hetero)arylation of Ethyl Oxazole-4-carboxylate: An Efficient Access to (Hetero)aryloxazoles » *J. Org. Chem.* 2008, 73, 7383–7386, DOI : [10.1021/jo801093n](https://doi.org/10.1021/jo801093n) (cité pages 38, 42)
- [202] ROGER, J.; VERRIER, C.; LE GOFF, R.; HOARAU, C.; DOUCET, H. « Carbonates: Ecofriendly Solvents for Palladium-Catalyzed Direct 2-Arylation of Oxazole Derivatives » *ChemSusChem* 2009, 2, 951–956, DOI : [10.1002/cssc.200900148](https://doi.org/10.1002/cssc.200900148) (cité page 38)

- [203] DONG, J. J.; ROGER, J.; VERRIER, C.; MARTIN, T.; LE GOFF, R.; HOARAU, C.; DOUCET, H. « Carbonates: eco-friendly solvents for palladium-catalysed direct arylation of heteroaromatics » *Green Chem.* 2010, 12, 2053–2063, DOI : [10.1039/C0GC00229A](https://doi.org/10.1039/C0GC00229A) (cité page 38)
- [204] VERRIER, C.; HOARAU, C.; MARSAIS, F. « Direct palladium-catalyzed alkenylation, benzylation and alkylation of ethyl oxazole-4-carboxylate with alkenyl-, benzyl- and alkyl halides » *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 647–650, DOI : [10.1039/B816374J](https://doi.org/10.1039/B816374J) (cité page 38)
- [205] MARTIN, T.; VERRIER, C.; HOARAU, C.; MARSAIS, F. « Direct C-2 Arylation of Alkyl 4-Thiazolecarboxylates: New Insights in Synthesis of Heterocyclic Core of Thiopeptide Antibiotics » *Org. Lett.* 2008, 10, 2909–2912, DOI : [10.1021/ol801035c](https://doi.org/10.1021/ol801035c) (cité pages 38, 115)
- [206] THÉVEAU, L.; QUEROLLE, O.; DUPAS, G.; HOARAU, C. « Ligand controlled orthogonal base-assisted direct C–H bond arylation in oxa(thia)zole-4-carboxylate series. New insights in nCMD mechanism » *Tetrahedron* 2013, DOI : [10.1016/j.tet.2013.01.073](https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.01.073), URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402013001440> (cité page 39)
- [207] PASCUAL, S.; DE MENDOZA, P.; BRAGA, A. A.; MASERAS, F.; ECHAVARREN, A. M. « Bidentate phosphines as ligands in the palladium-catalyzed intramolecular arylation: the intermolecular base-assisted proton abstraction mechanism » *Tetrahedron* 2008, 64, 6021–6029, DOI : [10.1016/j.tet.2008.01.056](https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.01.056) (cité page 40)
- [208] GERTH, K.; IRSCHIK, H.; REICHENBACH, H.; TROWITZSCH, W. « Myxothiazol, an Antibiotic from *Myxococcus Fulvus* (myxobacterales) I. Cultivation, Isolation, Physico-Chemical and Biological Properties » *J. Antibiot.* 1980, 33, 1474–1479, DOI : [10.7164/antibiotics.33.1474](https://doi.org/10.7164/antibiotics.33.1474) (cité page 41)
- [209] AHN, J.-W.; WOO, S.-H.; LEE, C.-O.; CHO, K.-Y.; KIM, B.-S. « KR025, a New Cytotoxic Compound from *Myxococcus fulvus* » *J. Nat. Prod.* 1999, 62, 495–496, DOI : [10.1021/np9804233](https://doi.org/10.1021/np9804233) (cité page 41)
- [210] BÖHLENDORF, B.; HERRMANN, M.; HECHT, H.-J.; SASSE, F.; FORCHE, E.; KUNZE, B.; REICHENBACH, H.; HÖFLE, G. « Melithiazols A–N: New Antifungal  $\beta$ -Methoxyacrylates from Myxobacteria » *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 1999, 2601–2608, URL : <http://doi.org/dw6d8k> (cité page 41)
- [211] GEBAUER, J.; ARSENIYADIS, S.; COSSY, J. « A Concise Total Synthesis of Melithiazole C » *Org. Lett.* 2007, 9, 3425–3427, DOI : [10.1021/ol701459j](https://doi.org/10.1021/ol701459j) (cité pages 41, 42, 61, 119)
- [212] UNG, A. T.; PYNE, S. G. « Asymmetric synthesis of (1R,2S,3R)-2-acetyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)thiazole » *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, 9, 1395–1407, DOI : [10.1016/S0957-4166\(98\)00104-9](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(98)00104-9) (cité pages 41, 61)
- [213] BURKE, B.; PARKINS, H.; TALBOT, A. M. « An Oxazole and Its Precursor in *Amyris balsamifera* » *Heterocycles* 1979, 12, 349–351, DOI : [10.3987/R-1979-03-0349](https://doi.org/10.3987/R-1979-03-0349) (cité page 42)
- [214] DOMÍNGUEZ, X. A.; DE LA FUENTE, G.; GONZÁLEZ, A. G.; REINA, M.; TIMÓN, I. « Two New Oxazoles from *Amyris texana* P. Wilson » *Heterocycles* 1988, 27, 35–38, DOI : [10.3987/COM-87-4326](https://doi.org/10.3987/COM-87-4326) (cité page 42)
- [215] VERRIER, C.; FIOL-PETIT, C.; HOARAU, C.; MARSAIS, F. « DPO and POPOP carboxylate-analog sensors by sequential palladium-catalysed direct arylation of oxazole-4-carboxylates » *Org. Biomol. Chem.* 2011, 9, 6215–6218, DOI : [10.1039/C1OB05261F](https://doi.org/10.1039/C1OB05261F) (cité page 43)
- [216] 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, DOI : [10.1021/ol901525t](https://doi.org/10.1021/ol901525t) (cité pages 43, 51–53, 79, 104, 115–119)
- [217] CAVA, M. P.; LEVINSON, M. I. « Thionation reactions of lawesson's reagents » *Tetrahedron* 1985, 41, 5061–5087, DOI : [10.1016/S0040-4020\(01\)96753-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)96753-5) (cité pages 54, 67, 118)
- [218] SOUTO, J. A.; VAZ, E.; LEPORE, I.; PÖPPLER, A.-C.; FRANCI, G.; ÁLVAREZ, R.; ALTUCCI, L.; DE LERA, R. « Synthesis and Biological Characterization of the Histone Deacetylase Inhibitor Largazole and C7- Modified Analogues » *J. Med. Chem.* 2010, 53, 4654–4667, DOI : [10.1021/jm100244y](https://doi.org/10.1021/jm100244y) (cité page 54)
- [219] BENELKEBIR, H.; MARIE, S.; HAYDEN, A. L.; LYLE, J.; LOADMAN, P. M.; CRABB, S. J.; PACKHAM, G.; GANESAN, A. « Total synthesis of largazole and analogues: HDAC inhibition, antiproliferative activity and metabolic stability » *Bioorg. Med. Chem.* 2011, 19, 3650–3658, DOI : [10.1016/j.bmc.2011.02.024](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.02.024) (cité page 54)
- [220] ISHIYAMA, T.; MURATA, M.; MIYAURA, N. « Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes: A Direct Procedure for Arylboronic Esters » *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7508–7510, DOI : [10.1021/jo00128a024](https://doi.org/10.1021/jo00128a024) (cité page 55)
- [221] ISHIYAMA, T.; ITOH, Y.; KITANO, T.; MIYAURA, N. « Synthesis of arylboronates via the palladium(0)-catalyzed cross-coupling reaction of tetra(alkoxy)diborons with aryl triflates » *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 3447–3450, DOI : [10.1016/S0040-4039\(97\)00642-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)00642-4) (cité page 55)
- [222] GIROUX, A.; HAN, Y.; PRASIT, P. « One pot biaryl synthesis via in situ boronate formation » *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 3841–3844, DOI : [10.1016/S0040-4039\(97\)00767-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)00767-3) (cité page 56)

- [223] MURATA, M.; WATANABE, S.; MASUDA, Y. « Novel Palladium(0)-Catalyzed Coupling Reaction of Dialkoxyborane with Aryl Halides: Convenient Synthetic Route to Arylboronates » *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6458–6459, DOI : [10.1021/jo970963p](https://doi.org/10.1021/jo970963p) (cité page 56)
- [224] MURATA, M.; OYAMA, T.; WATANABE, S.; MASUDA, Y. « Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Halides or Triflates with Dialkoxyborane: A Novel and Facile Synthetic Route to Arylboronates » *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 164–168, DOI : [10.1021/jo991337q](https://doi.org/10.1021/jo991337q) (cité page 56)
- [225] LAM, K. C.; MARDER, T. B.; LIN, Z. « Mechanism of the Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Halides with Pinacolborane » *Organometallics* **2010**, *29*, 1849–1857, DOI : [10.1021/om9010802](https://doi.org/10.1021/om9010802) (cité page 56)
- [226] BAUDOIN, O.; GUÉNARD, D.; GUÉRITTE, F. « Palladium-Catalyzed Borylation of Ortho-Substituted Phenyl Halides and Application to the One-Pot Synthesis of 2,2'-Disubstituted Biphenyls » *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9268–9271, DOI : [10.1021/jo005663d](https://doi.org/10.1021/jo005663d) (cité page 57)
- [227] PASCAL, C.; DUBOIS, J.; GUÉNARD, D.; GUÉRITTE, F. « Synthesis of Biphenyls Mimicking the Structure of the Antimitotic Rhazinilam » *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6414–6420, DOI : [10.1021/jo980697v](https://doi.org/10.1021/jo980697v) (cité page 57)
- [228] PASCAL, C.; DUBOIS, J.; GUÉNARD, D.; TCHERTANOV, L.; THORET, S.; GUÉRITTE, F. « Antimitotic agents interacting with tubulin: Synthesis and structure-activity relationships of novel ortho bridged biphenyls of the rhazinilam type » *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14737–14756, DOI : [10.1016/S0040-4020\(98\)00903-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(98)00903-X) (cité page 57)
- [229] DUPONT, C.; GUÉNARD, D.; THAL, C.; THORET, S.; GUÉRITTE, F. « Synthesis of a rhazinilam analogue acting as an inhibitor of tubulin assembly » *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5853–5856, DOI : [10.1016/S0040-4039\(00\)00983-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)00983-7) (cité page 57)
- [230] ISHIYAMA, T.; ISHIDA, K.; MIYAJIMA, N. « Synthesis of pinacol arylboronates via cross-coupling reaction of bis(pinacolato)diboron with chloroarenes catalyzed by palladium(0)-tricyclohexylphosphine complexes » *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9813–9816, DOI : [10.1016/S0040-4020\(01\)00998-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00998-X) (cité page 57)
- [231] FÜRSTNER, A.; SEIDEL, G. « Microwave-Assisted Synthesis of Pinacol Boronates from Aryl Chlorides Catalyzed by a Palladium/Imidazolium Salt System » *Org. Lett.* **2002**, *4*, 541–543, DOI : [10.1021/ol0171463](https://doi.org/10.1021/ol0171463) (cité page 57)
- [232] BILLINGSLEY, K. L.; BARDER, T. E.; BUCHWALD, S. L. « Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Chlorides: Scope, Applications, and Computational Studies » *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5359–5363, DOI : [10.1002/anie.200701551](https://doi.org/10.1002/anie.200701551) (cité pages 57, 64)
- [233] HADDENHAM, D.; BAILEY, C. L.; VU, C.; NEPOMUCENO, G.; EAGON, S.; PASUMANSKY, L.; SINGARAM, B. « Lithium aminoborohydrides 17. Palladium catalyzed borylation of aryl iodides, bromides, and triflates with diisopropylaminoborane prepared from lithium diisopropylaminoborohydride » *Tetrahedron* **2011**, *67*, 576–583, DOI : [10.1016/j.tet.2010.11.065](https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.11.065) (cité page 59)
- [234] CHOW, W. K.; SO, C. M.; LAU, C. P.; KWONG, F. Y. « Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Mesylates and Tosylates and Their Applications in One-Pot Sequential Suzuki–Miyaura Biaryl Synthesis » *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6913–6917, DOI : [10.1002/chem.201100361](https://doi.org/10.1002/chem.201100361) (cité page 59)
- [235] CHOW, W. K.; YUEN, O. Y.; SO, C. M.; WONG, W. T.; KWONG, F. Y. « Carbon-Boron Bond Cross-Coupling Reaction Catalyzed by -PPh<sub>2</sub> Containing Palladium-Indolylphosphine Complexes » *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3543–3548, DOI : [10.1021/jo202472k](https://doi.org/10.1021/jo202472k) (cité page 59)
- [236] WANG, L.; CUI, X.; LI, J.; WU, Y.; ZHU, Z.; WU, Y. « Synthesis of Biaryls through a One-Pot Tandem Borylation/Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction Catalyzed by a Palladacycle » *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 595–603, DOI : [10.1002/ejoc.201101409](https://doi.org/10.1002/ejoc.201101409) (cité page 59)
- [237] KLEEBERG, C.; DANG, L.; LIN, Z.; MARDER, T. B. « A Facile Route to Aryl Boronates: Room-Temperature, Copper-Catalyzed Borylation of Aryl Halides with Alkoxy Diboron Reagents » *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5350–5354, DOI : [10.1002/anie.200901879](https://doi.org/10.1002/anie.200901879) (cité page 59)
- [238] TOBISU, M.; KINUTA, H.; KITA, Y.; RÉMOND, E.; CHATANI, N. « Rhodium(I)-Catalyzed Borylation of Nitriles through the Cleavage of Carbon–Cyano Bonds » *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 115–118, DOI : [10.1021/ja2095975](https://doi.org/10.1021/ja2095975) (cité page 59)
- [239] ROSEN, B. M.; HUANG, C.; PERCEC, V. « Sequential Ni-Catalyzed Borylation and Cross-Coupling of Aryl Halides via in Situ Prepared Neopentylglycolborane » *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2597–2600, DOI : [10.1021/ol800832n](https://doi.org/10.1021/ol800832n) (cité page 59)
- [240] WILSON, D. A.; WILSON, C. J.; ROSEN, B. M.; PERCEC, V. « Two-Step, One-Pot Ni-Catalyzed Neopentylglycolborylation and Complementary Pd/Ni-Catalyzed Cross-Coupling with Aryl Halides, Mesylates, and Tosylates » *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4879–4882, DOI : [10.1021/ol801972f](https://doi.org/10.1021/ol801972f) (cité page 59)
- [241] MOLDOVEANU, C.; WILSON, D. A.; WILSON, C. J.; CORCORAN, P.; ROSEN, B. M.; PERCEC, V. « Neopentylglycolborylation of Aryl Chlorides Catalyzed by the Mixed Ligand System NiCl<sub>2</sub>(dppp)/dppf » *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4974–4977, DOI : [10.1021/ol902155e](https://doi.org/10.1021/ol902155e) (cité page 59)

- [242] WILSON, D. A.; WILSON, C. J.; MOLDOVEANU, C.; RESMERITA, A.-M.; CORCORAN, P.; HOANG, L. M.; ROSEN, B. M.; PERCEC, V. « Neopentylglycolborylation of Aryl Mesylates and Tosylates Catalyzed by Ni-Based Mixed-Ligand Systems Activated with Zn » *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 1800–1801, DOI : 10.1021/ja910808x (cité page 59)
- [243] HUANG, K.; YU, D.-G.; ZHENG, S.-F.; WU, Z.-H.; SHI, Z.-J. « Borylation of Aryl and Alkenyl Carbamates through Ni-Catalyzed C–O Activation » *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 786–791, DOI : 10.1002/chem.201001943 (cité page 59)
- [244] MOLANDER, G. A.; TRICE, S. L. J.; DREHER, S. D. « Palladium-Catalyzed, Direct Boronic Acid Synthesis from Aryl Chlorides: A Simplified Route to Diverse Boronate Ester Derivatives » *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 17701–17703, DOI : 10.1021/ja1089759 (cité page 59)
- [245] PILARSKI, L. T.; SZABÓ, K. J. « Palladium-Catalyzed Direct Synthesis of Organoboronic Acids » *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 8230–8232, DOI : 10.1002/anie.201102384 (cité page 59)
- [246] MOLANDER, G. A.; TRICE, S. L. J.; KENNEDY, S. M.; DREHER, S. D.; TUDGE, M. T. « Scope of the Palladium-Catalyzed Aryl Borylation Utilizing Bis-Boronic Acid » *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 11667–11673, DOI : 10.1021/ja303181m (cité page 59)
- [247] MOLANDER, G. A.; TRICE, S. L. J.; KENNEDY, S. M. « Scope of the Two-Step, One-Pot Palladium-Catalyzed Borylation/Suzuki Cross-Coupling Reaction Utilizing Bis-Boronic Acid » *J. Org. Chem.* 2012, 77, 8678–8688, DOI : 10.1021/jo301642v (cité page 60)
- [248] NARAYANA, B.; RAJ, K. V.; ASHALATHA, B.; KUMARI, N.; SAROJINI, B. « Synthesis of some new 5-(2-substituted-1,3-thiazol-5-yl)-2-hydroxy benzamides and their 2-alkoxy derivatives as possible antifungal agents » *Eur. J. Med. Chem.* 2004, 39, 867–872, DOI : 10.1016/j.ejmech.2004.06.003 (cité pages 61, 120)
- [249] MARGIOTTA, N.; OSTUNI, R.; RANALDO, R.; DENORA, N.; LAQUINTANA, V.; TRAPANI, G.; LISO, G.; NATILE, G. « Synthesis and Characterization of a Platinum(II) Complex Tethered to a Ligand of the Peripheral Benzodiazepine Receptor » *J. Med. Chem.* 2007, 50, 1019–1027, DOI : 10.1021/jm0612160 (cité pages 62, 119)
- [250] GUHA, S. K.; WU, B.; KIM, B. S.; BAIK, W.; KOO, S. « TMS·OTf-Catalyzed  $\alpha$ -bromination of carbonyl compounds by *N*-bromosuccinimide » *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 291–293, DOI : 10.1016/j.tetlet.2005.11.023 (cité page 62)
- [251] JUST-BARINGO, X.; BRUNO, P.; ALBERICIO, F.; ÁLVAREZ, M. « Highly efficient, multigram and enantiopure synthesis of (S)-2-(2,4'-bithiazol-2-yl)pyrrolidine » *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 5435–5437, DOI : 10.1016/j.tetlet.2011.07.128 (cité pages 63, 119)
- [252] WUTS, P.; GREENE, T., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4<sup>e</sup> éd.; John Wiley & Sons : 2006, p. 748–756, URL : <http://books.google.fr/books?id=KPyGzoxfAt0C> (cité page 67)
- [253] ENGLE, K. M.; WANG, D.-H.; YU, J.-Q. « Ligand-Accelerated C–H Activation Reactions: Evidence for a Switch of Mechanism » *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 14137–14151, DOI : 10.1021/ja105044s (cité page 67)
- [254] CLOUGH, J. M.; DUBE, H.; MARTIN, B. J.; PATTENDEN, G.; REDDY, K. S.; WALDRON, I. R. « Total synthesis of myxothiazols, novel bis-thiazole  $\beta$ -methoxyacrylate-based anti-fungal compounds from myxobacteria » *Org. Biomol. Chem.* 2006, 4, 2906–2911, DOI : 10.1039/B603433K (cité page 72)
- [255] KAMISAKI, H.; NANJO, T.; TSUKANO, C.; TAKEMOTO, Y. « Domino Pd-Catalyzed Heck Cyclization and Bismuth-Catalyzed Hydroamination: Formal Synthesis of Elacomine and Isoelacomine » *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 626–633, DOI : 10.1002/chem.201002287 (cité page 76)
- [256] NUHANT, P.; RAIKAR, S. B.; WYPYCH, J.-C.; DELPECH, B.; MARAZANO, C. « Enhancement of 5-Aminopenta-2,4-dienals Electrophilicity via Activation by *O,N*-Bistrifluoroacetylation. Application to an *N*-Acyl Pictet-Spengler Reaction » *J. Org. Chem.* 2009, 74, 9413–9421, DOI : 10.1021/jo9019545 (cité page 76)
- [257] SPENCER, C.; BALSELLS, J.; LI, H. « Practical cleavage of trifluoroacetamides with *p*-toluenesulfonic acid » *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 1010–1012, DOI : 10.1016/j.tetlet.2008.12.050 (cité page 76)
- [258] KATRITZKY, A. R.; LAM, J. N. « Heterocyclic *N*-Oxides and *N*-Imides » *Heterocycles* 1992, 33, 1011–1049, DOI : 10.3987/REV-91-SR3 (cité page 86)
- [259] COPÉRET, C.; ADOLFSSON, H.; KHUONG, T.-A. V.; YUDIN, A. K.; SHARPLESS, K. B. « A Simple and Efficient Method for the Preparation of Pyridine *N*-Oxides » *J. Org. Chem.* 1998, 63, 1740–1741, DOI : 10.1021/jo9723467 (cité page 86)
- [260] 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. « Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Azine and Azole *N*-Oxides: Reaction Development, Scope and Applications in Synthesis » *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 3291–3306, DOI : 10.1021/ja808332k (cité page 86)
- [261] ROUSSEAU, R. J.; ROBINS, R. K. « The synthesis of various chloroimidazo[4,5-*c*]pyridines and related derivatives » *J. Heterocycl. Chem.* 1965, 2, 196–201, DOI : 10.1002/jhet.5570020217 (cité page 86)

- [262] CARON, S.; DO, N. M.; SIESER, J. E. « A practical, efficient, and rapid method for the oxidation of electron deficient pyridines using trifluoroacetic anhydride and hydrogen peroxide–urea complex » *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 2299–2302, DOI : [10.1016/S0040-4039\(00\)00165-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)00165-9) (cité pages 86, 116)
- [263] CAMPEAU, L.-C.; ROUSSEAU, S.; FAGNOU, K. « A Solution to the 2-Pyridyl Organometallic Cross-Coupling Problem: Regioselective Catalytic Direct Arylation of Pyridine *N*-Oxides » *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 18020–18021, DOI : [10.1021/ja056800x](https://doi.org/10.1021/ja056800x) (cité page 86)
- [264] AOYAGI, Y.; ABE, T.; OHTA, A. « Facile and Efficient Deoxygenation of Aromatic *N*-Oxides with Zinc and Aqueous Ammonium Chloride » *Synthesis* 1997, 891–894, DOI : [10.1055/s-1997-1280](https://doi.org/10.1055/s-1997-1280) (cité page 86)
- [265] YOUSSEF, S. « Recent trends in the chemistry of pyridine *N*-oxides » *ARKIVOC* 2001, (i), 242–268, URL : <http://www.arkat-usa.org/get-file/19897/> (cité page 86)
- [266] BALICKI, R.; KACZMAREK, L.; MALINOWSKI, M. « Selective Reduction of the N–O Bond in Heteroaromatic *N*-Oxides by  $\text{TiCl}_4/\text{SnCl}_2$  » *Synth. Commun.* 1989, 19, 897–900, DOI : [10.1080/00397918908051009](https://doi.org/10.1080/00397918908051009) (cité page 86)
- [267] SAINI, A.; KUMAR, S.; SANDHU, J. S. « An Efficient and General Method for the Deoxygenation of Organic *N*-Oxides Using  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  and  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  » *Synlett* 2006, 395–398, DOI : [10.1055/s-2006-926269](https://doi.org/10.1055/s-2006-926269) (cité page 86)
- [268] KONWAR, D.; BORUAH, R. C.; SANDHU, J. S. « An Efficient General Method for the Deoxygenation of *N*-Arylnitrones, Azoxybenzenes, and *N*-Heteroarene *N*-Oxides » *Synthesis* 1990, 337–339, DOI : [10.1055/s-1990-26871](https://doi.org/10.1055/s-1990-26871) (cité page 86)
- [269] WANG, Y.; ESPENSON, J. H. « Efficient Catalytic Conversion of Pyridine *N*-Oxides to Pyridine with an Oxorhenium(V) Catalyst » *Org. Lett.* 2000, 2, 3525–3526, DOI : [10.1021/ol006595k](https://doi.org/10.1021/ol006595k) (cité page 86)
- [270] SANZ, R.; ESCRIBANO, J.; FERNÁNDEZ, Y.; AGUADO, R.; PEDROSA, M. R.; ARNÁIZ, F. J. « Deoxygenation of *N*-Oxides with Triphenylphosphine, Catalyzed by Dichlorodioxomolybdenum(VI) » *Synlett* 2005, 1389–1392, DOI : [10.1055/s-2005-868504](https://doi.org/10.1055/s-2005-868504) (cité page 86)
- [271] KATO, T.; YAMANAKA, H. « Reaction of Pyridine and Quinoline *N*-Oxides with Phenylmagnesium Bromide » *J. Org. Chem.* 1965, 30, 910–913, DOI : [10.1021/jo01014a061](https://doi.org/10.1021/jo01014a061) (cité page 86)
- [272] KELLOGG, R. M.; VAN BERGEN, T. J. « Reactions of aryl Grignard reagents with pyridine 1-oxide. Structure of the addition products » *J. Org. Chem.* 1971, 36, 1705–1708, DOI : [10.1021/jo00811a034](https://doi.org/10.1021/jo00811a034) (cité page 86)
- [273] ANDERSSON, H.; ALMQVIST, F.; OLSSON, R. « Synthesis of 2-Substituted Pyridines via a Regiospecific Alkylation, Alkynylation, and Arylation of Pyridine *N*-Oxides » *Org. Lett.* 2007, 9, 1335–1337, DOI : [10.1021/ol070184n](https://doi.org/10.1021/ol070184n) (cité page 87)
- [274] ZHANG, F.; DUAN, X.-F. « Facile One-Pot Direct Arylation and Alkylation of Nitropyridine *N*-Oxides with Grignard Reagents » *Org. Lett.* 2011, 13, 6102–6105, DOI : [10.1021/ol202597b](https://doi.org/10.1021/ol202597b) (cité page 87)
- [275] REISSERT, A. « Ueber die Einführung der Benzoyl-gruppe in tertiäre cyclische Basen » *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1905, 38, 1603–1614, DOI : [10.1002/cber.19050380260](https://doi.org/10.1002/cber.19050380260) (cité page 88)
- [276] FEELY, W. E.; BEAVERS, E. M. « Cyanation of Amine Oxide Salts. A New Synthesis of Cyanopyridines » *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 4004–4007, DOI : [10.1021/ja01524a046](https://doi.org/10.1021/ja01524a046) (cité page 88)
- [277] OKAMOTO, T.; TANI, H. « Synthesis of 2- and 4-Cyanopyridines » *Chem. Pharm. Bull.* 1959, 7, 130–131, DOI : [10.1248/cpb.7.130](https://doi.org/10.1248/cpb.7.130) (cité page 88)
- [278] OKAMOTO, T.; TANI, H. « Reaction Mechanism in Aromatic Heterocyclic Compound. I. The Reactions of *N*-Alkoxyppyridinium Derivatives » *Chem. Pharm. Bull.* 1959, 7, 925–930, DOI : [10.1248/cpb.7.925](https://doi.org/10.1248/cpb.7.925) (cité page 88)
- [279] KOBAYASHI, Y.; KUMADAKI, I. « Studies on Organic Fluorine Compounds. V. Preparations and Reactions of *N*-Oxides of Trifluoromethylated Pyridines » *Chem. Pharm. Bull.* 1969, 17, 510–514, DOI : [10.1248/cpb.17.510](https://doi.org/10.1248/cpb.17.510) (cité page 88)
- [280] HARUSAWA, S.; HAMADA, Y.; SHIOIRI, T. « New Methods and Reagents in Organic Synthesis. 12. Reaction of Diethyl Phosphorocyanidate (DEPC) with Aromatic Amine Oxides. A Modified Reissert-Henze Reaction » *Heterocycles* 1981, 15, 981–984, DOI : [10.3987/S-1981-02-0981](https://doi.org/10.3987/S-1981-02-0981) (cité page 88)
- [281] FIFE, W. K. « Regioselective cyanation of pyridine 1-oxides with trimethylsilanecarbonitrile: a modified Reissert-Henze reaction » *J. Org. Chem.* 1983, 48, 1375–1377, DOI : [10.1021/jo00156a053](https://doi.org/10.1021/jo00156a053) (cité page 88)
- [282] FIFE, W. K. « Regioselective Cyanation of 3-Substituted Pyridine 1-Oxides » *Heterocycles* 1984, 22, 93–96, DOI : [10.3987/R-1984-01-0093](https://doi.org/10.3987/R-1984-01-0093) (cité page 88)
- [283] FIFE, W. K.; BOYER, B. D. « 1-Acyloxyppyridinium Ion: The Reactive Intermediate in a Modified Reissert-Henze Reaction » *Heterocycles* 1984, 22, 1121–1124, DOI : [10.3987/R-1984-05-1121](https://doi.org/10.3987/R-1984-05-1121) (cité page 88)
- [284] VORBRÜGGEN, H.; KROLIKIEWICZ, K. « Trimethylsilanol as Leaving Group; III. A Simple One-Step Conversion of Aromatic Heterocyclic *N*-Oxides to  $\alpha$ -Cyano Aromatic *N*-Heterocycles » *Synthesis* 1983, 316–319, DOI : [10.1055/s-1983-30321](https://doi.org/10.1055/s-1983-30321) (cité page 89)

- [285] LONDREGAN, A. T.; JENNINGS, S.; WEI, L. « General and Mild Preparation of 2-Aminopyridines » *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5254–5257, DOI : [10.1021/ol102301u](https://doi.org/10.1021/ol102301u) (cité pages 89, 107)
- [286] LONDREGAN, A. T.; JENNINGS, S.; WEI, L. « Mild Addition of Nucleophiles to Pyridine-*N*-Oxides » *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1840–1843, DOI : [10.1021/ol200352g](https://doi.org/10.1021/ol200352g) (cité pages 89, 107)
- [287] LONDREGAN, A. T.; FARLEY, K. A.; LIMBERAKIS, C.; MULLINS, P. B.; PIOTROWSKI, D. W. « A New and Useful Method for the Macrocyclization of Linear Peptides » *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2890–2893, DOI : [10.1021/ol301173m](https://doi.org/10.1021/ol301173m) (cité pages 89, 107)
- [288] PIVSA-ART, S.; SATOH, T.; KAWAMURA, Y.; MIURA, M.; NOMURA, M. « Palladium-Catalyzed Arylation of Azole Compounds with Aryl Halides in the Presence of Alkali Metal Carbonates and the Use of Copper Iodide in the Reaction » *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467–473, DOI : [10.1246/bcsj.71.467](https://doi.org/10.1246/bcsj.71.467) (cité page 90)
- [289] DO, H.-Q.; DAUGULIS, O. « Copper-Catalyzed Arylation of Heterocycle C–H Bonds » *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12404–12405, DOI : [10.1021/ja075802+](https://doi.org/10.1021/ja075802+) (cité page 90)
- [290] DO, H.-Q.; KHAN, R. M. K.; DAUGULIS, O. « A General Method for Copper-Catalyzed Arylation of Arene C–H Bonds » *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15185–15192, DOI : [10.1021/ja805688p](https://doi.org/10.1021/ja805688p) (cité page 90)
- [291] BELLINA, F.; CAUTERUCCIO, S.; ROSSI, R. « Development and application of effective protocols for the synthesis of arylheteroarenes and biheteroaryls, including bioactive derivatives, by highly regioselective transition metal-catalyzed direct intermolecular arylation reactions of five-membered heteroarenes with (hetero)aryl halides » *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 774–790, DOI : [10.2174/138527208784567205](https://doi.org/10.2174/138527208784567205) (cité page 90)
- [292] DAUGULIS, O.; DO, H.-Q.; SHABASHOV, D. « Palladium- and Copper-Catalyzed Arylation of Carbon-Hydrogen Bonds » *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074–1086, DOI : [10.1021/ar9000058](https://doi.org/10.1021/ar9000058) (cité page 90)
- [293] BESSELIÈVRE, F.; LEBREQUIER, S.; MAHUTEAU-BETZER, F.; PIGUEL, S. « C–H Bond Activation: A Versatile Protocol for the Direct Arylation and Alkenylation of Oxazoles » *Synthesis* **2009**, 3511–3518, DOI : [10.1055/s-0029-1216987](https://doi.org/10.1055/s-0029-1216987) (cité page 90)
- [294] BERTUS, P.; FECOURT, F.; BAUDER, C.; PALE, P. « Evidence for the in situ formation of copper acetylides during Pd/Cu catalyzed synthesis of enynes: a new synthesis of allenynols » *New J. Chem.* **2004**, *28*, 12–14, DOI : [10.1039/B309094A](https://doi.org/10.1039/B309094A) (cité page 91)
- [295] CHINCHILLA, R.; NAJERA, C. « Recent advances in Sonogashira reactions » *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084–5121, DOI : [10.1039/C1CS15071E](https://doi.org/10.1039/C1CS15071E) (cité page 91)
- [296] BORDWELL, F. G.; DRUCKER, G. E.; ANDERSEN, N. H.; DENNISTON, A. D. « Acidities of hydrocarbons and sulfur-containing hydrocarbons in dimethyl sulfoxide solutions » *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7310–7313, DOI : [10.1021/ja00283a028](https://doi.org/10.1021/ja00283a028) (cité page 91)
- [297] SHEN, K.; FU, Y.; LI, J.-N.; LIU, L.; GUO, Q.-X. « What are the pKa values of C–H bonds in aromatic heterocyclic compounds in DMSO? » *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1568–1576, DOI : [10.1016/j.tet.2006.12.032](https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.12.032) (cité page 91)
- [298] REGEL, E.; BÜCHEL, K.-H. « C-Acylierung von 5 gliedrigen *N*-Heterocyclen, I. Acylierung an C-2 von Imidazolen und Benzimidazolen » *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 145–158, DOI : [10.1002/jlac.197719770115](https://doi.org/10.1002/jlac.197719770115) (cité pages 92, 93)
- [299] REGEL, E. « C-Acylierung von 5 gliedrigen *N*-Heterocyclen, II. Acylierung von 1-Acylimidazolen, Thiazolen und Oxazolen sowie Darstellung *N*-unsubstituierter C-Acylazole » *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 159–168, DOI : [10.1002/jlac.197719770116](https://doi.org/10.1002/jlac.197719770116) (cité pages 92, 93, 95)
- [300] HLASTA, D. J. « Novel Use of Imidazolium Ylides in an Efficient Synthesis of 2-Substituted Imidazoles » *Org. Lett.* **2001**, *3*, 157–159, DOI : [10.1021/ol006734y](https://doi.org/10.1021/ol006734y) (cité page 93)
- [301] DENG, Y.; HLASTA, D. J. « The synthesis of 2-substituted azoles through a one-pot three-component reaction » *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 189–192, DOI : [10.1016/S0040-4039\(01\)02110-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)02110-4) (cité page 93)
- [302] HARN, N. K.; GRAMER, C. J.; ANDERSON, B. A. « Acylation of oxazoles by the copper-mediated reaction of oxazol-2-ylzinc chloride derivatives » *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9453–9456, DOI : [10.1016/0040-4039\(95\)02051-9](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)02051-9) (cité page 94)
- [303] COUTURE, A.; GRANDCLAUDON, P.; HOARAU, C.; CORNET, J.; HÉNICHART, J.-P.; HOUSSIN, R. « Metalation of 4-Oxazolinyloxazole Derivatives. A Convenient Route to 2,4-Bifunctionalized Oxazoles » *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3601–3606, DOI : [10.1021/jo010762s](https://doi.org/10.1021/jo010762s) (cité page 94)
- [304] ZIFCSAK, C. A.; HLASTA, D. J. « Current methods for the synthesis of 2-substituted azoles » *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8991–9016, DOI : [10.1016/j.tet.2004.07.016](https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.07.016) (cité page 94)
- [305] ROHBOGNER, C. J.; WUNDERLICH, S. H.; CLOSOSKI, G. C.; KNOCHEL, P. « New Mixed Li/Mg and Li/Mg/Zn Amides for the Chemoselective Metallation of Arenes and Heteroarenes » *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 1781–1795, DOI : [10.1002/ejoc.200801277](https://doi.org/10.1002/ejoc.200801277) (cité page 94)
- [306] JOULE, J. A.; MILLS, K., *Heterocyclic Chemistry*, 5<sup>e</sup> éd.; John Wiley & Sons : 2010, p. 763 (cité page 94)

- [307] PIPPEL, D. J.; MAPES, C. M.; MANI, N. S. « Reactions between Weinreb Amides and 2-Magnesiated Oxazoles: A Simple and Efficient Preparation of 2-Acyl Oxazoles » *J. Org. Chem.* 2007, 72, 5828–5831, DOI : [10.1021/jo070646a](https://doi.org/10.1021/jo070646a) (cité page 94)
- [308] DONDONI, A.; FANTIN, G.; FOGAGNOLO, M.; MEDICI, A.; PEDRINI, P. « Synthesis and carbodemetalation reactions of 4-methyl- and 5-aryl-2-(trimethylsilyl)oxazoles. Carbon-carbon bond formation at C-2 of the oxazole ring » *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3413–3420, DOI : [10.1021/jo00391a046](https://doi.org/10.1021/jo00391a046) (cité pages 94, 142)
- [309] DONDONI, A.; FANTIN, G.; FOGAGNOLO, M.; MEDICI, A.; PEDRINI, P. « Synthesis of (trimethylsilyl)thiazoles and reactions with carbonyl compounds. Selectivity aspects and synthetic utility » *J. Org. Chem.* 1988, 53, 1748–1761, DOI : [10.1021/jo00243a029](https://doi.org/10.1021/jo00243a029) (cité pages 94, 136)
- [310] KRASOVSKIY, A.; KOPP, F.; KNOCHEL, P. « Soluble Lanthanide Salts ( $\text{LnCl}_3 \cdot 2 \text{LiCl}$ ) for the Improved Addition of Organomagnesium Reagents to Carbonyl Compounds » *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 497–500, DOI : [10.1002/anie.200502485](https://doi.org/10.1002/anie.200502485) (cité page 95)
- [311] WUNDERLICH, S. H.; KNOCHEL, P. « Atom-Economical Preparation of Aryl- and Heteroaryl-Lanthanum Reagents by Directed ortho-Metalation by Using  $\text{tmp}_3[\text{La}]$  » *Chem. Eur. J.* 2010, 16, 3304–3307, DOI : [10.1002/chem.200903157](https://doi.org/10.1002/chem.200903157) (cité page 95)
- [312] WU, X.-F.; ANBARASAN, P.; NEUMANN, H.; BELLER, M. « Palladium-Catalyzed Carbonylative C–H Activation of Heteroarenes » *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 7316–7319, DOI : [10.1002/anie.201003895](https://doi.org/10.1002/anie.201003895) (cité pages 95, 134, 136, 138)
- [313] HYVL, J.; SROGL, J. « Copper-Catalyzed Activation of Disulfides as a Key Step in the Synthesis of Benzothiazole Moieties » *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 2010, 2849–2851, DOI : [10.1002/ejoc.201000174](https://doi.org/10.1002/ejoc.201000174) (cité page 95)
- [314] YANG, X.-L.; XU, C.-M.; LIN, S.-M.; CHEN, J.-X.; DING, J.-C.; WU, H.-Y.; SU, W.-K. « Eco-friendly synthesis of 2-substituted benzothiazoles catalyzed by cetyltrimethyl ammonium bromide (CTAB) in water » *J. Braz. Chem. Soc.* 2010, 21, 37–42, URL : [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-50532010000100007&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50532010000100007&nrm=iso) (cité page 95)
- [315] FAN, X.; HE, Y.; WANG, Y.; XUE, Z.; ZHANG, X.; WANG, J. « A novel and practical synthesis of 2-benzoylbenzothiazoles and 2-benzylbenzothiazoles » *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 899–902, DOI : [10.1016/j.tetlet.2010.12.057](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.12.057) (cité page 95)
- [316] ZHU, Y.-P.; JIA, F.-C.; LIU, M.-C.; WU, A.-X. « A Multipathway Coupled Domino Strategy: Metal-free Oxidative Cyclization for One-Pot Synthesis of 2-Acylbenzothiazoles from Multifunctional Substrates » *Org. Lett.* 2012, 14, 4414–4417, DOI : [10.1021/ol301921t](https://doi.org/10.1021/ol301921t) (cité page 95)
- [317] MU, X.-J.; ZOU, J.-P.; ZENG, R.-S.; WU, J.-C. « Mn(III)-Promoted cyclization of substituted thioformanilides under microwave irradiation: a new reagent for 2-substituted benzothiazoles » *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 4345–4347, DOI : [10.1016/j.tetlet.2005.04.090](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.04.090) (cité page 95)
- [318] FAN, X.; HE, Y.; GUO, S.; ZHANG, X. «  $\text{RuCl}_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$  Catalyzed Tandem Reaction of Alkynylbromides with 2-Aminothiophenols in Water: A Convenient Synthesis of 2-Benzoylbenzothiazoles » *Aust. J. Chem.* 2011, 64, 1568–1573, URL : <http://dx.doi.org/10.1071/CH11217> (cité page 95)
- [319] FAN, X.; HE, Y.; ZHANG, X.; GUO, S.; WANG, Y. « Synthesis of heteroaryl ketones via tandem reaction of 1,1-dibromoethenes » *Tetrahedron* 2011, 67, 6369–6374, DOI : [10.1016/j.tet.2011.05.111](https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.05.111) (cité pages 95, 134)
- [320] LECLERC, J.-P.; FAGNOU, K. « Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Diazine *N*-Oxides with Aryl Chlorides, Bromides, and Iodides » *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 7781–7786, DOI : [10.1002/anie.200602773](https://doi.org/10.1002/anie.200602773) (cité page 117)
- [321] TAMURA, Y.; KAWASAKI, T.; ADACHI, M.; KITA, Y. « Reaction of Grignard Reagents with the Combined Reagent Triphenylphosphine Thiocyanate; A Versatile Route to *N*-Unsubstituted Thioamides » *Synthesis* 1979, 887–889, DOI : [10.1055/s-1979-28861](https://doi.org/10.1055/s-1979-28861) (cité page 120)
- [322] MOON, J.; JANG, M.; LEE, S. « Palladium-Catalyzed Decarboxylative Coupling of Alkynyl Carboxylic Acids and Aryl Halides » *J. Org. Chem.* 2009, 74, 1403–1406, DOI : [10.1021/jo802290r](https://doi.org/10.1021/jo802290r) (cité page 133)
- [323] BOGA, C.; STENGEL, R.; ABDAYEM, R.; DEL VECCHIO, E.; FORLANI, L.; TODESCO, P. E. « Regioselectivity in the Addition of Vinylmagnesium Bromide to Heteroaryl Ketones: C- versus O-Alkylation » *J. Org. Chem.* 2004, 69, 8903–8909, DOI : [10.1021/jo048948p](https://doi.org/10.1021/jo048948p) (cité pages 134, 135)
- [324] GEMMA, S.; CAMPANI, G.; BUTINI, S.; KUKREJA, G.; COCCONE, S. S.; JOSHI, B. P.; PERSICO, M.; NACCI, V.; FIORINI, I.; NOVELLINO, E.; FATTORUSSO, E.; TAGLIALATELA-SCAFATI, O.; SAVINI, L.; TARAMELLI, D.; BASILICO, N.; PARAPINI, S.; MORACE, G.; YARDLEY, V.; CROFT, S.; COLETTA, M.; MARINI, S.; FATTORUSSO, C. « Clotrimazole Scaffold as an Innovative Pharmacophore Towards Potent Antimalarial Agents: Design, Synthesis, and Biological and Structure-Activity Relationship Studies » *J. Med. Chem.* 2008, 51, 1278–1294, DOI : [10.1021/jm701247k](https://doi.org/10.1021/jm701247k) (cité page 136)

- [325] KUDELKO, A. « The synthesis of bis(1,3,4-oxadiazol-2-yl-phenylmethyl) sulfides and other related 1,3,4-oxadiazoles from 1,1'-diphenylthiodiacetic acid dihydrazide and triethyl orthoesters » *Tetrahedron* 2011, 67, 8502–8508, DOI : [10.1016/j.tet.2011.09.018](https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.09.018) (cité page 145)



## Résumé

Face à l'apparition grandissante de souches bactériennes multi-résistantes à l'arsenal d'antibiotiques actuels, les *thiopeptides antibiotiques*, bien que connus depuis plus de 60 ans, suscitent actuellement un fort regain d'intérêt. En effet, cette classe de molécules présente une forte activité antibiotique contre des souches bactériennes résistantes et multirésistantes, telles que les SARM et les ERV, et met en œuvre deux modes d'inhibition originaux de la synthèse protéique encore inexploités en thérapie antibiotique humaine. Leur développement pharmacologique est en particulier freiné par la difficulté de préparation de ces molécules d'une grande complexité structurale.

Le développement d'une stratégie innovante de synthèse des cœurs hétérocycliques, partie structurellement la plus élaborée, des thiopeptides antibiotiques de la série *d* est étudiée dans ce travail. L'approche synthétique employée repose sur l'étude et la valorisation de nouvelles méthodologies de fonctionnalisation directe des liaisons carbone-halogène et carbone-hydrogène de mono- et bis-thiazoles avec une large gamme d'(hétéro)aromatiques, et notamment la pyridine pré-halogénée ou *N*-oxydée. La viabilité du plan de synthèse est démontrée par la préparation du cœur hétérocyclique commun aux amythiamicines.

## Abstract

Due to the emergence of multiresistant bacterial strains to standard antibacterial agents, the naturally-occurring *thiopeptide antibiotics* are currently hardly considered, although they are known for 60 years. Indeed, this class of molecules shows an excellent antibiotic activity against resistant and multiresistant bacterial strains, such as MRSA and VRE, and implement two original inhibition mode of protein synthesis currently unemployed in human therapy. Their pharmacological development is notably fraught with the difficulty to develop versatile synthetic routes toward such structurally complex molecules.

In this context, a first, general and fast synthetic strategy to synthesize the common heterocyclic cores of the thiopeptides antibiotics in all the *d* series, considered as the main synthetic challenge, are studied herein. The innovative approach is based upon the development of novel direct couplings of carbon-halogen and carbon-hydrogen bonds of mono- and bi-thiazoles through transition-metal catalysis with a broad panel of (hetero)aromatics, including pre-halogenated and *N*-oxidized pyridine. As first application, the common heterocyclic core of the amythiamicins is prepared.